



HAL
open science

Réponses photo-induites d'analogie biomimétique de la cyclocurcumine: vers des thérapies assistées par la lumière

Jérémy Pécourneau

► **To cite this version:**

Jérémy Pécourneau. Réponses photo-induites d'analogie biomimétique de la cyclocurcumine: vers des thérapies assistées par la lumière. Chimie. Université de Lorraine, 2022. Français. NNT : 2022LORR0205 . tel-04448066

HAL Id: tel-04448066

<https://hal.science/tel-04448066v1>

Submitted on 9 Feb 2024

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

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

Ecole Doctorale C2MP (Chimie-Mécanique-Matériaux-Physique)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Chimie

Jérémy PECOURNEAU

Réponses photo-induites d'analogue biomimétique de la cyclocurcumine: vers des thérapies assistées par la lumière

Le 14 décembre 2022

Membres du jury :

Rapporteurs :	M. Nicolas GIUSEPPONE	Professeur, Université de Strasbourg, Institut Charles Sadron, CNRS, UPR 22, Strasbourg
	Mme Véronique ROSILIO	Professeur, Université Paris-Saclay, CNRS, UMR 8612, Paris
Examineurs :	Mme Céline FROCHOT	Directeur de recherche, Université de Lorraine, CNRS, LRGP UMR 7274, Nancy, <i>Présidente du jury</i>
	M. Rémi METIVIER	Directeur de recherche, ENS Paris-Saclay, CNRS, PPSM UMR 8531, Gif-sur-Yvette
	Mme Andreea PASC	Professeur, Université de Lorraine, CNRS, L2CM UMR 7053, Nancy, <i>Directrice de thèse</i>
	M. Maxime MOURER	Maître de Conférences HDR, Université de Lorraine, CNRS, L2CM UMR 7053, Nancy, <i>Co-directeur de thèse</i>
Membre invité :	M. Antonio MONARI	Professeur, Université Paris-Cité, CNRS, ITODYS UMR 7086, Paris

Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM), UMR CNRS 7053
Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine
BP 70239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy

« *Le hasard a toujours une explication logique* »

Senku Ishigami – Dr. Stone

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	i
LISTE DES ABRÉVIATIONS	v
TABLE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES SCHÉMAS.....	xiii
LISTE DES TABLEAUX	xv
AVANT-PROPOS	1
CHAPITRE 1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I. Les photoswitches moléculaires	5
I.1. Définition	5
I.2. Mécanistique d'une réaction de photoisomérisation	5
I.3. Caractéristiques d'une réaction de photoisomérisation	7
I.3.1. Rendement quantique de photoisomérisation	7
I.3.2. Etat photostationnaire (EPS).....	7
I.3.3. Cinétique thermique et temps de demi-vie	8
I.3.4. Résistance à la fatigue	8
I.4. Différentes familles de photoswitches moléculaires	9
I.4.1. Isomérisations E/Z.....	9
I.4.1.1. (<i>Stiff</i>) stilbènes	10
I.4.1.2. Moteurs moléculaires basés sur les (<i>stiff</i>) stilbènes	11
I.4.1.3. (<i>Hétéroaryl</i>)azobenzènes.....	13
I.4.1.4. (<i>Thio</i>)indigos	17
I.4.1.5. <i>Hémi(thio)indigos et aurones</i>	18
I.4.1.6. (<i>Acyl</i>)hydrazones	19
I.4.2. Réactions de cyclisation	20
I.4.2.1. <i>Diaryléthènes</i>	20
I.4.2.2. <i>Diméthylidihdropyrènes</i>	22
I.4.3. Mécanismes mixtes.....	23
I.4.3.1. <i>Fulgides/fulgimides</i>	23
I.4.3.2. <i>Chromènes, naphtopyranes, spiropyranes et dérivés</i>	24
I.4.3.3. <i>DASA</i>	26
II. Au-delà du domaine UV-Vis : photoswitch moléculaire déclenché dans le NIR	28
II.1. Effet de la longueur d'onde d'absorption pour des applications <i>in vivo</i>.....	29
II.2. Excitation NIR/IR directe	30
II.2.1. Modifications chimiques	30

II.2.1.1.	<i>Groupements électrodonneurs et électroattracteurs</i>	30
II.2.1.2.	<i>Elongation des systèmes π</i>	32
II.2.2.	L'excitation à deux photons, où $1 + 1 = 1$	33
II.2.2.1.	<i>Généralités</i>	33
II.2.2.2.	<i>Photoswitches moléculaires absorbant deux photons</i>	34
II.3.	Excitation NIR/IR indirecte	36
III.	Amphiphiles photoisomérisables : synthèse et intérêt pour des applications biologiques	37
III.1.	Fonctionnalisation à l'aide de groupements ioniques	38
III.1.1.	Les groupements cationiques.....	39
III.1.1.1.	<i>Les ions ammoniums</i>	39
III.1.1.2.	<i>Les autres sels azotés</i>	39
III.1.2.	Les groupements anioniques.....	40
III.1.2.1.	<i>Les sulfonates, phosphates, phosphonates</i>	40
III.1.2.2.	<i>Les carboxylates</i>	41
III.1.2.3.	<i>Les sulfonylurées</i>	42
III.2.	Fonctionnalisation à l'aide de groupements non ioniques	42
III.2.1.	Les acides hydroxamiques.....	42
III.2.2.	Les chaînes PEG.....	43
III.3.	Les photolipides	43
III.3.1.	Photolipides issus de lipides vrais	44
III.3.2.	Photolipides issus de lipides complexes	45
III.3.2.1.	<i>Les lipides complexes</i>	45
III.3.2.2.	<i>Photolipides à base glycérophospholipide</i>	47
III.3.2.3.	<i>Photolipides à base sphingolipide</i>	48
IV.	Applications en photothérapie	49
IV.1.	Libération de médicaments	49
IV.2.	Photopharmacologie	51
IV.3.	Études membranaires	52
IV.3.1.	Fluidité et épaisseur	53
IV.3.2.	Transport d'anions transmembranaire	55
V.	Conclusion et objectifs de la thèse	56
CHAPITRE 2. SYNTHÈSE D'ANALOGUES BIOMIMÉTIQUES DE LA CYCLOCURCUMINE	59	
I.	Introduction et objectifs	61
II.	Études théoriques de la TPA de l'analogue pyrone	63
III.	Rétrosynthèse de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine	65
IV.	Synthèse du motif pyrone	67
IV.1.	Voie de synthèse A	67

IV.2.	Voie de synthèse B.....	71
IV.3.	Voie de synthèse C	72
V.	Synthèse des familles de composés Kéto et Malo	74
V.1.	Synthèse de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine.....	74
V.2.	Synthèse de la famille de composés Kéto	76
V.3.	Synthèse de la famille de composés Malo	78
VI.	Synthèse de composés Kéto et Malo amphiphiles	80
VI.1.	Synthèse et introduction d'un bras de type PEG pour la formation de composés Kéto amphiphiles.....	81
VI.2.	Synthèse et introduction d'un bras de type PEG pour la formation de composés Malo amphiphiles	82
VI.3.	Prémices de synthèse d'un photolipide	83
VII.	Conclusion	86
CHAPITRE 3. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OPTIQUES ET DES RÉPONSES PHOTOINDUITES EN MILIEU LIBRE D'ANALOGUES BIOMIMÉTIQUES DE LA CYCLOCURCUMINE		
89		
I.	Introduction et objectifs	91
I.1.	Rappels des propriétés de la cyclocurcumine.....	91
I.1.1.	Propriétés physicochimiques	91
I.1.2.	Photoisomérisation	92
I.2.	Objectifs	94
II.	Propriétés optiques des composés Kéto et Malo	94
II.1.	Simulation des spectres d'absorption et d'émission de l'analogue 1.....	94
II.2.	Spectres d'absorption et d'émission expérimentaux	96
III.	Réponses photoinduites des composés Kéto	102
III.1.	Étude théorique de la photoisomérisation de l'analogue 1	103
III.2.	Ratio <i>E/Z</i> à l'état initial et aux états photostationnaires	104
III.3.	Cinétiques de photoisomérisation et cinétiques thermiques	109
III.4.	Résistance à la fatigue.....	112
III.5.	Rendements quantiques de photoisomérisation	113
III.5.1.	Modèle mathématique	114
III.5.2.	Détermination des spectres d'absorption des isomères <i>Z</i>	116
III.5.3.	Mesures des rendements quantiques de photoisomérisation	117
IV.	Réponses photoinduites des composés Malo	119
IV.1.	Étude théorique de la compétition des réponses photoinduites.....	119
IV.2.	Évolution de la température sous irradiation	121
IV.3.	Efficacité de conversion photothermique	124
IV.4.	Résistance à la fatigue photothermique	126
V.	Conclusion	128

CHAPITRE 4. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OPTIQUES ET DES RÉPONSES PHOTOINDUITES EN MILIEU CONFINÉ D'ANALOGUES BIOMIMÉTIQUES DE LA CYCLOCURCUMINE.....	130
I. Introduction et objectifs	133
I.1. Internalisation des composés et caractérisations des liposomes	134
I.2. Généralités sur les liposomes	134
I.2.1. Structure et taille d'un liposome.....	134
I.2.2. Température de transition de phase des phospholipides.....	135
I.2.3. Fluidité membranaire.....	136
I.2.4. Addition de « tampons » de fluidité	136
I.3. Internalisation des composés Kéto et Malo	137
I.3.1. Internalisation par affinité avec les liposomes.....	138
I.3.2. Internalisation pendant la formation des liposomes	139
I.4. Détermination de la taille des liposomes chargés en MI.....	143
I.5. Efficacité et taux d'encapsulation.....	144
I.6. Coefficients d'extinction molaire des composés Kéto en liposomes	146
II. Études des réponses photoinduites sur des liposomes	147
II.1. Études théoriques des interactions entre lipides et photoswitches moléculaires.....	147
II.2. Photoisomérisation des composés Kéto.....	151
II.3. Photothermie des composés Malo.....	153
III. Études des réponses photoinduites sur des films de Langmuir	158
III.1. Généralités sur les films de Langmuir	158
III.1.1. Monocouche de Langmuir	158
III.1.2. Compressibilité d'une monocouche.....	159
III.1.3. Détermination des phases lipidiques	160
III.1.4. Effet de la température sur une monocouche.....	161
III.2. Photoisomérisation des composés Kéto.....	162
III.2.1. Études de mélanges DPPC/40 en proportions variées	162
III.2.2. Études de mélanges DPPC/autres composés Kéto 9:1	167
III.2.3. Variation de la pression de surface du film sous irradiation.....	171
III.3. Photothermie des composés Malo.....	175
IV. Conclusion	178
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	181
PARTIE EXPÉRIMENTALE	185
BIBLIOGRAPHIE	249
PRODUCTION SCIENTIFIQUE	279
ANNEXES.....	281

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Chimie théorique

DFT : Density Functional Theory
DM : Dynamique Moléculaire
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Meta-eABF : Metadynamics-extended Adaptive Biasing Force
NTO : Natural Transition Orbitals
PEL : Profil d'Énergie Libre
SEP : Surface d'Énergie Potentielle

Biochimie / Biologie

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMPA : Acide AminoMéthylPhosphonique
ARN : Acide RiboNucléique
GPCR : G Protein-Coupled Receptor
HDAC : Histone DéACétylase
NBQX : 2,3-dioxo-6-Nitro-7-sulfamoyl-

Benzo[f]QuinoXaline
NK : Natural Killer
TRPC : Transient Receptor Potential-Canonical
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

Groupements chimiques

A : Attracteur
Boc : *tert*-Butoxycarbonyle
D : Donneur
Fmoc : Fluorénylméthoxycarbonyle
MOM : MéthOxyMéthane

PBI : Pérylène BisImide
PEG : PolyÉthylène Glycol
PMI : Pérylène MonoImide
TBDMS : *Tert*- ButylDiMéthylSilyle

Réactifs, solvants et composés chimiques

A.C. : Agent de Couplage
Ac₂O : Anhydride acétique
ACN : Acétonitrile
AcOH : Acide acétique
APTS : Acide Para-Toluène Sulfonique
CC : CycloCurcumine
DBU : 1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène
DCC : N,N'-DiCyclohexylCarbodiimide
DCM : 4-DiCyanoMéthylène-2-méthyl-6-(*p*-diméthylamino-styryl)-4H-pyrane
DHP : DiHydroPyrane
DIPEA : DiIsoPropylÉthylAmine
DMAP : 4-DiMéthylAminoPyridine
DMB : 3,4-DiMéthoxyBenzaldéhyde
DMF : DiMéthylFormamide
DMSO : DiMéthylSulfOxyde
DMSO-*d*₆ : DiMéthylSulfOxyde deutéré
E.G. : Ethylène Glycol

EDC.HCl : 1-Éthyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)Carbodiimide chlorhydrate
EtOH : Éthanol
EtONa : Éthanolate de sodium
GP : Groupement Protecteur
MeOH : Méthanol
MOMCl : ChloroMéthOxyMéthane
NBS : *N*-BromoSuccinimide
***n*-BuLi** : *n*-ButylLithium
***o*-NB** : Ortho-NitroBenzaldéhyde
TBDMSCl : Chlorure de *Tert*-ButylDiMéthylSilyle
TEA : TriÉthylAmine
TFA : Acide TriFluoroacétique
TfOH : Acide triflique
THF : TétraHydroFurane
TsCl : Chlorure de Tosyle

Photoswitches moléculaires

CPD : CycloPhaneDiène

DASA : Donor–Acceptor Stenhouse Adducts

DHP : DiméthylDiHydroPyrène

HI : HéliIndigo

HTI : HéliThioIndigo

Lipides, liposomes et films de Langmuir

A ou **AMM** : Aire Moléculaire Moyenne

C_s⁻¹ : Module de Compressibilité

DMPC : 1,2-

DiMyristoylPhosphatidylCholine

DOPC : 1,2-DiOléoylPhosphatidylCholine

DPPC : 1,2-DiPalmitoylPhosphatidylCholine

DSPC : 1,2-DiStéaroylPhosphatidylCholine

DSPE : 1,2-DiStéaroylPhosphoÉthanolamine

GUV : Giant Unilamellar Vesicle

HLB : Balance Hydrophile/Lipophile

LC : Liquide Condensé

LE : Liquide Expansé

LUV : Large Unilamellar Vesicle

MLV : MultiLamellar Vesicles

SOPC : 1-Stéaroyl-2-OléoylPhosphatidylCholine

SUV : Small Unilamellar Vesicle

T_m : Température de transition de phase

ΔG : Energie de Gibbs

Π : Pression de surface

Analyses

DLS : Diffusion Light Scattering

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SAXS : Small Angle X-rays Scattering

UV : Ultra-Violet

Vis : Visible

Photophysique/Photochimie

EI : État Initial

EPS : État PhotoStationnaire

IR : InfraRouge

k : constante de cinétique

NIR : Near-Infrared

PACT : PhotoActivated ChemoTherapy

PDT : PhotoDynamic Therapy

PTT : PhotoThermal Therapy

t_{1/2} : temps de demi-vie

TPA/2PA : Two-Photons Absorption

δ : Section efficace d'absorption à deux photons

ε : coefficient d'extinction molaire

η : Efficacité de conversion photothermique

λ : Longueur d'onde

μ : moment dipolaire

Φ : Rendement quantique de photoisomérisation

Φ_f : Rendement quantique de fluorescence

Autres

EE : Efficacité d'Encapsulation

éq. : équivalent

GM : Göppert-Meyer

MI : Molécule d'Intérêt

rflx : Reflux

t.a. : Température ambiante

TE : Taux d'Encapsulation

ua : Unité arbitraire

TABLE DES FIGURES

Figure I. 1. Exemple de spectre UV-Vis caractéristique d'un photoswitch moléculaire.....	5
Figure I. 2. (A) Diagramme de Jablonski présentant les principaux chemins de désexcitation photophysiques possibles à partir de l'état excité d'un photoswitch ; (B) Représentation des surfaces d'énergie potentielle pendant l'isomérisation d'un photoswitch ; (C) Schéma général de la photoisomérisation d'un photoswitch	6
Figure I. 3. Suivi de l'absorbance à une longueur d'onde donnée au cours de cycles d'irradiation (UV (bleu) ou Visible (rouge)) pour un photochrome résistant à la fatigue	9
Figure I. 4. Structures de moteurs moléculaires de deuxième et troisième générations	13
Figure I. 5. Évolution de la profondeur de pénétration des radiations à différentes longueurs d'onde	29
Figure I. 6. Longueurs d'onde d'absorption maximale des isomères <i>E</i> et <i>Z</i> de diazocines portant des groupements donneurs dans l'acétonitrile	31
Figure I. 7. Longueurs d'onde d'absorption maximale d'azobenzènes <i>E</i> portant des groupements donneurs dans des milieux aqueux.....	31
Figure I. 8. Structures de diaryléthènes enrichis électroniquement par des pérylènes monoimides et bisimides.....	32
Figure I. 9. Représentation simplifiée des diagrammes de niveaux énergétiques de l'absorption à un photon (à gauche) et à deux photons (à droite)	33
Figure I. 10. Concept, conception et diagramme d'énergie potentielle d'un moteur moléculaire rotatif à lumière NIR basé sur l'absorption de deux photons (800 nm).....	37
Figure I. 11. Azobenzène substitué par des ions ammoniums à charges permanentes	39
Figure I. 12. Azobenzènes sulfonates utilisés en tant que colorants alimentaires et teintures : la carmoisine et le rouge Congo.....	40
Figure I. 13. Structures d'antagonistes de l'AMPA : NBQX et un analogue azobenzène phosphonate.....	41
Figure I. 14. Azobenzène portant des groupements amine et sulfonylurée utilisé pour le photocontrôle de l'homéostasie du glucose	42
Figure I. 15. Structures d'azobenzènes fonctionnalisés par des acides hydroxamiques utilisés comme inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC).	42
Figure I. 16. Exemples de structures de photolipides issus de lipides vrais (acylglycérols) ..	44
Figure I. 17. Structure d'un glycérophospholipide présentant différentes têtes polaires et des chaînes aliphatiques saturées (1) ou insaturées (2)	45
Figure I. 18. Structure d'un sphingolipide basé sur la sphingosine présentant différentes têtes polaires	46
Figure I. 19. Exemples de structures de photolipides à base glycérolipide	47
Figure I. 20. Exemples de structures de photolipides à base sphingolipide.....	48
Figure I. 21. Représentation des trois types de photothérapie	49

Figure I. 22. Photoisomérisation d'un DASA amphiphile sous irradiation visible (en haut) et représentation de la libération de molécules à la suite de la rupture des micelles formées par les DASA amphiphiles après irradiation (en bas).....	50
Figure I. 23. Photoisomérisation d'un photolipide portant un motif azobenzène sous irradiation UV (à gauche) et représentation de la libération de Doxorubicine à la suite de la création de pores dans la membrane après irradiation (à droite).	51
Figure I. 24. Photoisomérisation d'une phosphatidylsérine portant un motif isomérisable azobenzène entraînant la modification des activités de protéines Tim-3 portées par des cellules tueuses naturelles (<i>NK cell</i>).	52
Figure I. 25. Photoisomérisation du photolipide Azo-PC (à gauche) et représentation du comportement membranaire sous irradiation (à droite).	53
Figure I. 26. Photoisomérisation de céramides portant un motif azobenzénique entraînant la fluidification ou la rigidification de membranes.	54
Figure I. 27. Structures du photolipide azobenzénique utilisé pour le transport transmembranaire d'anions et représentation du phénomène de transfert sous irradiation.	55
Figure II. 1. Structures de la curcumine et de la cyclocurcumine.....	61
Figure II. 2. Structures de la cyclocurcumine, de l'analogie pyrone cible et de divers analogues pyrones modifiés	63
Figure II. 3. Géométrie de l'état fondamental à l'équilibre simulée au niveau DFT (A) et spectre d'absorption TPA (B) de notre cible 2,6-disubstituée- γ -pyrone 1	64
Figure III. 1. Spectres d'absorption (A) et d'émission (B) de la cyclocurcumine dans des solvants de polarités différentes	92
Figure III. 2. Spectres UV-Vis (A) et chromatographes HPLC (B) d'une solution de cyclocurcumine dans l'éthanol avant (noir) et après (rouge et vert) irradiation à 365 nm.....	93
Figure III. 3. Spectre d'absorption et d'émission de l'analogie 1 en phase gazeuse (A) et spectre d'absorption de l'analogie 1 dans différents solvants (B)	95
Figure III. 4. Orbitales naturelles de transitions des deux premiers états excités du composé 1 en phase gazeuse	95
Figure III. 5. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Kéto 1 (A), 40 (B), 41 (C) et 44 (D) dans différents solvants.....	96
Figure III. 6. Représentation des structures $D_1-\pi-A-\pi-D_2$ des composés Kéto 1 , 39-43 et 55-56	97
Figure III. 7. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Malo 49 (A), 50 (B), 51 (C) et 52 (D) dans différents solvants	98
Figure III. 8. Diagrammes de Lippert-Mataga des composés 1 (A) et 44 (B).....	99
Figure III. 9. Zooms des spectres RMN ^1H du composé 1 dans l'éthanol- d_6 et le DMSO- d_6 à l'état initial (EI, ligne noire) et à l'état photostationnaire après irradiation à 375 nm (EPS, ligne bleue).....	105
Figure III. 10. Zooms des spectres RMN ^1H des composés 40 (A) et 44 (B) dans le chloroforme- d et le DMSO- d_6 à l'état initial (EI, ligne noire) et à l'état photostationnaire après	

irradiation à 375 nm (EPS, ligne bleue)	108
Figure III. 11. Evolutions spectrales de la réaction de photoisomérisation directe $E \rightarrow Z$ du composé 1 , de l'EI à l'EPS1, sous irradiation à 375 nm (A) et de la réaction de photoisomérisation retour $Z \rightarrow E$, de l'EPS1 à l'EPS2, sous irradiation à 300 nm (B), dans le DMSO	110
Figure III. 12. Variation d'absorption à λ_{\max} au cours des réactions de photoisomérisation directe $E \rightarrow Z$ sous irradiation à 375 nm (A) et retour $Z \rightarrow E$ sous irradiation à 300 nm (B) du composé 1 en fonction du temps	110
Figure III. 13. Variation d'absorption à λ_{\max} au cours des irradiations successives à 375 et 300 nm.....	113
Figure III. 14. Spectres d'absorption des composés 40 (A) et 44 (B) dans le chloroforme à l'EI (ligne pleine), à l'EPS1 (ligne en pointillés) et de l'isomère Z (ligne en tirets).....	117
Figure III. 15. Orbitales naturelles de transition caractéristiques des états excités de plus basse énergie des composés 44 (A) et 52 (B)	120
Figure III. 16. Identification des degrés de libertés les plus importants des composés 44 et 52 (A). Les degrés de libertés favorables et défavorables sont représentés en vert et en rouge, respectivement. Surfaces d'énergie potentielle pour la photoisomérisation du composé 49 via la voie $n-\pi^*$ (B) et $\pi-\pi^*$ (C).....	120
Figure III. 17. Surfaces d'énergie potentielle montrant la compétition entre la photoisomérisation et l'activation de la rotation du groupement malonitrile pour les composés 49 (A) et 52 (B)	121
Figure III. 18. Évolution de la température des solutions des composés 49-52 et 57-58 (A) et du DCM commercial (B) au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm (DMSO, 40 μM , 0,68 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$).....	122
Figure III. 19. Structures du composé 52 et du DCM commercial.....	123
Figure III. 20. Évolution de la température des solutions de 50 (A) et 52 (B) à différentes concentrations au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm. Évolution de la température des solutions de 50 (C) et 52 (D) à 40 μM durant un cycle on/off d'irradiation à différentes irradiances	124
Figure III. 21. Évolution linéaire du temps en fonction de la température conduisant aux constantes de temps τ_s du refroidissement du système pour les composés 50 et 52	125
Figure III. 22. Résistance photothermique des composés 50 et 52 (A) ainsi que du DCM commercial (B) sur 5 cycles on/off d'irradiation à 470 nm (DMSO, 20 μM , 0,68 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$). Spectres d'absorption du composé 50 (C) et du DCM (D) entre chaque cycle d'irradiation	127
Figure IV. 1. Représentation schématique d'un liposome unilamellaire avec des zooms représentant une phase fluide désordonnée (ou L_α) et une phase gel ordonnée (ou L_β).	135
Figure IV. 2. Différentes voies d'internalisation des composés dans des liposomes	137
Figure IV. 3. Structures des composés internalisés dans les membranes modèles.	138
Figure IV. 4. Spectres d'absorption des composés 40 (A) et 50 (B) (70 μM) en milieu aqueux, en présence (rouge) ou absence (bleu) de liposomes.	139
Figure IV. 5. Spectres d'absorption des composés 40 (A, B) et 50 (C, D) dans l'eau (A, C), puis après lyophilisation et solubilisation dans l'éthanol (B, D) à différentes concentrations.....	140

Figure IV. 6. Évolution de l'absorption à λ_{\max} des MI (Kéto : 371 nm ; Malo : 415 nm) en fonction de leur concentration théorique en solution aqueuse. 141

Figure IV. 7. Évolution des spectres d'absorption des composés **40** (A) et **49** (B) ainsi que de l'absorbance à λ_{\max} des composés Kéto (C) et Malo (D) en fonction de leur pourcentage molaire théorique dans les liposomes. 142

Figure IV. 8. Évolution de la taille des liposomes en fonction du pourcentage molaire en composés Kéto (A) et Malo (B) déterminée par DLS. 144

Figure IV. 9. Profil d'énergie libre de pénétration de la membrane de la CC (A) et de l'analogue γ -pyrone **1** (B). 148

Figure IV. 10. Profil d'énergie libre de pénétration de la membrane du composé **40** (A) et représentation des interactions de l'isomère *E* avec les têtes polaires des lipides au sein d'une membrane (B). 149

Figure IV. 11. Interactions entre le composé **40** et le DPPC (A) et évolution des distances Oxygène(ester)-Hydrogène correspondantes en fonction du temps (B). 150

Figure IV. 12. Évolution des spectres d'absorption du composé **40** de l'EI à l'EPS1 sous irradiation à 375 nm (28 mW) en liposomes (A) et variation correspondante de l'absorbance à 375 nm en fonction du temps (B). 152

Figure IV. 13. Variation de l'absorbance à 375 nm au cours de la photoisomérisation directe des composés Kéto encapsulés dans des liposomes sous irradiation à 375 nm : composé **40** (1,5 W) (A) et composés **41**, **55** et **56** sous (28 mW) (B). 153

Figure IV. 14. Évolution de la température des solutions liposomales contenant 10% molaire de composés Malo au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm (0,68 W.cm⁻²) (A) et 1,36 W.cm⁻² (B). 154

Figure IV. 15. Résistance photothermique de la solution liposomale contenant 10% molaire de composé **50** sur 5 cycles on/off d'irradiation à 470 nm (1,36 W.cm⁻²) (A). Spectres d'absorption de cette même solution contenant le composé **50** entre chaque cycle d'irradiation (B). Variations d'élévation de température des solutions de liposomes contenant les composés Malo et vides sur 5 cycles on/off d'irradiation à 470 nm (1,36 W.cm⁻²) (C). Variations d'absorption à 470 nm des mêmes solutions entre chaque cycle d'irradiation (D). 156

Figure IV. 16. Évolution de la taille des liposomes contenant 10% molaire de composés Malo en fonction du nombre de cycle d'irradiation 157

Figure IV. 17. Principe de la compression des films de Langmuir 159

Figure IV. 18. Schématisation d'une isotherme de compression de molécules amphiphiles à une interface air/eau 160

Figure IV. 19. Isothermes d'un film de DPPC à différentes températures 162

Figure IV. 20. Isothermes de compression Π -A et module de compressibilité des films de composés purs (DPPC, **40-E** et **40-Z**) ainsi que de mélanges binaires DPPC/**40-E** 9:1 et DPPC/**40-Z** 9:1 en fonction de la température: 25°C (A) et 37°C (B). 163

Figure IV. 21. Isothermes de compression Π -A de films de DPPC comportant différents pourcentages molaires de **40-E** (A) et de **40-Z** (B) épandu à 25°C. 166

Figure IV. 22. Aire moyenne par molécule (A) et analyses thermodynamiques (B) des films de mélanges binaires DPPC/**40** à 25°C et à $\Pi = 20$ mN.m⁻¹ en fonction du pourcentage molaire de photoswitch dans le mélange. Les lignes en pointillés représentent les valeurs théoriques du

mélange idéal.....	166
Figure IV. 23. Évolution des modules de compressibilité à 25°C et à $\Pi = 20 \text{ mN.m}^{-1}$ en fonction du pourcentage molaire de chaque isomère du composé 40	167
Figure IV. 24. Isothermes de compression Π -A des films de composés purs (DPPC, photoswitches <i>E</i> et <i>Z</i>) ainsi que de mélanges binaires DPPC/photoswitch (<i>E</i> ou <i>Z</i>) 9:1 avec pour composés isomérisables les molécules 41 (A, B), 55 (C, D) et 56 (E, F) en fonction de la température: 25°C (A, C et E) et 37°C (B, D et F)	170
Figure IV. 25. Évolution temporelle de la pression de surface de films formés à l'aide de mélanges binaires DDPC/composés Kéto <i>E</i> sous irradiation à 375 nm (ligne noire) et sans irradiation (ligne rouge) à 25°C après arrêt de la compression à 20 mN.m^{-1} . Les irradiations sont réalisées sur les périodes 550-650 s, 800-1000 s et 1200-1400 s. Les composés Kéto étudiés sont : 40 (A), 41 (B), 55 (C) et 56 (D)	172
Figure IV. 26. Différentes phases du DPPC en fonction de la température.....	174
Figure IV. 27. Évolution temporelle de la pression de surface de films formés à l'aide de mélanges binaires DDPC/ 41 - <i>E</i> 9:1 (A) et DDPC/ 56 - <i>E</i> 9:1 (B) sous irradiation à 375 nm (ligne noire) et sans irradiation (ligne rouge) à 37°C après arrêt de la compression à 35 mN.m^{-1} . Les irradiations sont réalisées sur les périodes 550-650 s, 800-1000 s et 1200-1400 s.....	175
Figure IV. 28. Isothermes de compression Π -A et modules de compressibilité des films de DPPC ainsi que de mélanges binaires DPPC/composé Malo 9:1 en fonction de la température: 25°C (A) et 37°C (B).....	176

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I. 1. Photoisomérisation des stilbènes et réactions secondaires possibles	10
Schéma I. 2. Photoisomérisation des stiff stilbènes	11
Schéma I. 3. Photoisomérisation d'un moteur moléculaire de première génération basé sur un stiff stilbène ³⁰	12
Schéma I. 4. Photoisomérisation des (hétéroaryl) azobenzènes	13
Schéma I. 5. Mécanismes proposés pour la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ de l'azobenzène	14
Schéma I. 6. Mécanismes proposés <i>via</i> un processus d'inversion ou de rotation assistée pour la photoisomérisation $Z \rightarrow E$ de l'azobenzène	15
Schéma I. 7. Mécanisme proposé <i>via</i> un intermédiaire hydrazone pour la photoisomérisation $Z \rightarrow E$ de l'azobenzène	16
Schéma I. 8. Photoisomérisation des diazocines	16
Schéma I. 9. Photoisomérisation des (thio)indigos	17
Schéma I. 10. Photoisomérisation des héli(thio)indigos et des auronés	18
Schéma I. 11. Photoisomérisation des (acyl)hydrazones	19
Schéma I. 12. Photoisomérisation des diaryléthènes	21
Schéma I. 13. Réaction secondaire photochimique lors d'une irradiation UV prolongée d'un diaryléthène	22
Schéma I. 14. Photoisomérisation des diméthylidihydropyrènes et réactions secondaires	22
Schéma I. 15. Photoisomérisation des fulgides/fulgimides	24
Schéma I. 16. Photoisomérisation des chromènes et des naphtopyranes	25
Schéma I. 17. Composés spiropyranes et dérivés : Exemple de molécules (A) et photoisomérisation des spiropyranes (B)	26
Schéma I. 18. Photoisomérisation (A) et différentes générations (B) de DASA	27
Schéma I. 19. Mécanisme simplifié de la photoisomérisation des DASA	28
Schéma I. 20. Photoisomérisation à deux photons (720 nm) d'un dérivé d'azobenzène	35
Schéma I. 21. Photoisomérisation à deux photons d'analogues de la combrétastatine	35
Schéma I. 22. Photoisomérisation et excitation de fluorescence à deux photons (780 nm) de spiropyranes et de mérocyanines	36
Schéma I. 23. Photoisomérisation de switches moléculaires solubilisés avec des amines cycliques et des hétéroatomes azotés chargés positivement utilisés dans la dissociation des quadruplexes G de l'ADN	40
Schéma I. 24. Photoisomérisation $C \rightarrow O$ de diaryléthènes carboxylates induisant la libération de maléimide	41
Schéma I. 25. Photoconversion de dihydropyrène-PEG en cyclophanediène-PEG	43
Schéma I. 26. Photoisomérisation $Z \rightarrow E$ du rétinol, un photolipide naturel	43

Schéma II. 1. Différentes voies rétrosynthétiques envisagées pour la formation du composé γ -pyrone dissymétrique 1	65
Schéma II. 2. Retrosynthèses possibles conduisant à la formation du motif pyrone substitué en positions 2 et 6 de manière symétrique ou asymétrique.....	66
Schéma II. 3. Différentes voies de synthèse des composés acétyléniques 6-8	68
Schéma II. 4. Mécanisme proposé de la réactivité de la DBU lors de la transformation des dérivés 1,1'-dibromés en alcynes vrais	69
Schéma II. 5. Synthèse du synthon 2	70
Schéma II. 6. Première stratégie étudiée pour l'obtention de la γ -pyrone 16	70
Schéma II. 7. Synthèse linéaire envisagée pour l'obtention du composé 16	71
Schéma II. 8. Synthèse linéaire conduisant à la formation de la γ -pyrone 16	72
Schéma II. 9. Mécanisme proposé de la formation du dimère 24''	73
Schéma II. 10. Synthèse du composé final 1 , analogue pyrone de la cyclocurcumine.....	75
Schéma II. 11. Synthèse des dérivés de la vanilline avec des fonctions éther (28-31) ou amine tertiaire (32).....	76
Schéma II. 12. Synthèse de la famille des composés Kéto 38-43	77
Schéma II. 13. Synthèse de la famille de composés Malo 49-52	78
Schéma II. 14. Décomposition thermique de l'anhydride acétique (A) et mécanisme de la réaction de formation des composés 46 et 47 (B)	79
Schéma II. 15. Mécanisme proposé pour la formation du produit secondaire 48'	80
Schéma II. 16. Stratégies de synthèse de molécules amphiphiles.....	81
Schéma II. 17. Synthèse des composés Kéto amphiphiles 55 et 56	82
Schéma II. 18. Synthèses des composés Malo amphiphiles 57 et 58	83
Schéma II. 19. Rétrosynthèse envisagée des photolipides (A : Groupement accepteur, D : Groupement donneur, GP : Groupement protecteur)	83
Schéma II. 20. Estérification de linkers protégés sur le 16:0 Lyso PC.....	85
Schéma II. 21. Perspectives des synthèses des photolipides cibles.	86
Schéma III. 1. Tautométisation dicéto/céto-énol de la curcumine (A) et photoisomérisation réversible <i>E/Z</i> de la cyclocurcumine : isomérisation directe <i>E</i> → <i>Z</i> sous irradiation à 365 nm et isomérisation retour <i>Z</i> → <i>E</i> thermique dans l'obscurité (B)	92
Schéma III. 2. Évolution de l'angle dièdre en fonction de l'isomère de la cyclocurcumine ...	93
Schéma III. 3. Photoisomérisation réversible <i>E/Z</i> des composé Kéto : isomérisation directe <i>E</i> → <i>Z</i> sous irradiation à 375 nm et isomérisation retour <i>Z</i> → <i>E</i> sous irradiation à 300 nm ou thermique dans l'obscurité	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II. 1. Influence de la nature de la base, du temps de réaction et de la température sur le rendement et la stéréosélectivité de la réaction	75
Tableau II. 2. Paramètres expérimentaux modifiés (réactif, solvant et température de réaction) pour l'obtention des composés 28-32	76
Tableau II. 3. Conditions opératoires et conclusions (déprotection, rendement) des réactions d'estérification entre les linkers protégés et le 16:0 Lyso PC.....	85
Tableau III. 1. Moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité des composés Kéto (1, 40 et 44) et Malo (49, 50 et 52).....	100
Tableau III. 2. Propriétés optiques des composés Kéto (1, 40, 41 et 44) et Malo (49-52)...	101
Tableau III. 3. Ratios <i>E/Z</i> des composés 1, 40-41, 44 et 55-56 dans différents solvants à l'état initial (EI) et après irradiation à 375 nm (EPS1) et à 300 nm (EPS2)	106
Tableau III. 4. Constantes de cinétique et temps de demi-vie des réactions de photoisomérisation des composés Kéto	111
Tableau III. 5. Coefficients d'extinction molaire des isomères <i>Z</i> des composés Kéto à 375 nm	117
Tableau III. 6. Rendements quantiques de photoisomérisation des composés Kéto (Φ_{EZ}/Φ_{ZE})	118
Tableau III. 7. Conversions photothermiques des composés Malo et du DCM commercial	126
Tableau IV. 1. Évolution de l'EE et du TE des composés Kéto en fonction de leur pourcentage molaire théorique.....	145
Tableau IV. 2. Évolution de l'EE et du TE des composés Malo en fonction de leur pourcentage molaire théorique.....	146
Tableau IV. 3. Coefficients d'extinction molaire des composés Kéto et Malo encapsulés en liposomes.....	147
Tableau IV. 4. Constantes de vitesse de photoisomérisation directe des composés Kéto en milieu liposomal et variations de la taille des liposomes avant et après irradiation à 375 nm	151
Tableau IV. 5. Efficacité de conversion photothermique des composés Malo en liposomes en fonction de l'irradiance du laser (0,68 et 1,36 W.cm ⁻²).....	155
Tableau IV. 6. Évolution de l'aire moyenne par molécule (AMM) et de la pression de surface (<i>II</i>) lors de l'effondrement du film ainsi que du module de compressibilité en fonction de la composition à 25°C et 37°C	164
Tableau IV. 7. Évolution de l'aire moyenne par molécule (AMM) et de la pression de surface (<i>II</i>) lors de l'effondrement du film ainsi que du module de compressibilité en fonction de la composition, à 25°C et 37°C.....	177

AVANT-PROPOS

Depuis 30 ans, le nombre global de nouveaux cas de cancer en France et dans le monde augmente chaque année. La chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie sont à ce jour les stratégies les plus utilisées dans le traitement des cancers. Toutefois, elles présentent de nombreux effets secondaires et de nombreuses limites, tels que des séquelles post-opératoires, une baisse de la production des cellules sanguines ou des intolérances aux traitements.

Pour pallier ces problèmes, de nouvelles thérapies ciblées basées sur l'utilisation de la lumière et de molécules photoréactives sont apparues comme des solutions potentielles en raison de leur multifonctionnalité et de leur caractère peu- ou non-invasif. Une des thérapies les plus étudiées et utilisées, en laboratoire et en clinique, est la thérapie photodynamique (PDT). Cette méthode repose sur la combinaison d'un photosensibilisateur, de la lumière (UV, visible, infrarouge ou rayons X) et de l'oxygène moléculaire. Au-delà de cette dernière, plusieurs autres alternatives thérapeutiques assistées par la lumière suscitent un intérêt croissant, telle que la thérapie photothermique (PTT), et plus récemment, l'activation mécanique photoinduite au sein des membranes entraînant des dommages cellulaires. Cette dernière repose sur l'utilisation de composés photoisomérisables, tels que les azobenzènes, les stilbènes et les DASA.

L'utilisation de ces composés au cours d'applications *in vivo* peut cependant s'avérer complexe, du fait de leur absorption dans le domaine UV-Vis et de leur forte hydrophobicité. La principale difficulté repose donc sur la nécessité de les exciter avec des photons de haute énergie afin d'induire leur isomérisation tout en gardant une pénétration suffisante des tissus. Pour cela, déplacer les propriétés d'absorption de ces composés de manière bathochrome, afin de les exciter à des longueurs d'onde comprises dans la fenêtre thérapeutique (NIR-IR), plus appropriée pour une utilisation *in vivo*, semble être une solution. Pour se faire, de nombreuses solutions chimiques ou physiques peuvent être envisagées, comme l'introduction de groupements donneurs et accepteurs puissants, l'enrichissement électronique ou l'irradiation multiphotonique, et plus précisément, l'excitation à deux photons. De plus, la fonctionnalisation de ces composés à l'aide de groupements ioniques, non ioniques ou de

lipides accroîtrait leur solubilité en milieu aqueux. Enfin, l'utilisation de composés naturels biocompatibles est également envisagée.

Parmi ces composés, la cyclocurcumine, isolé des rhizomes de *Curcuma longa* au même titre que la curcumine, un composé naturel utilisé notamment en cuisine traditionnelle et soins ayurvédiques, présente des propriétés d'isomérisation intéressantes sous irradiation UV. De plus, des études précédentes réalisées au laboratoire ont démontré que la cyclocurcumine, reconnue pour ses propriétés pharmacologiques et thérapeutiques, présentait une efficacité d'encapsulation élevée dans les membranes. Cependant, sa synthèse délicate, son instabilité, son isomérisation thermique et sa faible section efficace d'absorption à deux photons ($\sigma_2 = 14$ GM) limitent fortement son utilisation et son isomérisation sous irradiation proche infrarouge ou infrarouge, et par conséquent, nuisent à son utilisation *in vivo*.

Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux de thèse porte sur la synthèse d'analogues biomimétiques de la cyclocurcumine et l'étude de leurs réponses photoinduites, en solution et en milieu confiné dans des membranes modèles. Ces composés sont imaginés de manière à ce qu'ils présentent une section efficace d'absorption à deux photons plus élevée que la cyclocurcumine et qu'ils puissent être utilisés de manière efficace au cours de thérapies assistées par la lumière.

Ce manuscrit est articulé en quatre chapitres. Le premier présente l'état de l'art sur les différentes familles de photoswitches moléculaires, et plus particulièrement, ceux répondant aux irradiations infrarouges et proche-infrarouges. L'intérêt de composés photoisomérisables s'auto-assemblant sera également présenté au travers d'exemples d'applications thérapeutiques. Les différentes voies de synthèse, mises en œuvre afin d'obtenir tous les analogues imaginés grâce à une étude théorique préliminaire, sont présentées en détails dans le deuxième chapitre. Enfin, l'évaluation des propriétés physicochimiques et des réponses photoinduites de ces composés en solution (chapitre 3) et en milieu confiné dans des membranes modèles (chapitre 4) a été réalisée.

CHAPITRE 1

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Les photoswitches moléculaires

I.1. Définition

Un photoswitch moléculaire est une molécule pouvant exister sous plusieurs états, dont au moins un est stable, sous l'influence d'une irradiation lumineuse. Cette transformation chimique réversible s'accompagne de modifications structurales, électroniques et physico-chimiques (constante diélectrique, indice de réfraction, etc.).¹ Chaque état présentera des spectres d'absorption et des couleurs différentes (Figure I. 1).²

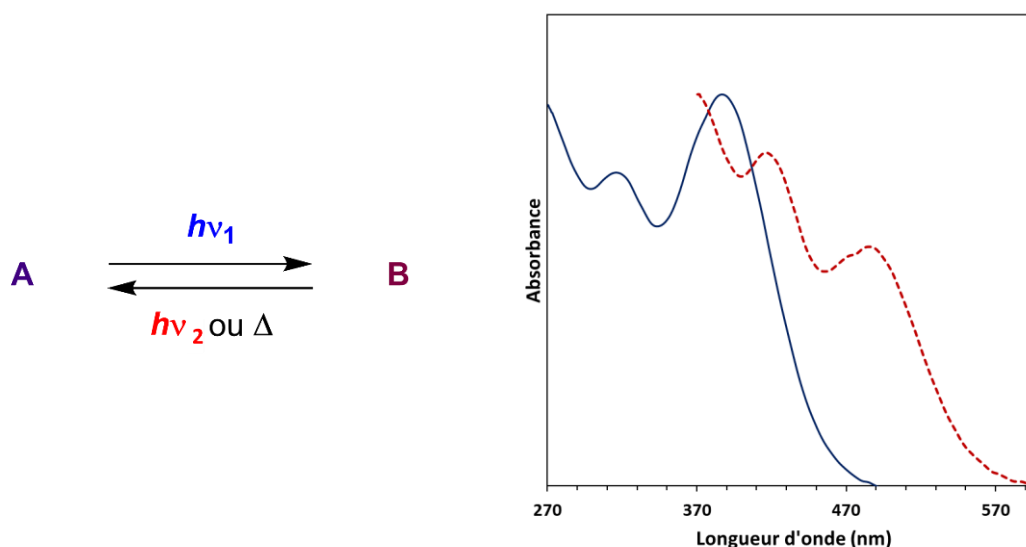


Figure I. 1. Exemple de spectre UV-Vis caractéristique d'un photoswitch moléculaire

Lors de la réaction de photoisomérisation directe sous irradiation à une longueur d'onde à laquelle il absorbe (λ_1), le photoswitch thermodynamiquement stable (état A) est transformé en son état B. La réaction retour B→A peut être réalisée de deux manières différentes : par voie photochimique (λ_2) ou par voie thermique (Δ). On parle donc de photoswitches moléculaires de type P ou de type T, respectivement. Dans de nombreux cas, la réaction retour thermique a lieu à température ambiante.^{1,3}

I.2. Mécanistique d'une réaction de photoisomérisation

Lors de l'irradiation, le photoswitch moléculaire A évolue de l'état fondamental à un état excité à partir duquel de multiples voies de relaxation peuvent avoir lieu. La relaxation majoritaire reste l'isomérisation.³ Une fois qu'il a atteint son premier ou second état excité singulet, le composé se relaxe de manière vibratoire pour atteindre des points non adiabatiques

tels que des intersections coniques. Ces intersections représentent des entonnoirs énergétiques vers l'état fondamental et sont les médiateurs de la photoréactivité du photoswitch moléculaire (Figure I. 2A). En effet, un chemin sans barrière se connectant à l'intersection conique réactive sera corrélé avec des phénomènes ultrarapides et hautement efficaces. Au contraire, les barrières de l'état excité ralentiront le processus en favorisant l'émergence d'un chemin compétitif, radiatif ou non, pouvant limiter le rendement quantique de photoisomérisation.⁴ La topologie spécifique de l'intersection conique et la géométrie moléculaire associée exercent également une forte influence sur l'équilibre entre la photoactivité et la photostabilité, de même que sur l'interaction avec l'environnement moléculaire. Le nouvel isomère formé est métastable car plus riche en énergie que l'isomère initial (Figure I. 2B). Une majorité des photoswitches moléculaires s'isomérisent de manière réversible de A vers B sous l'effet de la lumière et de la chaleur, tandis que dans certains cas, l'isomère B peut encore réagir pour former un troisième isomère C (Figure I. 2C).

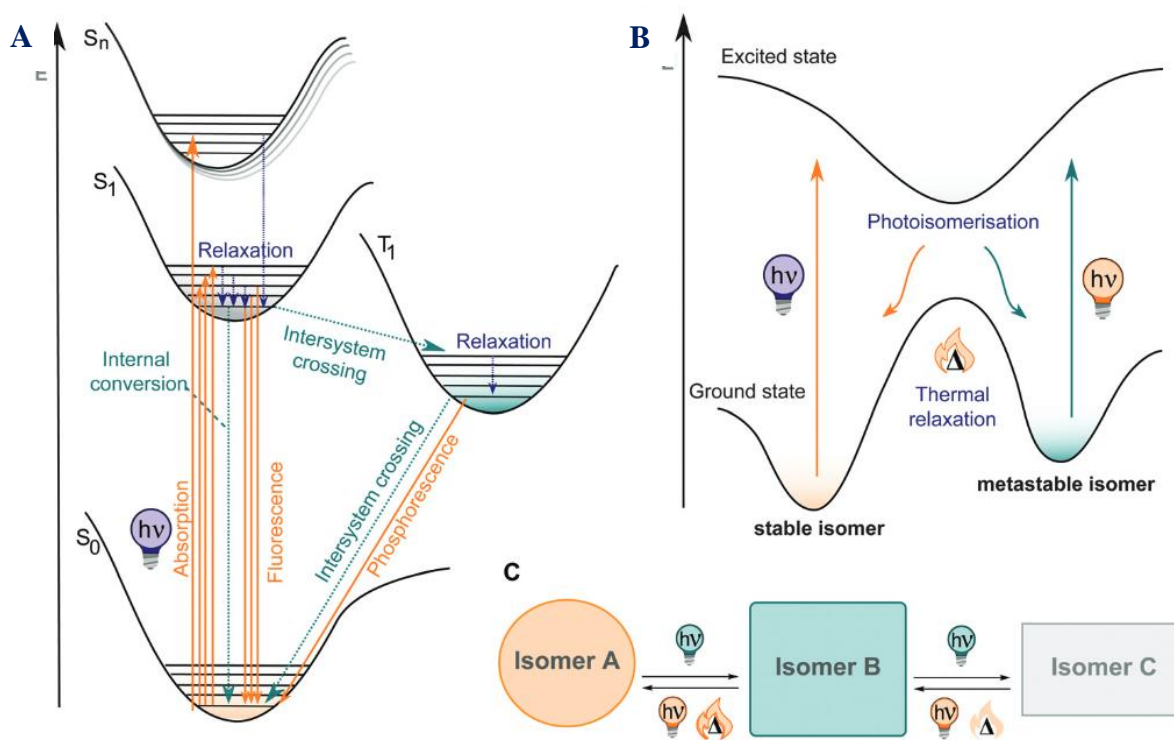


Figure I. 2. (A) Diagramme de Jablonski présentant les principaux chemins de désexcitation photophysiques possibles à partir de l'état excité d'un photoswitch ; (B) Représentation des surfaces d'énergie potentielle pendant l'isomérisation d'un photoswitch ; (C) Schéma général de la photoisomérisation d'un photoswitch (figure adaptée de Volarić *et al.*)³

I.3. Caractéristiques d'une réaction de photoisomérisation

Les réactions de photoisomérisation sont généralement réversibles et non-destructives. Néanmoins, il est nécessaire d'évaluer leur efficacité à l'aide de différents paramètres : le rendement quantique de photoisomérisation, la composition en chaque isomère à l'état photostationnaire, la cinétique d'isomérisation thermique, le temps de demi-vie thermique et la résistance à la fatigue.

I.3.1. Rendement quantique de photoisomérisation

L'efficacité d'une réaction de photoisomérisation, $A \rightarrow B$, est caractérisée par son rendement quantique de photoisomérisation ($\Phi_{A \rightarrow B}$) représentant la probabilité qu'un photon soit absorbé par le composé A et qu'il conduise à la formation de B.³ Ce rendement quantique évalue le nombre de molécules B formées par rapport aux nombres de photons absorbés par le composé A (Équation 1) :

$$\Phi_{A \rightarrow B} = \frac{\text{Nombre de molécules de B formées}}{\text{Nombre de photons absorbés par A}} \quad (\text{Équation 1})$$

De même, la réaction de photoisomérisation retour, $B \rightarrow A$, est définie par son rendement quantique de photoisomérisation $\Phi_{B \rightarrow A}$. La détermination expérimentale de ces rendements sera discutée dans le chapitre 3.

I.3.2. Etat photostationnaire (EPS)

Lorsque les spectres d'absorption des deux espèces A et B se recouvrent, même partiellement, une irradiation à une longueur d'onde au niveau de ce recouvrement entraîne à la fois la transformation directe, $A \rightarrow B$, et la transformation inverse, $B \rightarrow A$. En conséquence, un état d'équilibre est atteint entre ces deux espèces. C'est l'état photostationnaire (EPS), défini comme étant le rapport entre les concentrations des espèces A et B à l'équilibre.^{3,4} Ce rapport peut être quantifié à l'aide des rendements quantiques de photoisomérisation $\Phi_{A \rightarrow B}$ et $\Phi_{B \rightarrow A}$, préalablement définis, ainsi que des coefficients d'absorption molaire de chaque espèce ϵ_A et ϵ_B à la longueur d'onde d'irradiation selon l'équation suivante (Équation 2) :

$$\frac{[A]_{EPS}}{[B]_{EPS}} = \frac{\epsilon_B \cdot \Phi_{B \rightarrow A}}{\epsilon_A \cdot \Phi_{A \rightarrow B}} \quad (\text{Équation 2})$$

De ce fait, la composition de l'état photostationnaire est dépendante à la fois de l'absorption de chaque espèce mais également de l'efficacité des réactions de photoisomérisation directe et

inverse. Contrairement à l'état A du photoswitch moléculaire qui peut facilement être caractérisé par spectroscopie UV-Vis (λ_A , ϵ_A), l'état B est moins aisé à analyser. En effet, la conversion de A en B n'est pas toujours totale et la concentration en B reste souvent indéterminée sauf si la réaction retour est inefficace ($\Phi_{B \rightarrow A}$ très faible) et qu'elle n'a pas lieu thermiquement. Afin de caractériser l'état B, et plus précisément déterminer ϵ_B , plusieurs méthodes sont envisageables : la séparation des deux espèces A et B par des méthodes séparatives et la mesure des propriétés photochimiques ou par la combinaison d'analyses UV-Vis et RMN.

I.3.3. Cinétique thermique et temps de demi-vie

Comme expliqué précédemment, la réaction inverse $B \rightarrow A$ est réalisée par voie photochimique ou par voie thermique, dans l'obscurité. Dans ce dernier cas, la réaction est unimoléculaire et suit une cinétique du premier ordre durant laquelle la concentration en espèce B décroît de manière exponentielle en fonction du temps.⁴ La réaction est caractérisée par sa constante cinétique, $k_{B \rightarrow A}$ (Équation 3) :

$$[B]_t = [B]_0 e^{-k_{B \rightarrow A} t} \quad (\text{Équation 3})$$

Cette constante cinétique permet de définir le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de l'espèce B, correspondant à la durée nécessaire pour que 50% des molécules à l'état B se soient isomérisées en leurs formes thermodynamiquement stables (état A), selon l'équation (Équation 4) :³

$$t_{1/2}(B) = \frac{\ln 2}{k_{B \rightarrow A}} \quad (\text{Équation 4})$$

Les réactions photochimiques directes et retours ne sont pas unimoléculaires et ne suivent pas toujours une cinétique du premier ordre. En effet, si une isomérisation a lieu à une longueur d'onde où les deux isomères absorbent, cela entraîne un EPS.⁴ Par conséquent, la détermination des constantes de cinétique nécessite de nombreuses approximations rendant l'évaluation de l'efficacité des réactions de photoisomérisation plus complexe.

I.3.4. Résistance à la fatigue

La résistance à la fatigue correspond à la capacité d'un composé donné à ne pas se dégrader lors d'irradiations lumineuses successives. Les dégradations observées sont multiples : oxydations ou encore réactions péricyclique courantes pour les stilbènes.

Afin d'obtenir des photoswitches moléculaires efficaces, il est nécessaire qu'ils puissent subir un grand nombre de cycles d'isomérisation $A \rightarrow B \rightarrow A$. Dans de nombreuses études, la résistance à la fatigue est mise en avant par des mesures UV-Visible.⁵⁻⁷ L'absorbance maximale mesurée à une longueur d'onde donnée est obtenue de manière constante après chaque cycle d'irradiation pour un composé résistant à la fatigue alors qu'elle évoluera lors d'une dégradation (Figure I. 3).

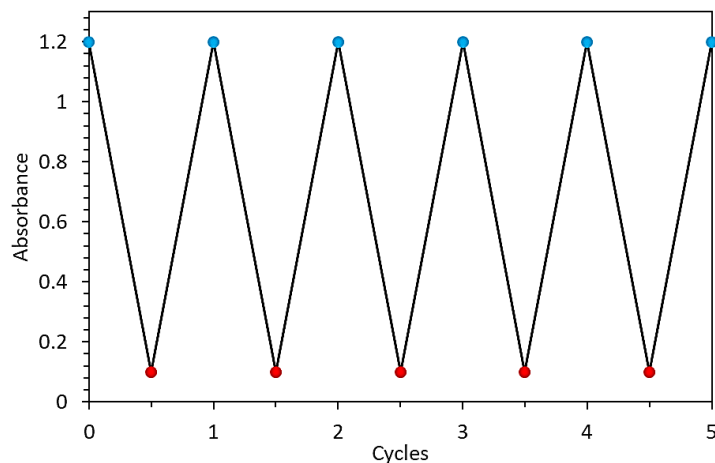


Figure I. 3. Suivi de l'absorbance à une longueur d'onde donnée au cours de cycles d'irradiation (UV (bleu) ou Visible (rouge)) pour un photochrome résistant à la fatigue

I.4. Différentes familles de photoswitches moléculaires

Les photoswitches moléculaires sont généralement classés en fonction de la réaction chimique induite par l'irradiation. En effet, les isomérisations E/Z (stilbènes, azobenzènes, hémindigo/hémithioindigo...), les réactions péricycliques, induisant la rupture ou la formation de liaisons C-O, C-N ou C-C (diaryléthènes, spiropyranes/spirooxazines, fulgides...) et les réactions de prototropie (anils) sont les trois catégories de photoswitches moléculaires les plus représentées et étudiées dans la littérature.

I.4.1. Isomérisations E/Z

Les doubles liaisons $X=Y$ sont des motifs très répandus et utilisés dans la constitution des photoswitches moléculaires. En effet, ces doubles liaisons peuvent être isomérisées de la forme E à la forme Z , et inversement, sous irradiation lumineuse modifiant ainsi la géométrie et les propriétés physicochimiques des composés finaux. Les photoswitches moléculaires comportant ce type de liaison sont souvent décorés par des groupements aryles ou enrichis par l'augmentation de la conjugaison (système π), et présentent donc, généralement, une

absorbance entre 300 et 400 nm. Ces propriétés optiques peuvent être déplacées vers le visible et le proche infrarouge (NIR) en fonction de la nature des atomes X et Y (ici, C ou N) qui constituent la double liaison et des substituants portés par cette dernière.

I.4.1.1. (Stiff) stilbènes

Les stilbènes sont des molécules de formule générale Ar-CH=CH-Ar. Leur mécanisme d'isomérisation a été étudié à de nombreuses reprises. L'isomère *E* à son état excité, obtenu par une transition $\pi-\pi^*$, est métastable.^{8,9} Tandis que la forme thermodynamiquement stable *E* présente une structure quasi-planaire avec un angle dièdre, formé par les plans de part et d'autre de la double liaison, de moins de 2°, l'isomère *Z* adopte une conformation coudée avec un angle dièdre de 30-50° et une rotation d'un des groupements phényles par rapport au second.^{8,10} Néanmoins, ce fort changement de géométrie n'induit qu'un faible changement de moment dipolaire.¹¹ Concernant les propriétés optiques, le *E*-stilbène présente une longueur d'onde d'absorption maximale de 294 nm dans l'éthanol tandis que celle du *Z*-stilbène est située à 278 nm avec un recouvrement du spectre d'absorption de l'isomère *E*.¹² Malgré des rendements quantiques de photoisomérisation directe et retour élevés ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0,2-0,6$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,3-0,5$),^{13,14,15} une cinétique d'isomérisation thermique négligeable à température ambiante^{8,16} et de forts taux de photoisomérisation ($E \rightarrow Z > 60\%$, $Z \rightarrow E > 60\%$),^{17,18} ce qui en fait d'excellents motifs isomérisables, les stilbènes sont sujets à des réactions secondaires après obtention de la forme *Z*. En effet, la présence d'oxygène dans le milieu peut conduire à une réaction péricyclique entraînant la formation du phénanthrène (Schéma I. 1).

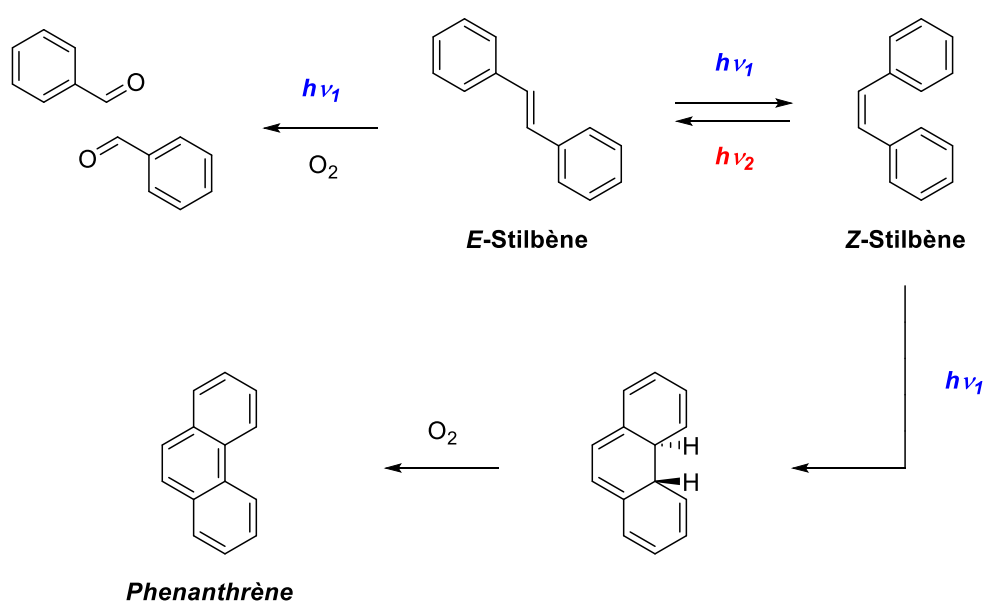


Schéma I. 1. Photoisomérisation des stilbènes et réactions secondaires possibles

Afin d'éviter ces réactions secondaires, des modifications structurales ont conduit à la création d'une nouvelle classe de stilbènes : les stiff stilbènes.^{9,19} Même si une dégradation de ces composés par oxydation et rupture de la double liaison éthylénique est toujours possible,^{20,21} la réaction électrocyclique menant à la formation de l'intermédiaire dihydrophenanthène n'a jamais été observée (Schéma I. 2).^{9,22} De plus, leur géométrie neutralise la rotation des groupements phényles sur eux-mêmes (axe CH-Ar), alors que celle-ci est visible et étudiée sur les stilbènes initiaux.²³

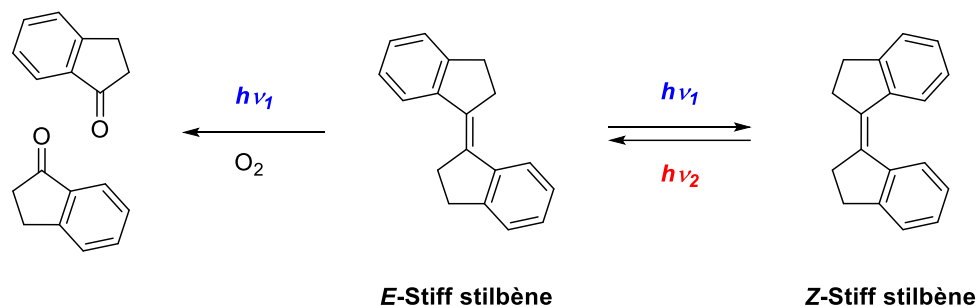


Schéma I. 2. Photoisomérisation des stiff stilbènes

Même si les propriétés physico-chimiques des deux familles sont extrêmement proches (absorbance aux alentours de 320-360 nm,²⁴ faible rendement quantique de fluorescence),²⁵ les stiff stilbènes s'avèrent être plus résistants à la fatigue que leurs parents stilbènes, et cela indépendamment de la polarité du solvant étudié.^{26,27,28} La seule limitation rencontrée est un taux d'isomérisation *E-Z* limité à la fois par la polarité et la viscosité des solvants mais aussi par les substituants des photoswitches moléculaires notamment par ceux créant un moment dipolaire ou un système donneur-accepteur.⁹

1.4.1.2. Moteurs moléculaires basés sur les (stiff) stilbènes

En 1999, le groupe de Feringa a étudié et présenté le premier exemple de moteur moléculaire photoisomérisable.²⁹ Trois générations de moteurs moléculaires ont alors été développées. La première, basée sur les stiff stilbènes, est composée de deux moitiés identiques comportant un groupement méthyle en alpha de la double liaison isomérisable, jouant le rôle de centre stéréogène, reliées par un axe central éthylénique (Schéma I. 3). Le groupement méthyle, de conformation axiale, est un élément crucial pour la rotation du moteur moléculaire. Il induit une conformation hélicoïdale à la molécule, empêchant toute planéité grâce à l'encombrement stérique généré entre le méthyle et la partie aromatique. Quatre diastéréoisomères naturels sont envisagés mais seulement deux (*RR* et *SS*) sont obtenus de

manière synthétique. Une irradiation lumineuse entre 280 et 320 nm induit une torsion de la molécule *E* conduisant à la formation du composé instable *Z*. La stabilisation de la molécule advient à l'aide d'un processus d'inversion thermique des hélices. À la suite d'un glissement des parties aromatiques l'une devant l'autre, les méthyles retrouvent leur conformation axiale conduisant à l'obtention de la forme *Z* stable. Le même enchainement d'étape a lieu lors du passage de la forme *Z* stable à la forme *E* instable (photoisomérisation aux mêmes longueurs d'ondes que précédemment et inversion thermique des hélices) conduisant finalement à une rotation de 360° d'une hélice par rapport à l'autre.

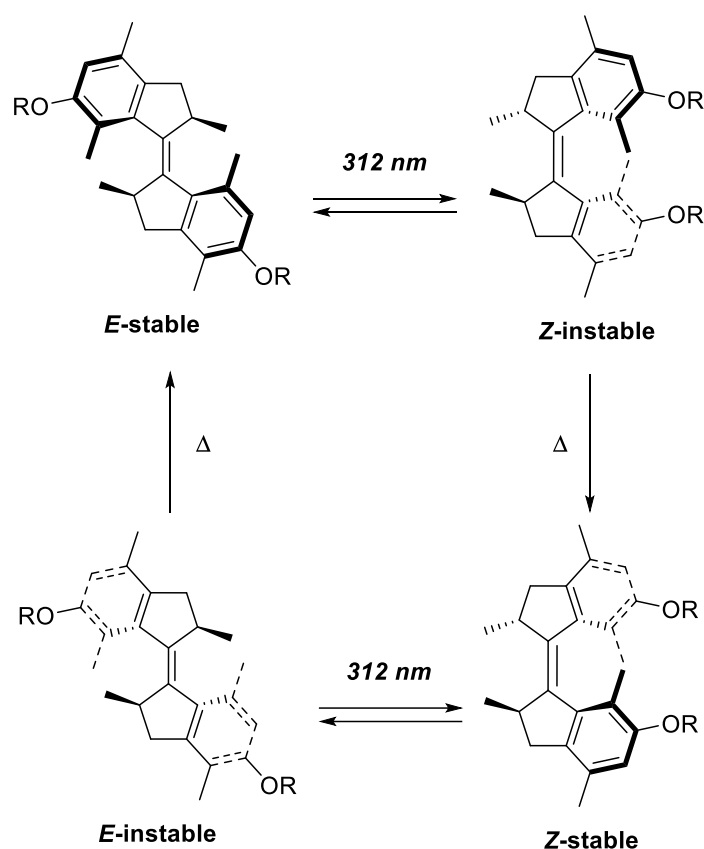


Schéma I. 3. Photoisomérisation d'un moteur moléculaire de première génération basé sur un stiff stilbène³⁰

Malgré des rendements quantiques de photoisomérisation plus faibles que ceux des stiff stilbènes,^{19,31} ces composés présentent une résistance à la fatigue importante.³¹ Grâce à cette propriété, ils sont utilisés dans de multiples applications émergentes telles que les structures supramoléculaires photoréactives, récompensées d'un Prix Nobel en 2016,^{32,33} la catalyse,³⁴ les systèmes hôtes invités,^{35,36,37} ou la photopharmacologie.^{38,39,40,41}

Deux autres générations de moteurs moléculaires seront par la suite créées avec des structures asymétriques ou des constructions achirales (Figure I. 4).^{42,43,44,45}

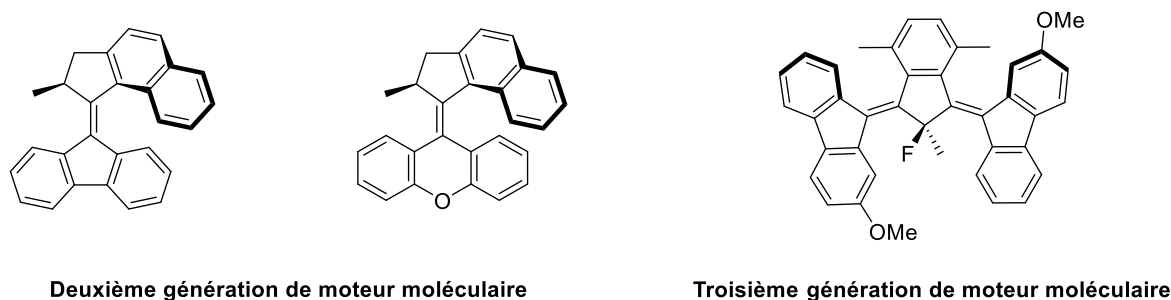


Figure I. 4. Structures de moteurs moléculaires de deuxième et troisième générations

I.4.1.3. (Hétéroaryl)azobenzènes

Les azobenzènes sont des photoswitches moléculaires de la forme Ar-N=N-Ar avec des groupements aromatiques identiques (azobenzène) ou différents (hétéroarylazobenzène).⁴⁶⁻⁴⁸ Ce sont les composés les plus étudiés et les plus utilisés à ce jour. Comme pour les stilbènes préalablement décrits, une irradiation lumineuse UV (environ 330-360 nm) induit une isomérisation $E \rightarrow Z$ entraînant un fort changement de la géométrie mais également des propriétés physico-chimiques (Schéma I. 4).^{9,48} En effet, l'isomère E est presque plan (les cycles aromatiques forment un angle d'environ 18° avec le plan C-N=N) mais aussi thermodynamiquement stable alors que l'isomère Z est un composé métastable, présentant une conformation coudée avec un angle dièdre de 56° .⁴⁹ De plus, le moment dipolaire augmente de 0,5 à 3D lors de la photoisomérisation ce qui rend l'isomère Z entre 5 et 40 fois plus soluble dans l'eau que l'isomère E .^{3,50} L'isomérisation retour Z/E peut être réalisée de manière photochimique avec une irradiation à 450 nm ou de manière thermique.⁵¹

Les isomères E des hétéroarylazobenzènes présentent des propriétés bien distinctes. En effet, la présence d'hétéroatomes dans les cycles aromatiques augmente leur polarisation et induit un déplacement bathochrome de l'absorption des composés.^{47,48} Les hétérocycles peuvent être des pyridines,⁵²⁻⁵⁵ des indoles,^{47,48,56-59} des indazoles,⁶⁰ des imidazoles,⁶¹⁻⁶³ des oxazoles,⁶⁴ des thiazoles,⁶² etc. Ces modifications de propriétés sont également observées en présence de systèmes donneurs-accepteurs en position *para*,^{46,65} et/ou *ortho*,⁶⁶⁻⁷¹ (déplacement des bandes correspondant aux transitions $n-\pi^*$ et $\pi-\pi^*$).

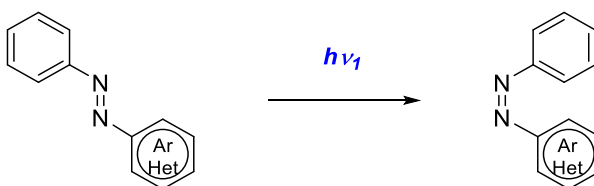


Schéma I. 4. Photoisomérisation des (hétéroaryl) azobenzènes

Les azobenzènes et autres sous-classes sont d'excellents photoswitches moléculaires. En effet, ils présentent des rendements quantiques de photoisomérisation élevés ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0,1-0,5$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,2-0,6$)^{72,73} ainsi qu'une excellente résistance à la fatigue dans l'ensemble des solvants car leur isomérisation ne s'accompagne pas de réactions secondaires.^{11,74}

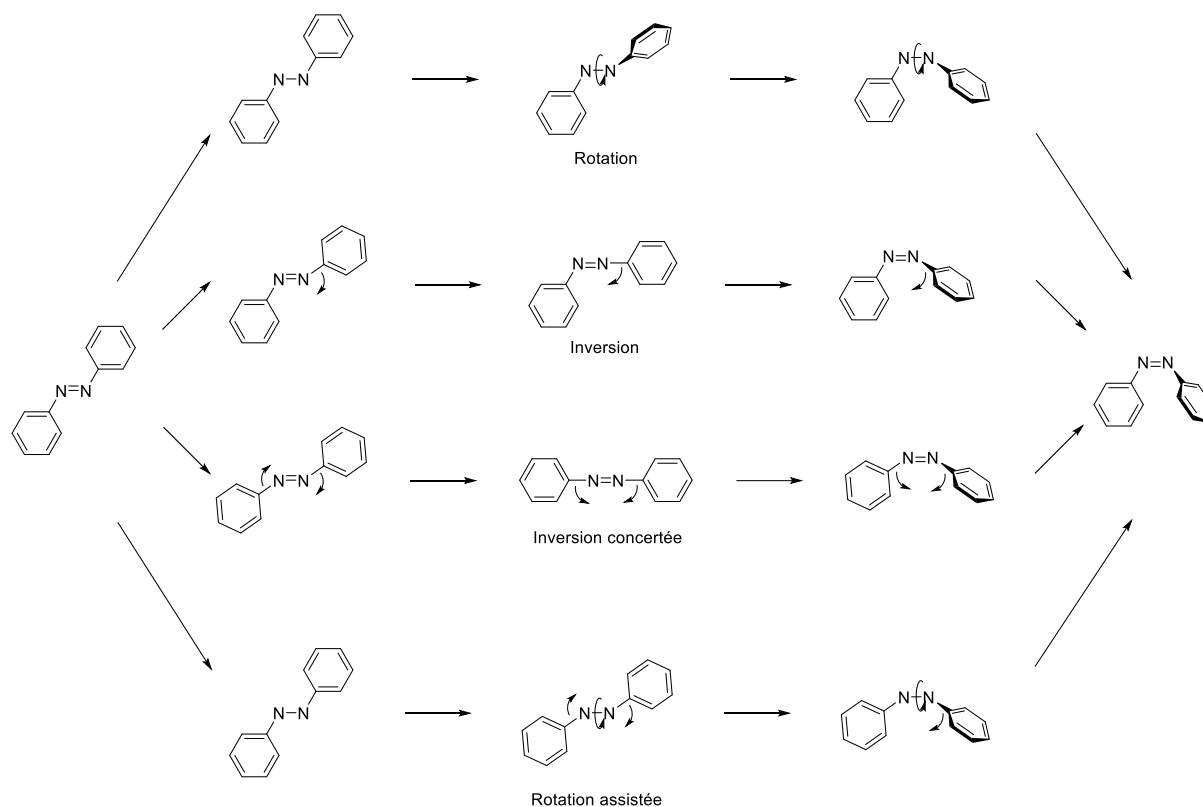


Schéma I. 5. Mécanismes proposés pour la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ de l'azobenzène

Le mécanisme d'isomérisation directe des azobenzènes est le plus étudié et décrit dans la littérature. L'isomérisation s'effectue de manière photochimique par l'un des quatre mécanismes proposés et décrits ci-dessous : rotation, inversion, inversion concertée et rotation assistée par une inversion (Schéma I. 5).^{75,76,46,77,78}

- ✚ **Rotation** : libre rotation d'un cycle aromatique autour de la liaison N-N après rupture de la liaison π de la double liaison N=N induisant uniquement une modification de l'angle dièdre.^{46,77}
- ✚ **Inversion** : déplacement d'un cycle aromatique d'un angle N=N-C de 180° avec un atome d'azote adoptant une liaison sp linéaire.^{75,76,46}
- ✚ **Inversion concertée** : déplacement des deux cycles aromatiques d'un angle N=N-C de 180° avec deux atomes d'azote adoptant des liaisons sp linéaires.^{76,46}

- ✚ **Rotation assistée** : libre rotation d'un cycle aromatique autour de la liaison N-N après rupture de la liaison π de la double liaison N=N avec modification de l'angle dièdre, les angles N=N-C restant intacts.^{46,78}

Quant à elle, la photoisomérisation retour se fait de manière photochimique ou thermique *via* différents mécanismes décrits bien plus récemment : inversion, rotation assistée ou par un intermédiaire hydrazone (Schémas I. 6 et I. 7).^{46,47,56} Si les deux premiers mécanismes cités sont identiques à ceux décrits au préalable, le dernier a lieu uniquement dans les solvants protiques et lorsque l'un des cycles aromatiques est substitué par un groupement donneur, tels que -OH, -SH ou -NHR ou que cette fonction est présente dans le cycle. Le proton acide peut être déplacé sur la liaison N=N, par tautomérisation, induisant la création d'une liaison simple N-N autour de laquelle peut tourner un des cycles aromatiques afin de conduire à la forme stable *E*.

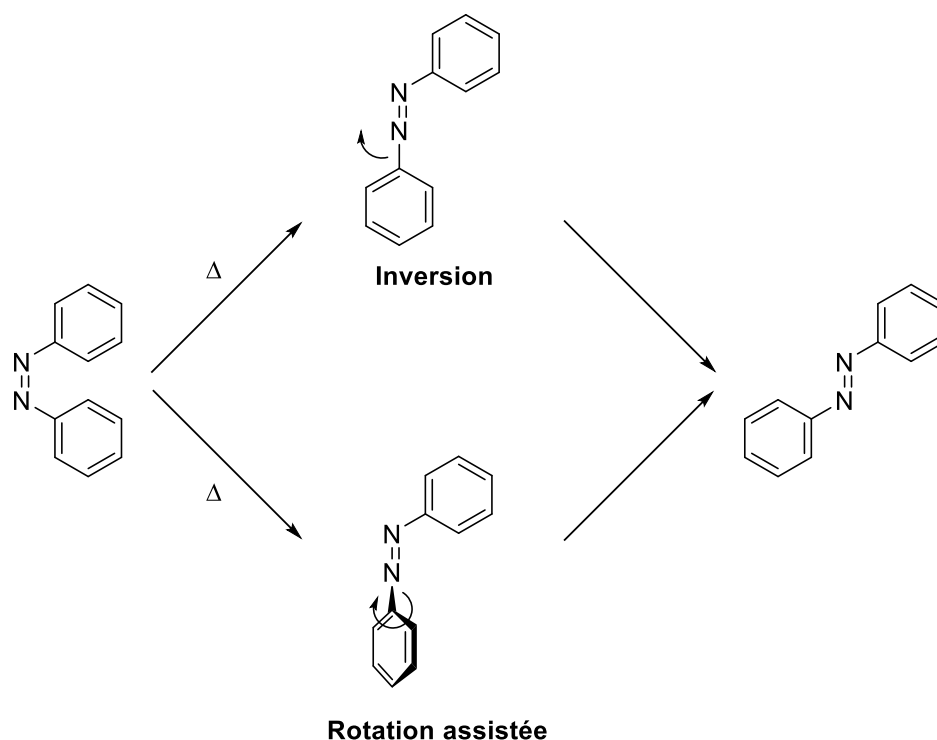


Schéma I. 6. Mécanismes proposés *via* un processus d'inversion ou de rotation assistée pour la photoisomérisation *Z*→*E* de l'azobenzène

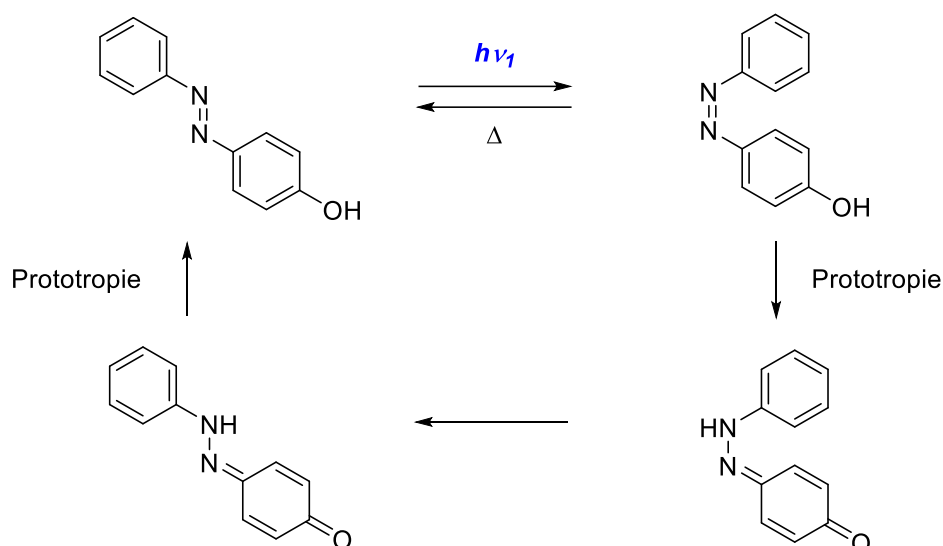


Schéma I. 7. Mécanisme proposé *via* un intermédiaire hydrazone pour la photoisomérisation $Z \rightarrow E$ de l'azobenzène

Enfin, l'ensemble des propriétés physico-chimiques et thermodynamiques peuvent être modifiées par la structure de l'azobenzène. En effet, les diazocines sont des azobenzènes cycliques dont la liaison $N=N$ est comprise dans un cycle à 8 liaisons (Schéma I. 8).^{73,79,80} Ce dernier induit une inversion de la stabilité de chaque isomère, la forme Z devenant donc la forme thermodynamiquement stable et E la forme métastable.⁸¹ Malgré cela, les taux de conversion (plus de 90% d'isomère E formé sous irradiation à 400 nm, conversion $E \rightarrow Z$ quantitative sous irradiation entre 480 et 550 nm) et les rendements quantiques de photoisomérisation sont toujours très élevés ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0.3-0.5$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0.3-0.7$).^{82,83} Afin d'accroître les temps de demi-vie de l'isomère E , des modifications structurales et notamment l'ajout d'un hétéroatome (O, S ou NR) ont été réalisées transformant la liaison CH_2-CH_2 en CH_2-X . Alors que la forme E de la diazocine avec la liaison CH_2-CH_2 présente un temps de demi-vie de 4,5 h, l'analogue CH_2-S est stable pendant plusieurs jours ($t_{1/2}(E) = 3,5$ jours).^{73,84}

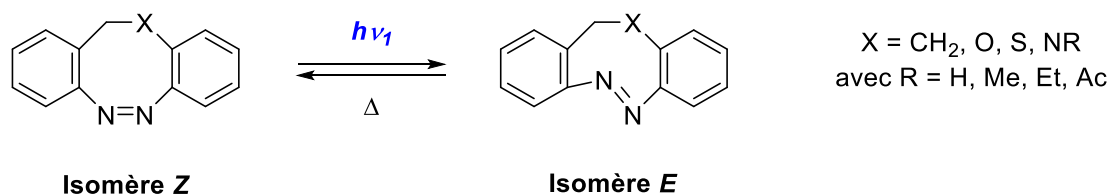


Schéma I. 8. Photoisomérisation des diazocines

I.4.1.4. (Thio) indigos

Les indigos et les thioindigos sont des photoswitches moléculaires présentant une double liaison isomérisable liant deux groupements indoles ou benzothiophènes (Schéma I. 9).^{85,86} La forme thermodynamiquement stable *E* est transformée en forme métastable *Z* à la suite d'une irradiation entre 550 et 660 nm ($\lambda = 570\text{-}590$ nm pour $X = S$ et $\lambda = 660$ nm pour $X = NAr$, par exemple) induisant un déplacement hypsochrome du maximum d'absorption (photochromisme négatif). La réaction inverse $Z \rightarrow E$ a lieu thermiquement ($X = NAr$) ou photochimiquement ($\lambda = 480$ nm pour $X = S$).³

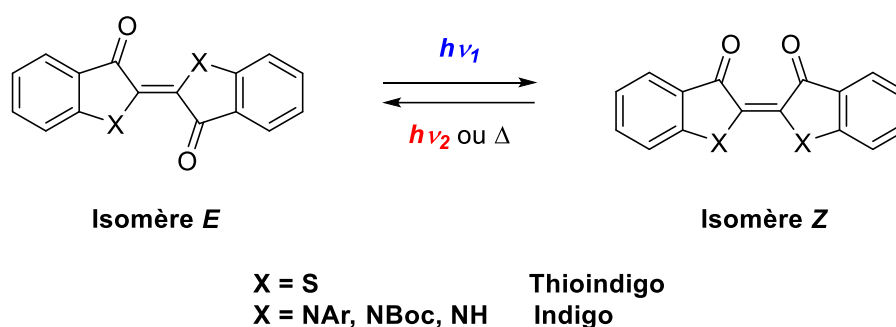


Schéma I. 9. Photoisomérisation des (thio)indigos

Néanmoins, lorsque les indoles ne sont pas alkylés,⁸⁷ acétylés⁸⁸⁻⁹⁰ ou arylés,^{91,92} le composé *E* est très stable. En effet, à l'état excité, un transfert de protons, ultrarapide et très efficace, entre l'indole NH et la fonction carbonyle empêche les réactions secondaires destructives et toute photoisomérisation, régénérant rapidement l'état fondamental après absorption de la lumière.⁹³⁻⁹⁵ D'autre part, une irradiation à 620-640 nm d'un composé présentant une seule fonction indole NH entraîne une photoisomérisation d'efficacité moyenne (plus de 40% de l'isomère *Z* est obtenu) alors que celle-ci est forte dans le cas où les deux atomes d'azote sont substitués (>75%).⁹¹

Les rendements quantiques de fluorescence des indigos sont plus faibles que ceux des thioindigos (2% vs 55%) alors que les rendements quantiques de photoisomérisation des deux espèces sont comparables ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0.01\text{-}0.15$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,20\text{-}0.46$ pour les indigos, $\Phi_{E \rightarrow Z} = 0.10$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,38$ pour les thioindigos).^{89,91,92} Toutefois, ces rendements quantiques de fluorescence et de photoisomérisation sont amoindris par l'ajout d'eau. Les temps de demi-vie thermiques des isomères *Z* des indigos, dont les atomes d'azote sont substitués, sont élevés (jusqu'à quelques jours) et ne sont pas affectés par l'ajout d'eau dans la solution. Néanmoins, ils sont divisés par 200 pour les indigos présentant un motif indole NH (de 1000 à 5 s).⁹²

I.4.1.5. Héli(thio)indigos et aurones

Tout d'abord synthétisés et décrits par Baeyer en 1883 et par Friedlaender en 1909, les héli(thio)indigos (H(T)I) sont des photoswitches moléculaires composés de la moitié d'un (thio)indigo et de la moitié d'un stilbène, chaque moitié étant reliée par une double liaison isomérisable (Schéma I. 10).⁹⁶ Les propriétés physico-chimiques sont également une moyenne de celles des composés qui les constituent. En effet, les héli(thio)indigos présentent une absorption maximale aux alentours de 450 nm alors que les stilbènes et les (thio)indigos absorbent vers 290 nm et 550-660 nm, respectivement.^{86,91,97} Une irradiation à 450 nm induit une isomérisation de la forme thermodynamiquement stable *Z* (de moment dipolaire 2,8 D) à la forme métastable *E* (de moment dipolaire 1,2 D) avec un photochromisme positif comme pour les stilbènes.^{97,98} En effet, l'isomère *E* présente une absorption maximale entre 510 et 590 nm.⁹⁹ L'isomère *Z* peut également être obtenu par stimulus thermique mais cela conduit à un mélange des deux isomères et non pas à une conversion quantitative.^{96,99}

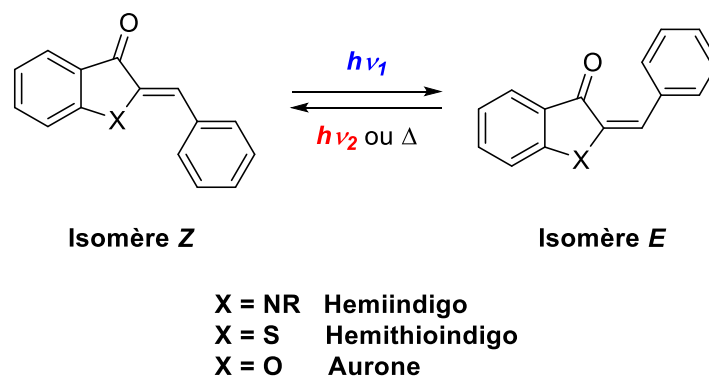


Schéma I. 10. Photoisomérisation des héli(thio)indigos et des aurones

Les photoisomérisations directes et inverses des héliindigos se sont montrées très efficaces dans différents solvants. En effet, plus de 80% d'isomère *E* est formé lors de l'isomérisation directe alors que la réaction inverse est quantitative. Inversement, la photoisomérisation des hémi(thio)indigos est fortement dépendante des solvants.¹⁰⁰⁻¹⁰² Ces composés présentent des rendements de photoisomérisation modérés ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0,02-0,11$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,16-0,23$ pour les HI, $\Phi_{E \rightarrow Z} = 0,05-0,33$ et $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,14-0,23$ pour les HTI) et une forte résistance à fatigue sur plusieurs cycles d'irradiation.^{96,99,100}

Les temps de demi-vie thermiques des isomères *E* sont plus élevés que ceux des isomères *Z*. En effet, à température ambiante dans différents solvants, ils varient de quelques heures (HI)¹⁰³ à plusieurs années (HTI)³ de par la présence d'une liaison hydrogène entre l'aromatique

et la fonction carbonyle. Néanmoins, lorsque l'atome d'azote des hémindigos est substitué, les deux isomères deviennent énergétiquement similaires.³

Enfin, tout comme pour les azobenzènes et les stilbènes, l'introduction de groupements donneurs et attracteurs sur le composé conduit à des déplacements bathochromes de l'absorption maximale ainsi qu'à l'augmentation de la cinétique de photoisomérisation, mais peuvent également diminuer le taux de conversion.^{97,101}

Les aurones, composés issus de la famille des flavonoïdes¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ et largement étudiés pour leur fluorescence,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ présentent la même réaction de photoisomérisation que les HTI.^{110,111} En effet, une irradiation à 400 nm résulte en l'isomérisation de la forme *Z* en la forme *E* avec un déplacement bathochrome des propriétés d'absorption ($t_{1/2} = 40$ min, environ 55-60% de conversion).¹¹¹ L'isomère *Z* peut être récupéré par voie photochimique (480 nm) ou par voie thermique. Tout comme les thioindigos, l'isomère *E* est le moins fluorescent des deux isomères.¹¹⁰

I.4.1.6. (Acyl)hydrazones

Les (acyl)hydrazones sont des photoswitches moléculaires présentant un motif C=N-N isomérisable¹¹²⁻¹¹⁴ et répondant à plusieurs stimuli : le pH,¹¹⁵⁻¹¹⁹ la présence d'ions métalliques¹²⁰⁻¹²² ou la lumière (Schéma I. 11).^{112,123} C'est pourquoi ces composés sont de parfaits candidats pour la construction de systèmes complexes combinant chimie acido-basique, liaisons métal-ion et photochimie.¹²⁴⁻¹²⁹ En fonction des substituants présents sur la molécule, l'isomère thermodynamiquement stable peut avoir une conformation *E* (phenylhydrazones) ou *Z* (acylhydrazones). Cette stabilité et les temps de demi-vie des espèces associées sont accrues par la présence d'un groupement accepteur de liaison hydrogène, comme une pyridine, un groupement carbonyle ou les deux, et peuvent atteindre plusieurs dizaines d'années (Schéma I. 11).¹³⁰⁻¹³²

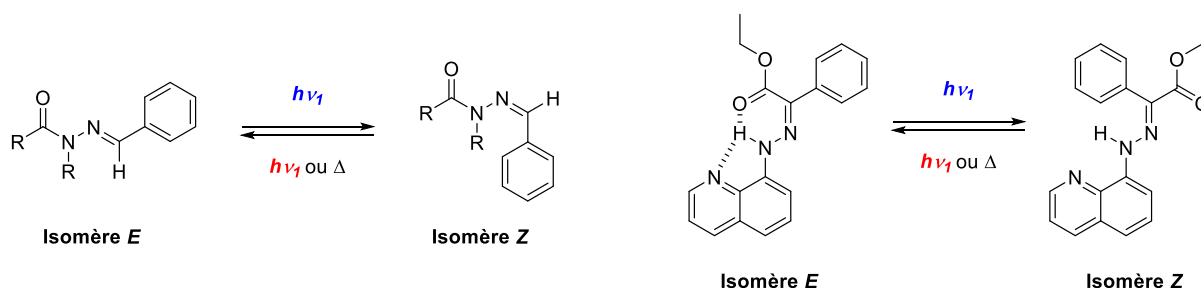


Schéma I. 11. Photoisomérisation des (acyl)hydrazones

Comme pour l'ensemble des composés présentés jusqu'à présent, la réaction inverse peut être réalisée photochimiquement ou thermiquement. Les (acyl)hydrazones présentent d'excellents rendements de conversions et résistance à la fatigue malgré des rendements quantiques de fluorescence très faibles ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0,07-0,15$, $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0,19-0,32$, $\Phi_F = 0,01-0,05$).¹³³⁻¹³⁵

I.4.2. Réactions de cyclisation

Les réactions péricycliques induisant la formation ou la rupture de liaison chimique, et plus particulièrement les réactions électrocycliques 3,3', sont les réponses photoinduites de grandes classes de photoswitches moléculaires comme les diaryléthènes, les fulgides/fulgimides, les spiropyranes, et les diméthylhydropyrènes.¹³⁶⁻¹³⁹ Ces réactions suivent les règles de Woodward-Hoffman et peuvent avoir lieu thermiquement ($T > 100^\circ\text{C}$) ou photochimiquement. Alors que les diaryléthènes et les diméthylhydropyrènes présentent uniquement une réaction électrocyclique photoinduite, les autres composés s'isomérisent au travers d'un mécanisme mixte (isomérisation et électrocyclisation) et seront présentés dans la partie suivante.

I.4.2.1. Diaryléthènes

Les diaryléthènes sont des composés présentant une double liaison liant deux motifs (hétéro)aryles, le tout formant un système hexatriène pouvant donner lieu à une réaction photochimique d'électrocyclisation à 6 électrons π (Schéma I. 12).^{136,138} Ces photoswitches moléculaires peuvent être composés de différents groupements aromatiques tels que les pyridines,¹⁴⁰⁻¹⁴² les benzènes,¹³⁶ les naphthalènes,¹⁴³ les indoles,^{144,145} les pyroles,¹⁴⁶ les oxazoles,¹⁴¹ les thiazoles,¹⁴⁷ les siloles¹⁴⁸ et les phospholes.¹⁴⁸ Afin d'empêcher toute isomérisation *E/Z* de la double liaison comme pour les stilbènes, la partie éthène est généralement pontée ou substituée par des groupements présentant un fort encombrement stérique.^{136,138} Le pontage peut être réalisé en fusionnant la double liaison $\text{C}=\text{C}$ à un cyclopentadiène perfluoré¹⁴⁹⁻¹⁵¹ mais aussi à des structures plus complexes comme les maléimides,^{145,152,153} les imidazoles,¹⁵⁴ les thiazoles,¹⁴⁹ les phénanthrolines,¹⁵⁵ les terthiazoles^{156,157} ou les benzoquinones.^{158,159}

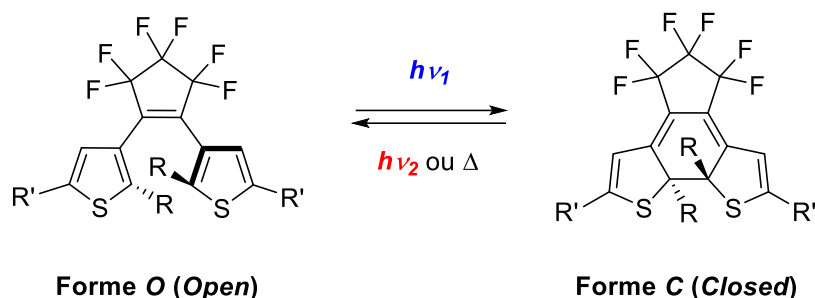


Schéma I. 12. Photoisomérisation des diaryléthènes

Ces molécules possèdent deux conformations possibles : parallèle et antiparallèle. Seule la conformation antiparallèle permet une réactivité lors de l'irradiation lumineuse.¹⁶⁰ Ainsi, une irradiation lumineuse UV induit la conversion de la forme ouverte flexible et très peu colorée en la forme fermée rigide et très colorée grâce à un système conjugué étendu. La réaction inverse peut avoir lieu thermiquement ou photochimiquement (450-700 nm).^{138,161} Selon les règles de Woodward-Hoffman, une fermeture de cycle conrotatoire limite les possibilités d'ouverture thermique de cycle conduisant à des diaryléthènes, avec des cycles aromatiques à 5 chaînons, stables thermiquement.¹⁶² Inversement, quand les groupements aromatiques sont composés de 6 chaînons, comme les benzènes¹³⁶ ou les pyridines, la forme fermée des diaryléthènes est considérée comme métastable facilitant la réaction $C \rightarrow O$ par voie thermique.^{136,162}

Les propriétés photophysiques et photochimiques de ces composés ont longtemps été étudiées.¹⁶³⁻¹⁶⁵ En effet, il a été démontré que la photoconversion entre les formes ouvertes et fermées est dépendante de la nature du pont,^{145,153,158} des cycles (hétéro)aromatiques^{160,166} et des solvants.¹⁶⁷ Les rendements quantiques de photoconversion varient de faibles à moyens ($\Phi_{O \rightarrow C} = 0,21-0,71$, $\Phi_{C \rightarrow O} = 0,01-0,47$)^{146,156,168-170} et diminuent avec l'augmentation de la polarité du solvant.¹⁶⁴ Des substitutions en positions 2 et 2' des hétérocycles conduisent à une modification de l'efficacité et du rendement quantique de photoisomérisation de la réaction $C \rightarrow O$.¹⁷¹ Plus les groupements sur ces positions sont encombrants, plus l'isomère C est instable thermiquement. Par conséquent, la conversion de la forme O en C varie de faible à quantitative en fonction des différences structurales sur ces positions.¹⁷² Malgré leur forte résistance à la fatigue,^{173,174} une réaction secondaire irréversible induisant la formation d'un cycle aromatique central à 5 chaînons peut avoir lieu (Schéma I. 13). Cette réaction est déclenchée par une irradiation lumineuse prolongée ou un nombre important de cycles de photoisomérisation.¹³⁸ Toutefois, elle peut être limitée par l'introduction de groupements encombrants^{175,176} ou électroattracteurs sur les cycles aromatiques.^{177,178}

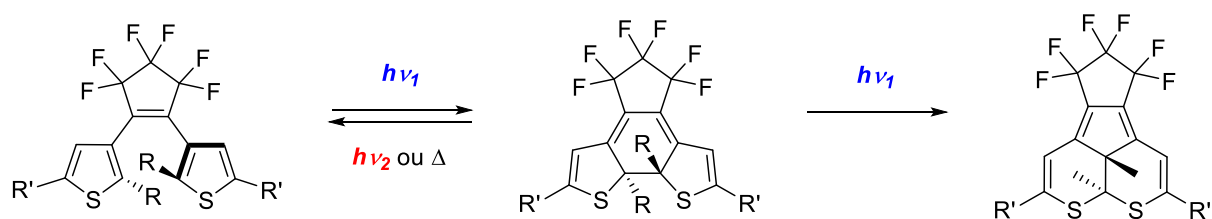


Schéma I. 13. Réaction secondaire photochimique lors d'une irradiation UV prolongée d'un diaryléthène

I.4.2.2. Diméthylidihydropyrènes

Les diméthylidihydropyrènes (DHP) sont des photoswitches moléculaires de la famille des diaryléthènes, même si leurs comportements photochimiques diffèrent. En effet, les DHP, composés plans et fortement conjugués, sont transformés en cyclophanediènes (CPD), composés métastables et peu colorés, par une ouverture de cycle sous irradiation lumineuse issue du visible.¹⁷⁹ La réaction inverse peut être induite par voie photochimique ou thermique. Les deux groupements méthyles centraux empêchent toute réaction d'oxydation irréversible sur les cycles aromatiques. Néanmoins, en présence d'oxygène triplet, les DHP peuvent être oxydés en dérivés endopéroxydes, limitant les efficacités des réactions d'ouverture et de fermeture de cycles (Schéma I. 14). La réaction inverse permet de libérer thermiquement de l'oxygène singulet faisant de ces composés de bons agents pour la PDT.¹⁷⁹

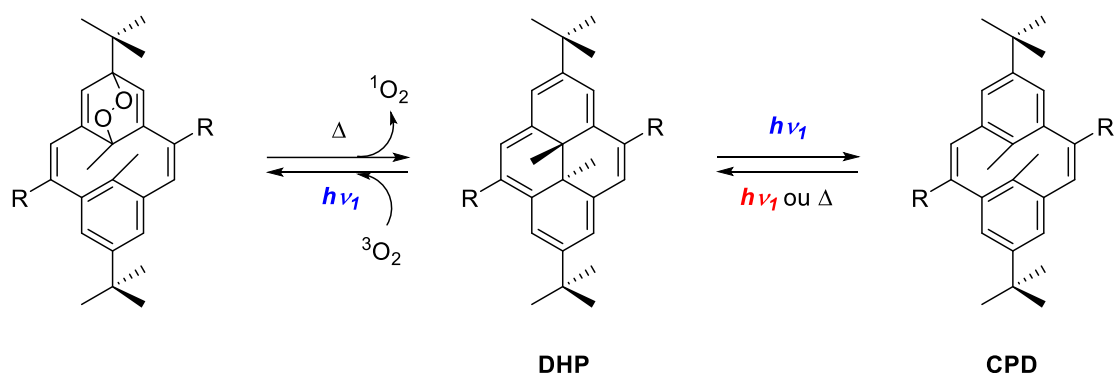


Schéma I. 14. Photoisomérisation des diméthylidihydropyrènes et réactions secondaires possibles

Malgré leur bonne résistance à la fatigue,^{180,181} les propriétés de ces composés sont fortement amoindries avec l'augmentation de la polarité du solvant. En effet, le rendement quantique de photoconversion $\Phi_{O \rightarrow C}$ varie de 0,28 dans le *n*-hexane à 0,07 dans le DMSO. Cette diminution est également observée pour le temps de demi-vie thermique (plus d'un jour dans le *n*-hexane, 30 minutes dans le DMSO).¹⁸²⁻¹⁸⁵

I.4.3. Mécanismes mixtes

Comme présenté précédemment, certaines classes de photoswitches moléculaires ont des mécanismes de réponse photoinduite mixtes, composés à la fois d'une (ou plusieurs) isomérisation et d'une (ou plusieurs) réaction électrocyclique : les fulgides/fulgimides, les chromènes, les naphtopyranes, les spiropyranes et dérivés et les adduits donneurs-accepteurs de Stenhouse (DASA).

I.4.3.1. Fulgides/fulgimides

Les fulgides et les fulgimides sont des composés présentant un système central à 6 électrons π fermé qui est converti en un système ouvert par une réaction électrocyclique conrotatoire à la suite d'une irradiation lumineuse (Schéma I. 15).¹⁸⁶ Malgré leur ressemblance avec les diaryléthènes, les fulgides et les fulgimides ne sont constitués que d'un seul cycle (hétéro)aromatique (benzène,¹⁸⁷ (benzo)furane,¹⁸⁸⁻¹⁹¹ pyrrole,¹⁹² indole,^{186,193,194} oxazole,¹⁹² thiophène,^{188,192,195} etc.). Le second cycle aromatique est un anhydride succinique ou un succinimide.^{188,190} Enfin, une grande variété de substituants sont portés par le système central à 6 électrons π : alkyles (R = Me, ⁱPr, ^tBu),^{186,191,196} fluorés (R = CF₃)^{197,198} ou attracteurs (R = CO₂H).^{194,197} Quand les substituants sont petits et peu encombrants, la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ présente dans le mécanisme de photoconversion des fulgides et fulgimides est réversible et est réalisée à la même longueur d'onde que celle utilisée pour la réaction électrocyclique (Schéma I. 15). Lorsque les substituants sont volumineux, la photoisomérisation est impossible (R = ⁱPr).¹⁹⁹

Malgré une forte dépendance à l'encombrement stérique des substituants, la photoconversion des fulgides/fulgimides est très efficace avec des rendements quantiques de photoisomérisation allant de faibles à moyens ($\Phi_{E \rightarrow C} = 0,12-0,54$ pour les fulgides présentant différents groupements (benzo)furanes dans des solvants apolaires, $\Phi_{E \rightarrow C} = 0,04-0,07$ pour les fulgimides).^{193,200} La conversion de la forme fermée à l'isomère E est quantitative et peut être réalisée photochimiquement ($\lambda = 450-550$ nm pour les fulgides, $\lambda > 600$ nm pour les fulgimides) ou thermiquement (à partir de 25°C) avec des rendements quantiques de photoisomérisation du même ordre de grandeur que pour la réaction $E \rightarrow C$ ($\Phi_{C \rightarrow E} = 0,05-0,42$).^{190,198,201} De plus, tous les isomères présentent une stabilité thermique notable en dessous de 50°C en solution.

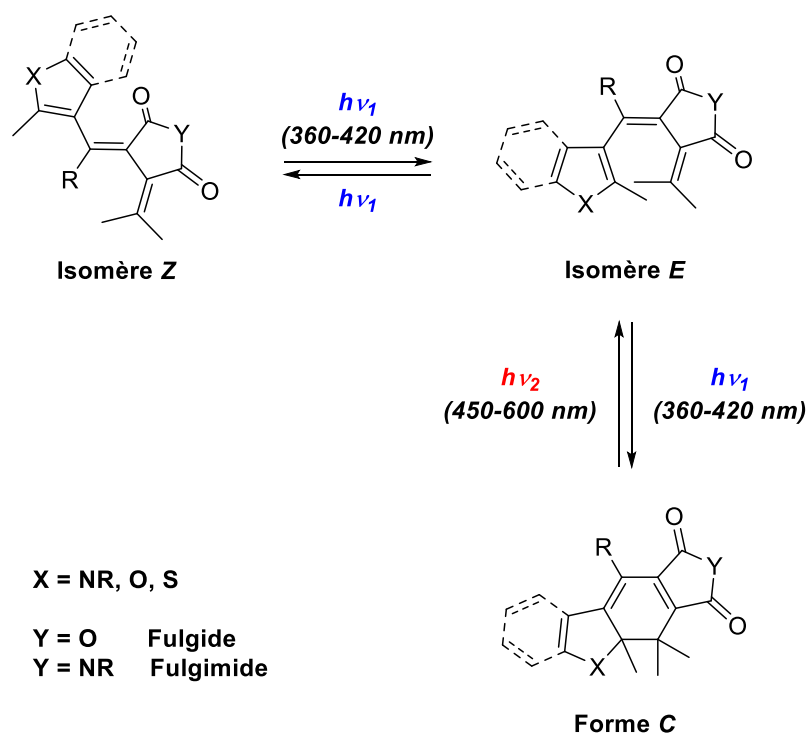
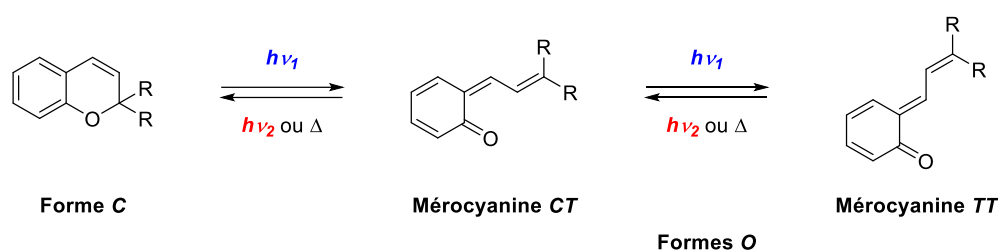


Schéma I. 15. Photoisomérisation des fulgides/fulgimides

I.4.3.2. Chromènes, naphtopyranes, spiropyranes et dérivés

Les chromènes et les naphtopyranes ont une structure proche des fulgides. En effet, ils sont constitués d'un système central à 6 électrons π fermé avec un atome d'oxygène converti en un système ouvert par une réaction électrocyclique à la suite d'une illumination (Schéma I. 16).²⁰² Une irradiation UV de la forme C entraîne la rupture de la liaison C-O et la formation de la forme métastable O, qui se convertit en deux différents isomères mérocyanines (*cis-trans* (CT) et *trans-trans* (TT)).²⁰³⁻²⁰⁸ La réaction inverse peut être réalisée par voie thermique ou par voie photochimique. Ces composés sont également sensibles à l'encombrement stérique comme les fulgides initiaux. En effet, l'introduction de substituants entre les deux noyaux aromatiques (pyrane et naphthalène) par une chaîne alkyle déplace l'équilibre de la réaction vers le composé de forme fermée.²⁰⁹ Le temps de demi-vie des espèces ouvertes est, quant à lui, fortement réduit (quelques heures à quelques microsecondes).²¹⁰⁻²¹² Par conséquent, les spiropyranes et leur dérivés sont préférés aux chromènes et naphtopyranes.

Chromènes



Naphthopyranes

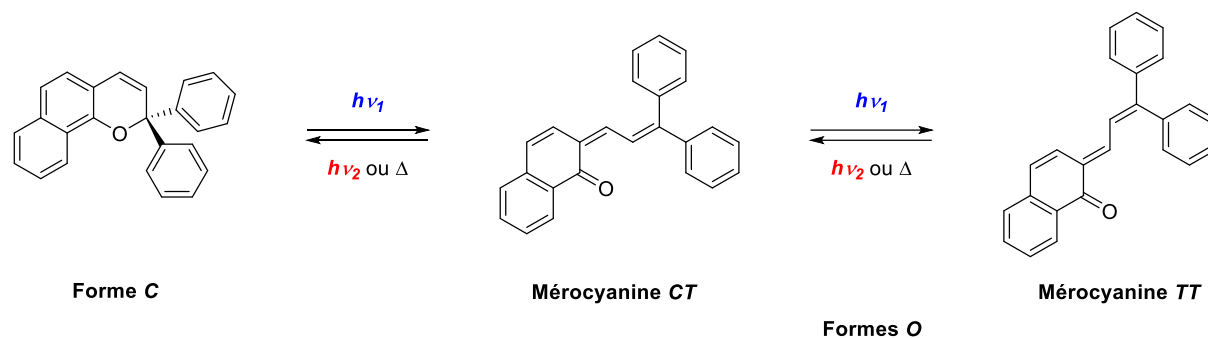


Schéma I. 16. Photoisomérisation des chromènes et des naphthopyranes

Les spiropyranes et dérivés, composés présentant une liaison spiro en position α par rapport à l'atome d'oxygène, peuvent être convertis de manière réversible en mérocyanines à l'aide de nombreux stimulus : la chaleur, le pH, les électrons et la lumière.¹³⁷ Une irradiation UV entraîne une réaction électrocyclique à 6 électrons π induisant l'ouverture du spiropyrane en mérocyanine puis la photoisomérisation E/Z de la double liaison centrale, dont la configuration n'est contrôlée que si le phénol est protoné ou alkylé (Schéma I. 17). Par conséquent, les mérocyanines peuvent exister sous deux formes : neutres (stabilisées par des substituants électrodonneurs) ou zwitterioniques (stabilisées par des substituants électroattracteurs).^{137,213,214} La chauffe modérée ($>50^\circ\text{C}$) ou l'irradiation ($\lambda = 500\text{-}600\text{ nm}$) d'une solution de mérocyanine provoque la réaction inverse et l'obtention de spiropyrane.²¹⁵⁻²¹⁷ Les mérocyanines sont thermiquement stables dans les solutions aqueuses contrairement aux spiropyranes, qui le sont seulement dans des solvants organiques.^{218,219} De plus, de nombreuses études ont mis en avant la stabilité et la photoconversion importante des mérocyanines en milieu acide.^{220,221}

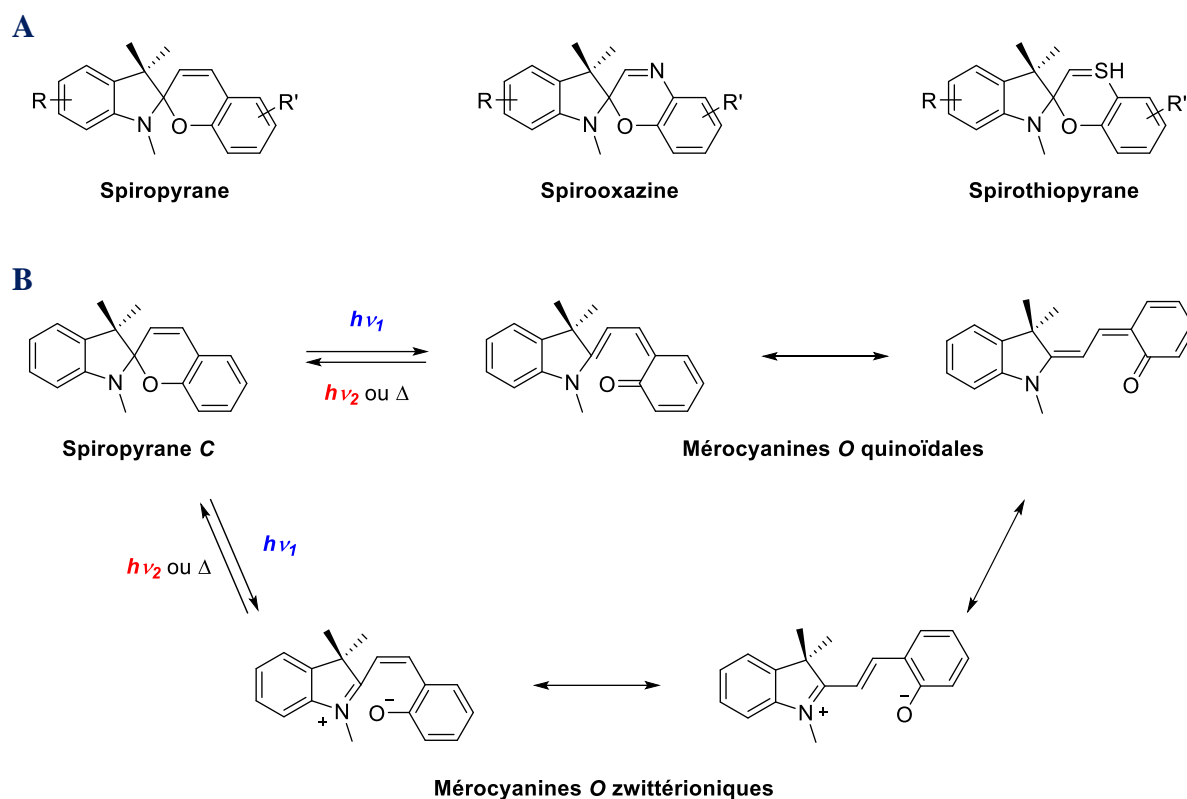


Schéma I. 17. Composés spiropyranes et dérivés : Exemple de molécules (A) et photoisomérisation des spiropyranes (B)

Les rendements quantiques de photoisomérisation sont dépendants de la polarité des solvants ($\Phi_{C \rightarrow O} = 0,1-0,2$ et $\Phi_{O \rightarrow C} = 0,001-0,01$ dans l'acétonitrile, $\Phi_{C \rightarrow O} = 0,83$ et $\Phi_{O \rightarrow C} = 0,02-0,05$ dans le méthylcyclohexane) et des substituants. Les photoconversions peuvent être répétées à de multiples reprises dévoilant une résistance à la fatigue élevée.^{222,223}

1.4.3.3. DASA

Les DASA sont des photoswitches moléculaires décrits pour la première fois en 2014 par Helmy.²²⁴ De par les intérêts naissants de la communauté scientifique envers ces nouveaux composés, ils ont déjà été étudiés à de nombreuses reprises autant théoriquement²²⁵⁻²³⁰ qu'expérimentalement.^{226,227,231-237} Les DASA sont composés d'un groupement électrodonneur relié à un groupement électroattracteur par un hexatriène portant un atome d'oxygène en position C₂. La nature de ces groupements définit trois générations de DASA (Schéma I. 18). En effet, le groupement accepteur de la première²²⁴ et la deuxième²³⁸ générations est un acide de Meldrum, un acide 1,3-diméthyl barbiturique ou leurs dérivés. Il est remplacé par un acide plus riche en atomes de carbone dans la troisième génération.²³⁹ Les groupements attracteurs

sont des dialkylamines dans la première génération et des anilines secondaires pour la deuxième et la troisième générations.

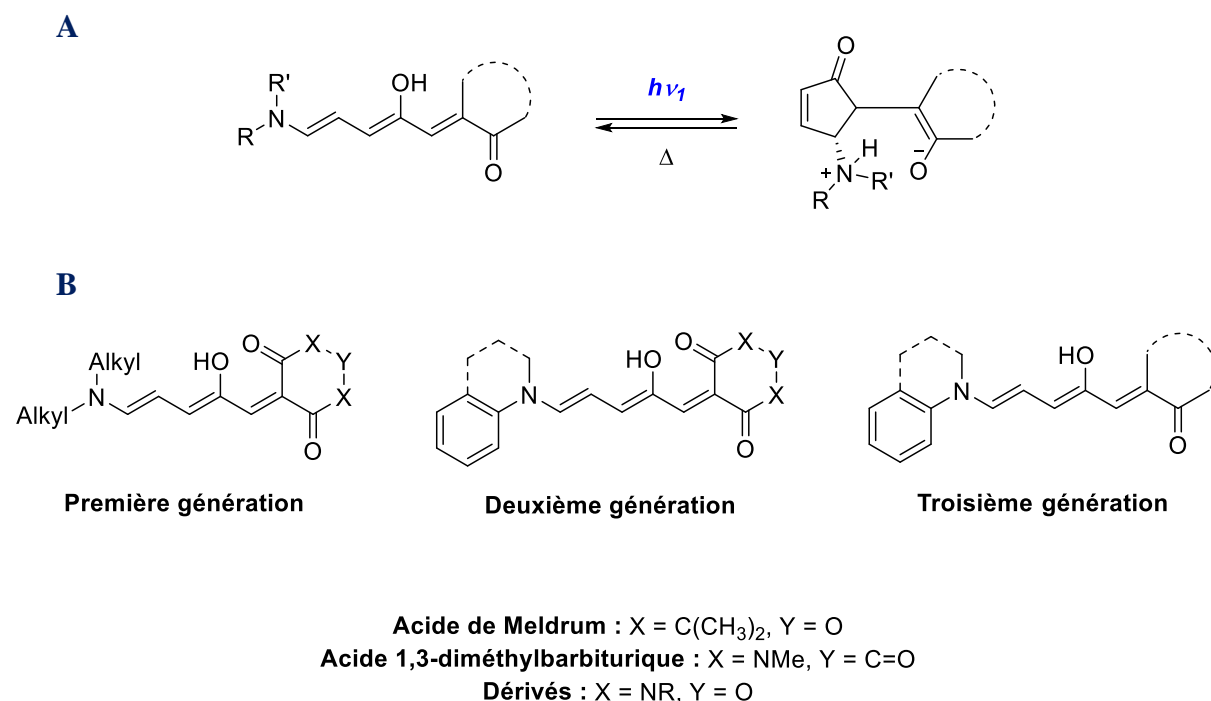


Schéma I. 18. Photoisomérisation (A) et différentes générations (B) de DASA

La conversion de la forme linéaire, fortement hydrophobe et colorée, à la forme métastable fermée, hydrophile et peu colorée, est engendrée par une irradiation lumineuse ($\lambda = 450-700$ nm) et est caractérisée par un fort photochromisme négatif.^{224,235,237,240} La réaction inverse se produit à température ambiante avec des cinétiques variant entre quelques minutes et quelques heures (Schéma I. 18).²⁴¹ Le mécanisme de photoconversion est complexe et a été longuement étudié ces dernières années.^{226,227,233,242} Tout d'abord, l'irradiation induit la photoisomérisation $Z \rightarrow E$ de la double liaison C₂=C₃. Le groupement hydroxyle s'avère être crucial dans l'isomérisation de la double liaison. En effet, en absence de fonction hydroxyle, toutes les doubles liaisons peuvent être isomérisées et aucune cyclisation n'est observée. Cette isomérisation est suivie de la rotation de la liaison C₃-C₄, d'une réaction de fermeture de cycle thermique (cinétiquement limitante) et d'un transfert de H⁺ sur le groupement attracteur ou donneur (Schéma I. 19).

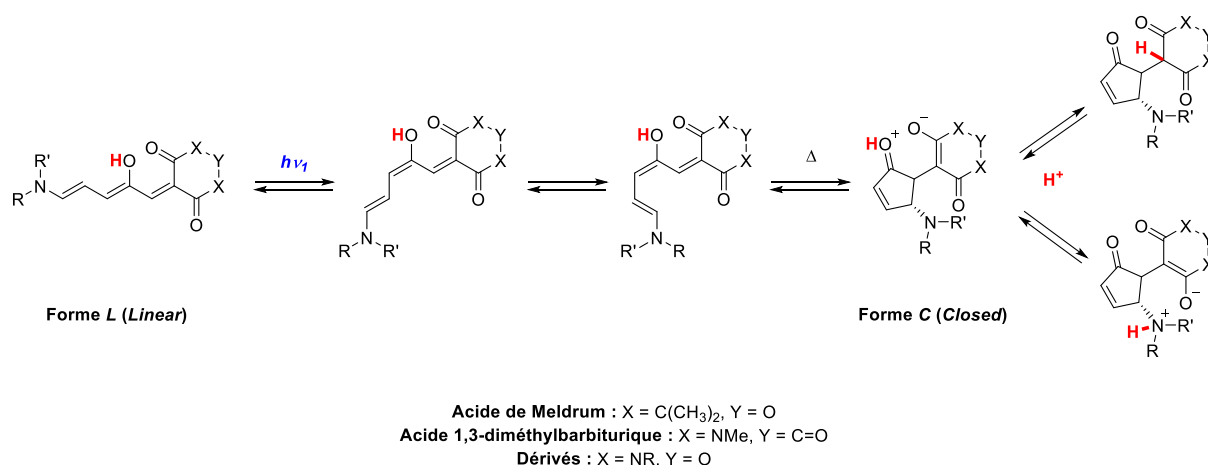


Schéma I. 19. Mécanisme simplifié de la photoisomérisation des DASA

Les DASA de première génération se retrouvent presque exclusivement sous leur forme linéaire alors que ceux de deuxième et troisième générations peuvent être convertis de manière réversible dans des solvants apolaires.^{224,239-241} Néanmoins, dans les solvants polaires protiques, la forme cyclisée est plus stable que la forme linéaire ce qui empêche la photoconversion inverse $C \rightarrow L$.²³⁵

Les DASA présentent des rendements quantiques de photoisomérisation dépendants de la concentration. En effet, ils sont divisés par 10 (de 20 à 2-3%) lorsque la concentration est multipliée par 1000. Les vitesses d'isomérisation thermiques sont, quant à elles, trois fois plus rapides avec la même augmentation de concentration.²⁴³

II. Au-delà du domaine UV-Vis : photoswitches moléculaires déclenchés dans le NIR

Grâce à des modifications de propriétés physico-chimiques (moment dipolaire, solubilité, temps de demi-vie, rendement quantique de fluorescence, etc.) et de géométries induites par une irradiation lumineuse, les photoswitches moléculaires sont utilisés dans de nombreux domaines d'application : matériaux, énergie, semiconducteurs, stockage d'informations. Toutefois, depuis quelques dizaines d'années, ils sont utilisés dans le domaine de la biologie avec des applications telles que la photopharmacologie, l'imagerie moléculaire et la photothérapie. Pour être utilisés dans ce domaine, les composés doivent répondre à un cahier des charges, et notamment la nécessité d'absorber dans le proche infrarouge ou dans l'infrarouge.

II.1. Effet de la longueur d'onde d'absorption pour des applications *in vivo*

La plupart des photoswitches moléculaires actuels présentent des longueurs d'ondes d'absorption dans l'UV et dans le visible. Malgré une efficacité éprouvée et démontrée, cette gamme de longueur d'onde n'est pas appropriée pour des applications *in vivo*. En effet, les rayonnements UV ou visibles sont très énergétiques et pénètrent difficilement le derme ou d'autres tissus (< 0,15 mm, Figure I. 5). L'absorption d'une grande quantité de rayonnements UV-Vis par les tissus peut conduire à des réactions photochimiques ou à des effets thermiques pouvant dénaturer certaines protéines, conduire à une rupture de l'ADN ou à la peroxydation des lipides, provoquant finalement la mort des cellules. Les rayonnements NIR et IR, quant à eux, sont moins énergétiques et permettent des irradiations en profondeur (jusqu'à 10 mm, Figure I. 5).²⁴⁴ C'est pourquoi la longueur d'onde d'absorption des photoswitches moléculaires doit être comprise entre 650 et 900 nm, c'est la « fenêtre thérapeutique ».

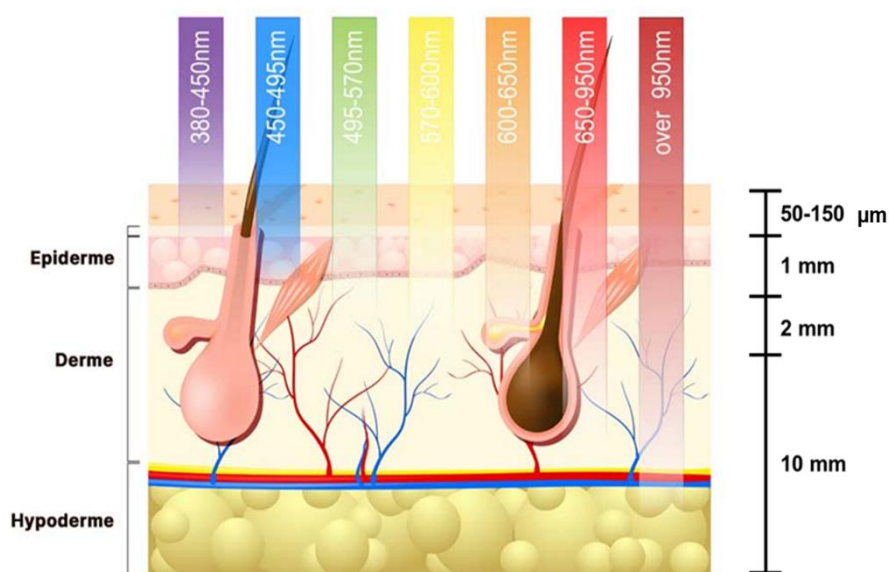


Figure I. 5. Évolution de la profondeur de pénétration des radiations à différentes longueurs d'onde

Travailler dans cet intervalle permet également d'éviter l'absorption et l'auto-fluorescence des tissus dans le spectre du visible, ainsi que l'absorption de l'eau au-dessus de 900 nm. Ces phénomènes auraient tendance à diminuer l'efficacité de photoisomérisation des composés utilisés.

II.2. Excitation NIR/IR directe

Ainsi, pour des applications *in vivo* tout en présentant une efficacité importante dans des tissus profonds, un photoswitch moléculaire doit absorber à des longueurs d'onde comprises entre 650 et 900 nm. Lors des expériences, la molécule est irradiée à des longueurs d'ondes auxquelles elle absorbe. On parle d'excitation directe. Afin de faire concorder la longueur d'onde d'absorption et d'émission de la molécule et la fenêtre thérapeutique, des modifications chimiques sont parfois nécessaires. Pour se faire, l'introduction de groupements donneurs et/ou accepteurs ainsi que l'élongation des systèmes π sont les deux méthodes les plus utilisées.

Toutefois, si ces modifications chimiques n'induisent pas de déplacement bathochrome suffisant, les excitations multiphotoniques (telle que l'excitation à deux photons), sont des techniques ayant démontré une certaine efficacité et sont depuis quelques années assez répandues.

II.2.1. Modifications chimiques

II.2.1.1. Groupements électrodonneurs et électroattracteurs

L'ajout de groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur une molécule, appelée stratégie donneur-accepteur (D-A) ou *push-pull*, est la technique la plus fréquemment utilisée afin de déplacer les spectres d'absorption et d'émission vers le rouge. L'écart d'énergie entre la HOMO et la LUMO est d'autant plus faible et la longueur d'onde est d'autant plus décalée de façon bathochrome que la force des groupes donneurs et accepteurs sur le photoswitch moléculaire est élevée.²⁴⁵ En effet, certains composés comme les dihydropyrènes ont vu leur photoconversion induite par des longueurs d'onde allant jusqu'à 900 nm à la suite de l'ajout de groupements donneurs (amine, hydroxyle, éther, halogène) et attracteurs (cétone, nitrile, nitro) alors que les composés nus n'absorbent qu'entre 350 et 500 nm.¹⁸⁴ Cette technique a été appliquée à plusieurs autres classes de photoswitches moléculaires comme les azobenzènes, les diaryléthènes et les DASA.

Entre 2009 et 2019, Herges *et al.* ont synthétisé une série de diazocines absorbant dans le domaine du visible.^{73,81,82,246} Pour rappel, les azobenzènes *E* classiques sont des composés présentant une bande d'absorption π - π^* dans la région des UV (310-360 nm) alors que la bande la plus intense des isomères *Z* est une bande n - π^* centrée aux alentours de 400-450 nm. L'ajout de groupements donneurs et attracteurs (thioéther et amide) permet d'atteindre des longueurs d'onde entre 510 et 525 nm pour les isomères *E* alors que celles des isomères *Z* ne sont que très

peu modifiées (Figure I. 6). Toutefois, les bandes d'absorption $\pi\text{-}\pi^*$ des isomères *E* sont tellement larges que les photoisomérisations $E\rightarrow Z$ ont pu être réalisées grâce à une irradiation à 720 nm.

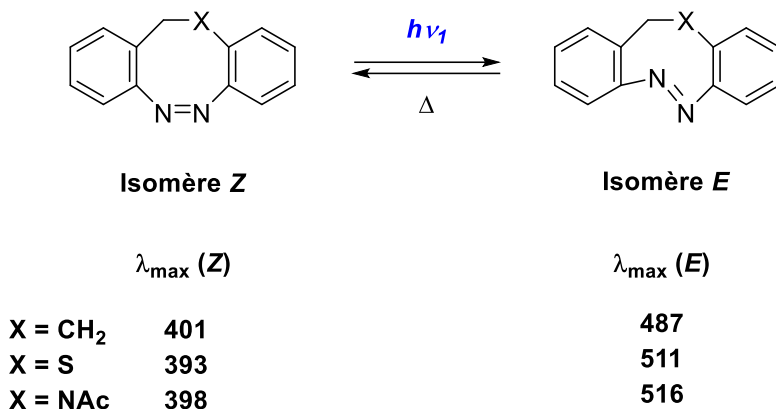


Figure I. 6. Longueurs d'onde d'absorption maximale des isomères *E* et *Z* de diazocines portant des groupes donneurs dans l'acétonitrile

Cette évolution est également observée sur des azobenzènes non cycliques. En 2011, Woolley *et al.* ont synthétisé des azobenzènes portant des groupements méthoxy en positions *ortho* et *mé*ta ainsi que différents groupements attracteurs (Figure I. 7).^{74,247,248} Le remplacement de groupements attracteurs amides par des groupements donneurs amine ainsi que l'ajout de groupements donneurs méthoxy en position *mé*ta induisent un déplacement bathochrome plus important de l'absorption (600 nm vs 490 nm).

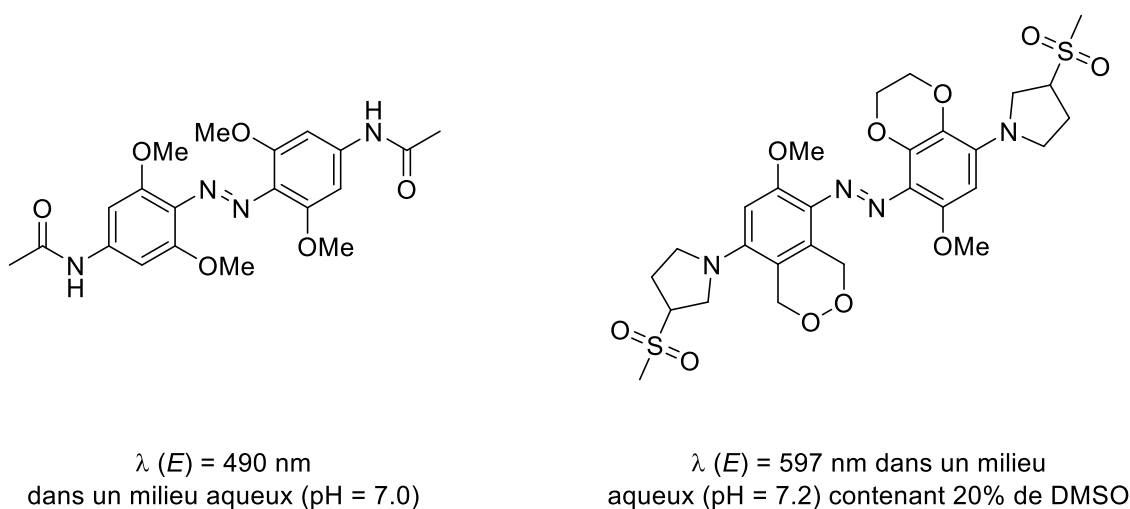


Figure I. 7. Longueurs d'onde d'absorption maximale d'azobenzènes *E* portant des groupements donneurs dans des milieux aqueux

II.2.1.2. Elongation des systèmes π

Une autre stratégie employée afin de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission d'un composé vers le rouge est l'élongation des systèmes π et l'enrichissement des cœurs aromatiques. Cette méthode est appliquée à de nombreux photoswitches moléculaires comme les hémithioindigos.

En 2014, Irie *et al.* ont montré le déplacement bathochrome de l'absorption de différents indigos et héli(thio)indigos en enrichissant la molécule avec l'ajout d'un ou deux pérylènes monoimides (PMI) ou pérylènes bisimides (PBI) (Figure I. 8).²⁴⁹ En effet, ce motif très riche a permis de déplacer de plus de 180 nm la bande d'absorption maximale dans le 1,4-dioxane (λ_{\max} (nm) = 360, 554, 543, 542 pour les composés A, B, C et D, respectivement). De plus, la fonctionnalisation des diaryléthènes par ces molécules PMI et PBI n'impacte pas les propriétés de photoisomérisation dont l'efficacité reste toujours aussi élevée (>97%).

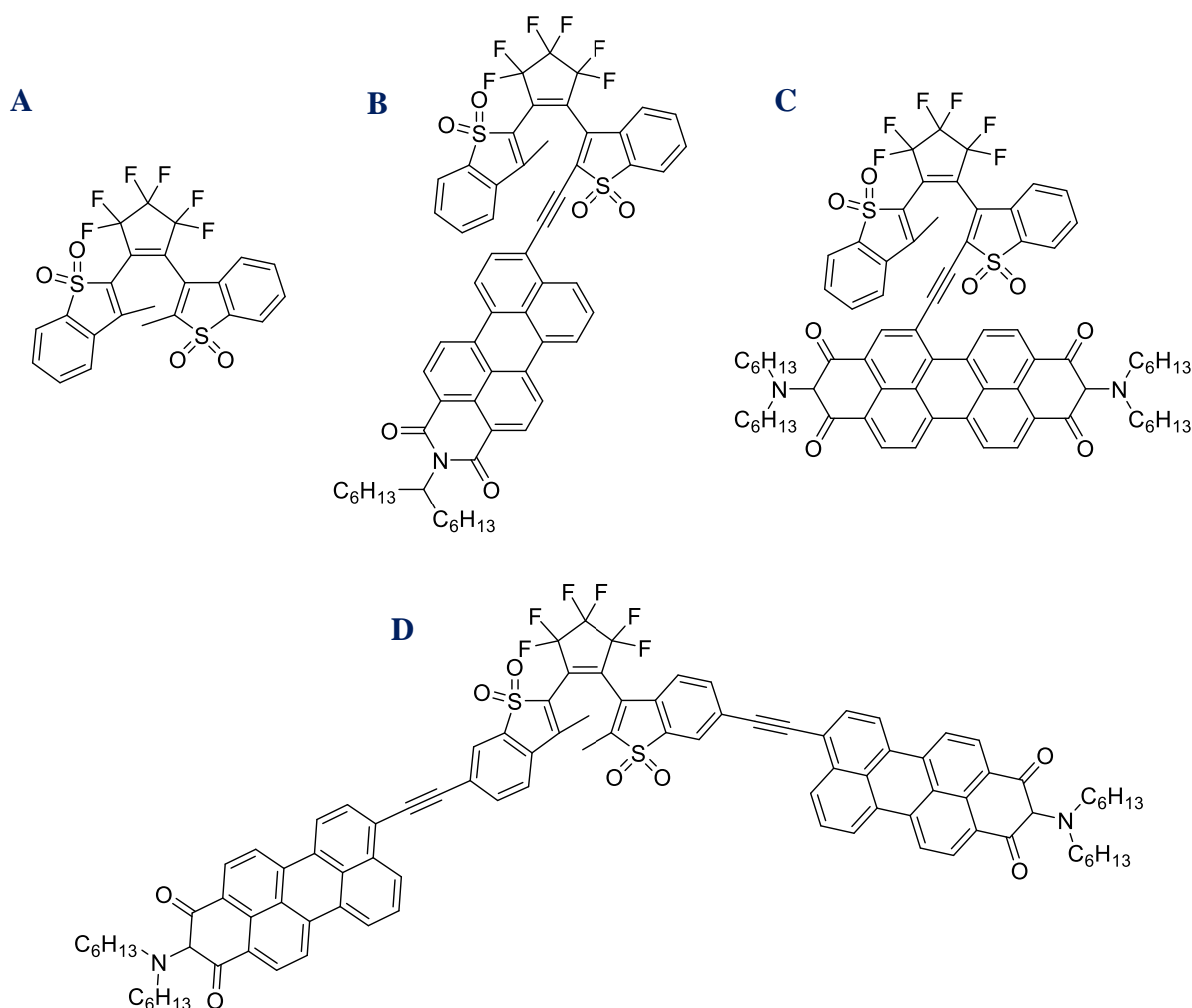


Figure I. 8. Structures de diaryléthènes enrichis électriquement par des pérylènes monoimides et bisimides

II.2.2. L'excitation à deux photons, où $1 + 1 = 1$

II.2.2.1. Généralités

Une stratégie alternative aux *push-pull* et enrichissement électronique (double liaison, aromatique) est basée sur l'exploitation des propriétés optiques non linéaires (NLO) des photoswitches moléculaires. C'est particulièrement le cas pour l'absorption à deux photons (TPA ou 2PA), utilisée pour déclencher des événements photochimiques.²⁵⁰

La TPA est un processus dans lequel un chromophore absorbe simultanément deux photons. Si l'on considère une lumière laser monochromatique, l'énergie de la lumière incidente sera égale à la moitié de l'énergie d'excitation, et donc sa longueur d'onde sera doublée.²⁵¹ Cela permet d'atteindre la région NIR de manière efficace. Bien que formellement interdit par la règle de sélection de la physique quantique, la TPA a déjà été démontrée dans les années 1930, par une approche théorique, notamment présentée dans les travaux de Maria Göppert-Mayer²⁵² et validée expérimentalement en 1961 grâce aux travaux de Kaiser.²⁵³

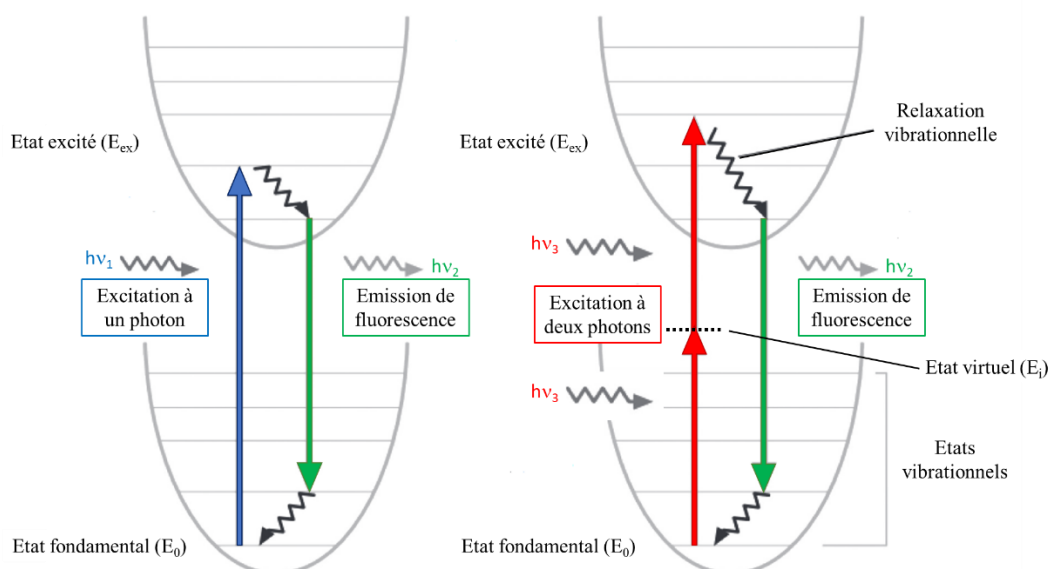


Figure I. 9. Représentation simplifiée des diagrammes de niveaux énergétiques de l'absorption à un photon (à gauche) et à deux photons (à droite) (adapté de Murphy and Davidson)²⁵⁴

Tous les composés organiques ne sont pas capables d'absorber deux photons lorsqu'ils sont irradiés. En effet, cette probabilité d'absorption, rendue possible par l'interaction entre l'état excité et un état intermédiaire de niveau inférieur ($E_i = E_{ex} / 2$, Figure I. 9), est directement liée à une grandeur physique appelée la section efficace d'absorption à deux photons (notée σ_2 et mesurée en GM).²⁵¹ Les valeurs de σ_2 sont pour la plupart faibles (typiquement inférieures à

100 GM) même si quelques exceptions existent comme des nanocristaux semi-conducteurs qui présentent une section efficace de 47 000 GM.²⁵⁵

Celle-ci peut être améliorée par différents paramètres structurels, les plus importants étant :^{256,257}

- ✚ un système π -conjugué long,
- ✚ la présence de groupements électrodonneurs et/ou électroattracteurs au centre et aux extrémités du système π -conjugué pour favoriser un fort transfert de charge interne,
- ✚ une symétrie moléculaire (les structures centrosymétriques étant normalement préférées),
- ✚ une planéité moléculaire,
- ✚ l'incorporation de structures multibranches ou oligomères.

C'est pourquoi, les composés développés actuellement présentent des motifs récurrents tels que des dérivés de la phtalocyanine,²⁵⁸ de l'acide squarique,²⁵⁹ du sporalène,²⁶⁰ de triphénylamine,²⁶¹ ainsi que des coumarines,²⁶² métalloporphyrines²⁶³ ou de dendrimères à ramifications multiples.²⁶⁴

Enfin, l'excitation à deux photons permet une meilleure sélectivité spatiale et temporelle que l'excitation monophotonique, grâce à une irradiation en un point focal et non en un plan ainsi qu'à la possibilité d'utiliser des lasers pulsés.²⁶⁵ L'efficacité de la TPA décroît plus rapidement en dehors du point focal du laser. L'absence de photoblanchiment, et donc de photodégradation, est un autre avantage notable de la TPA, permettant ainsi une analyse plus précise de l'échantillon.^{250,266}

Bien que les applications en TPA, et notamment dans le domaine des photoswitches moléculaires, soient encore quelque peu limitées, des progrès significatifs ont été réalisés ces dernières années.

II.2.2.2. Photoswitches moléculaires absorbant deux photons

Plusieurs études portent sur la photoisomérisation de photoswitches moléculaires induite par une excitation à deux photons pour différentes applications, notamment *in vivo*.

En 2019, Wei *et al.* ont étudié la photoisomérisation à deux photons de dérivés d'azobenzènes (Schéma I. 20).²⁶⁷ Alors que l'isomérisation $E \rightarrow Z$ monophotonique induite par une irradiation UV à 363 nm entraîne la formation de plus de 90 % d'isomère Z, environ 45%

d'isomère *Z* sont formés par une irradiation à deux photons à 720 nm. Cette diminution d'efficacité est due à la plus faible probabilité d'absorption simultanée de deux photons. Toutefois, pour certaines applications *in vivo*, 45% de photoisomérisation peut être suffisants.

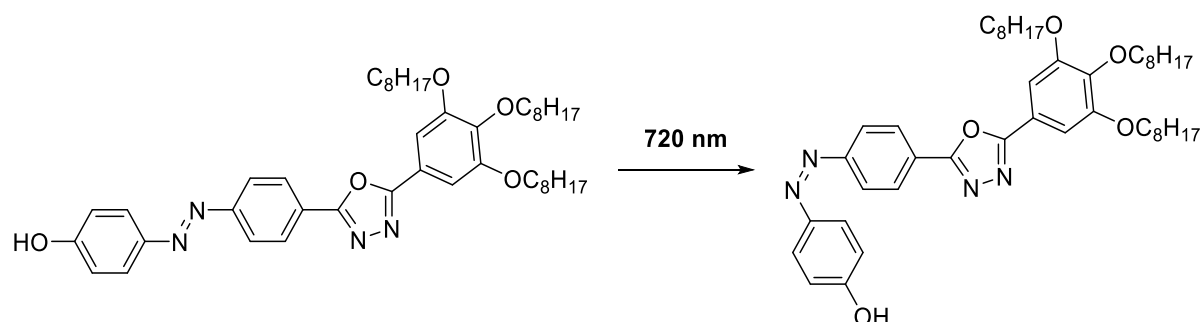


Schéma I. 20. Photoisomérisation à deux photons (720 nm) d'un dérivé d'azobenzène

En 2014, Scherer *et al.* ont développé plusieurs analogues de la combrétastatine, dérivée de produits naturels stilbéniques, existants sous deux configurations distinctes : *E* et *Z* (Schéma I. 21).²⁶⁸⁻²⁷¹ La photoisomérisation *E*→*Z* de ces composés, induite par des irradiations comprises entre 625 et 720 nm, a été étudiée dans des cellules cancéreuses et s'est avérée être à l'origine du phénomène d'apoptose. L'isomère *E*, fluorescent et non toxique, a permis la localisation du photoswitch dans les cellules, tandis que l'isomère *Z*, formé à seulement 25%, non fluorescent et cytotoxique, entraîne la mort des cellules.

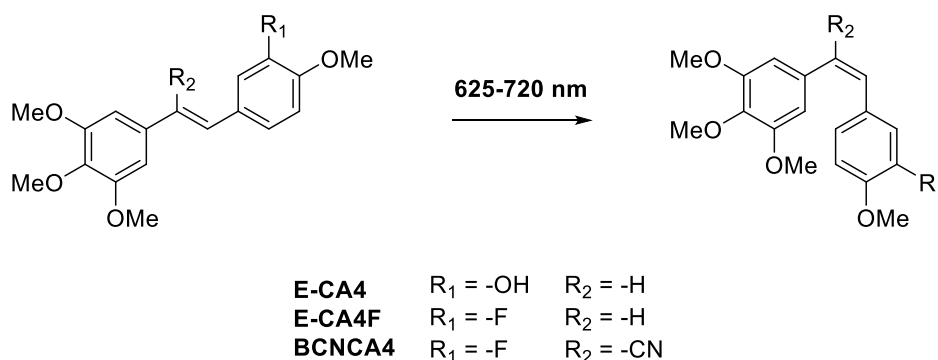


Schéma I. 21. Photoisomérisation à deux photons (625-720 nm) d'analogues de la combrétastatine

Enfin, les réactions d'isomérisation *E/Z* ne sont pas les seules à être étudiées sous irradiation à deux photons. En effet, en 2011, Zhu *et al.* ont mis en avant la possibilité d'induire la réaction d'ouverture de cycle de différents spiropyranes, contenus dans des nanoparticules à l'aide de deux photons proche infrarouge (780 nm).²⁷² Comme les mérocyanines formées présentent une fluorescence élevée, ces structures ont pu être utilisées au cours d'expériences d'imagerie à deux photons dans des cellules cancéreuses humaines (Schéma I. 22).

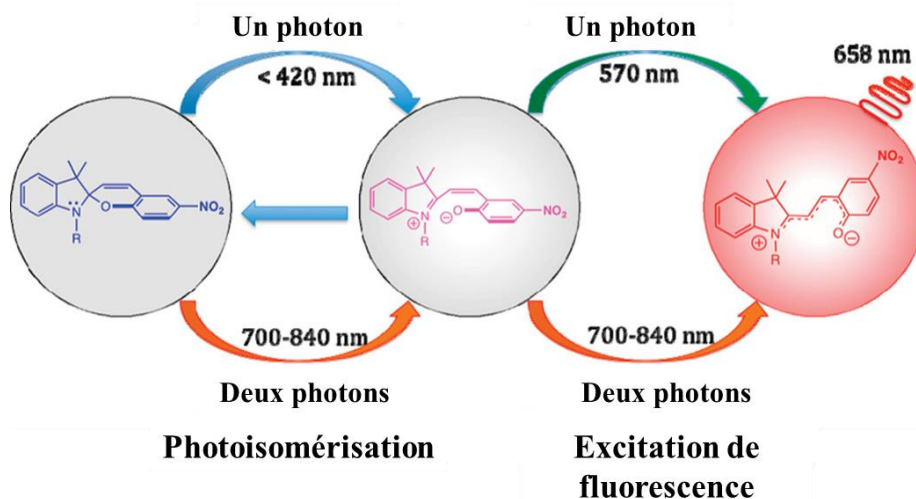


Schéma I. 22. Photoisomérisation et excitation de fluorescence à deux photons (780 nm) de spiropyranes et de mérocyanines

II.3. Excitation NIR/IR indirecte

Une autre stratégie envisagée, afin d'induire la photoconversion d'un photoswitch moléculaire avec des irradiations comprises entre 650 et 900 nm, est l'excitation indirecte. Pour cela, un photosensibilisateur, greffé au photoswitch et absorbant à des longueurs d'onde plus élevées que ce dernier, est irradié à un ou plusieurs photons. L'énergie emmagasinée est ensuite transmise de manière intramoléculaire au photoswitch moléculaire. Dans la littérature, différents types de transferts sont observés : le phénomène de transfert d'énergie triplet-triplet (*Triplet-Triplet Energy-Transfer* ou TTET), le transfert de charge métal à ligand (*Metal-to-Ligand Charge-Transfer* ou MLCT) ou encore le transfert d'énergie par résonance (*Resonance Charge-Transfer* ou RET).²⁴⁵

Tirant parti du phénomène d'excitation à deux photons, Pfeifer *et al.* ont synthétisé un moteur moléculaire sur lequel est greffé de manière covalente un photosensibilisateur, dans le but de limiter tout couplage électronique entre les deux unités (Figure I. 10).²⁷³ La photoisomérisation du moteur moléculaire est induite par la lumière NIR *via* un transfert d'énergie de résonance (RET) du photosensibilisateur au moteur. De cette manière, une irradiation à 800 nm entraîne la rotation du moteur alors qu'elle n'a lieu qu'à 455 nm sous une irradiation à un photon, insuffisant pour des études *in vivo*.

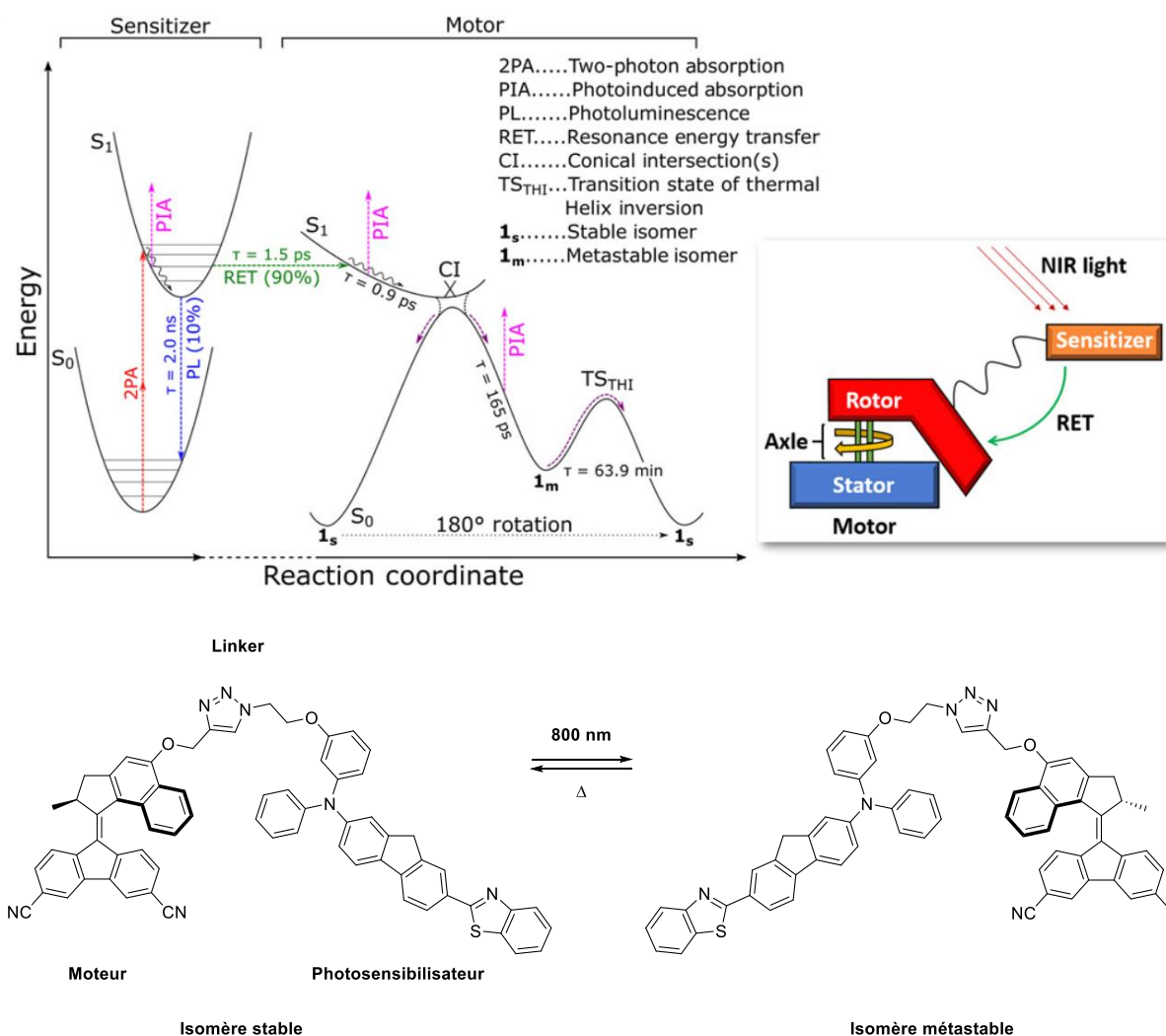


Figure I. 10. Concept, conception et diagramme d'énergie potentielle d'un moteur moléculaire rotatif à lumière NIR basé sur l'absorption de deux photons (800 nm)

III. Amphiphiles photoisomérisables : synthèse et intérêt pour des applications biologiques

Une molécule amphiphile est une molécule qui possède à la fois une partie hydrophile et une hydrophobe ayant la capacité de s'auto-assembler en solution, en fonction de la concentration, en de nombreuses structures différentes (micelles, vésicules, nanotubes, nanofibres, etc.). Ce phénomène a été étudié à de nombreuses reprises afin de mimer les systèmes issus de l'auto-assemblage des lipides et des protéines. Les molécules amphiphiles sont présentes dans de nombreux domaines d'application, notamment pour la délivrance de médicaments.

La plupart des photoswitches moléculaires ont un comportement hydrophobe, ce qui rend leur utilisation compliquée pour des applications *in vivo*. Par conséquent, ils requièrent des modifications structurelles afin d'augmenter leur biocompatibilité et leur solubilité en milieu aqueux. De plus, ces modifications limiteront l'utilisation d'un co-solvant, comme le DMSO, afin de solubiliser les molécules.

Pour cela, des photoswitches moléculaires amphiphiles ont été mis au point. La méthode la plus commune est l'ajout de groupements hydrophiles, ioniques (cationiques, anioniques, zwitterioniques) ou non-ioniques (polyols, polymères, sucres). L'introduction de groupements apolaires, tels que de longues chaînes carbonées de la forme $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ avec n compris entre 4 et 16, permet également d'augmenter le caractère lipophile du photoswitch moléculaire, très utile pour des insertions dans les membranes biologiques.

III.1. Fonctionnalisation à l'aide de groupements ioniques

Les groupements ioniques sont divisés en trois familles : les cationiques, les anioniques et les zwitterioniques. Ils ont la propriété d'être chargés en permanence, comme les sels de pyridinium et les ammoniums quaternaires, ou de présenter des fonctions acido-basiques qui peuvent être protonées ou déprotonées dans des conditions physiologiques. Certains groupements, tels que les ammonium tertiaires, les acides carboxyliques, les sulfonates, les phosphates et les phosphonates, sont très utilisés.³ Toutefois, la solubilité/biocompatibilité n'est pas la seule propriété modifiée par l'ajout d'un groupement ionique. En effet, dans certains cas, ce dernier peut également permettre l'interaction avec la cible biologique ou réduire l'internalisation de la molécule chargée par diffusion à travers la bicouche lipidique.²⁷⁴⁻²⁷⁷ Par exemple, un groupement chargé négativement (carboxylate) pourra interagir avec les têtes polaires des lipides chargés positivement, ce qui augmentera l'adhérence de la molécule aux membranes lorsque la molécule est déjà internalisée. Toutefois, si la molécule n'est pas suffisamment lipophile, les interactions précédentes auront lieu entre les lipides et les molécules chargées à l'extérieur de la membrane. Cependant, il existe d'autres phénomènes permettant l'internalisation, comme *via* des transporteurs ou l'activation de certains récepteurs. La charge, portée par le substrat, devient alors nécessaire au transport et peut également l'accélérer.²⁷⁸

III.1.1. Les groupements cationiques

Les groupements cationiques regroupent les ions ammoniums et l'ensemble des autres sels azotés (pyridiniums, pipéridiniums, guanidiniums, etc.).

III.1.1.1. Les ions ammoniums

Les groupements cationiques les plus utilisés pour solubiliser des molécules dans l'eau sont les ions ammonium, et plus particulièrement les tri-alkyl amines protonées (à $\text{pH} < 9$), et les tetra-alkyl ammoniums (charges permanentes) (Figure I. 11).²⁷⁹ Les ions ammoniums sont utilisés comme inhibiteur de canaux moléculaires (insuline, doxorubicine) ou ioniques en fonction du voltage,²⁸⁰⁻²⁸⁴ comme agents régénérants le système de vision chez les souris (BENAQ)^{285,286} ou comme perturbateur de membrane (azoTAB).^{287,288}

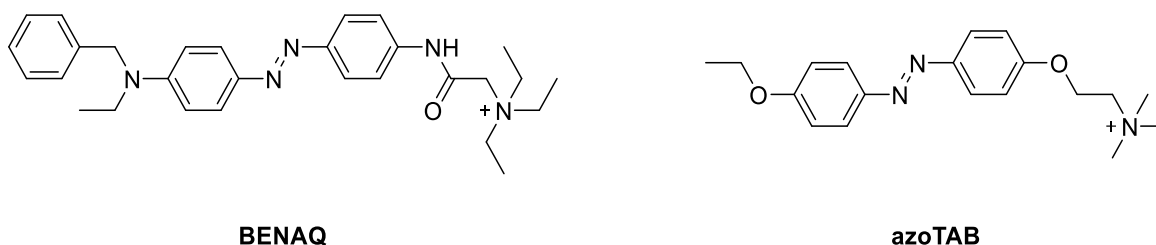


Figure I. 11. Azobenzène substitué par des ions ammoniums à charges permanentes

III.1.1.2. Les autres sels azotés

Tout comme les ions ammoniums, les ions pyridiniums augmentent la solubilité des photoswitches moléculaires dans l'eau. Ils améliorent également l'affinité avec l'ADN quadruplexe G,^{21,289,290} structures secondaires à quatre brins d'ADN riche en guanine et formant des tétrades empilées qui sont impliquées dans une pléthore de processus biologiques, tels que la transcription, la réplication, la stabilité du génome ainsi que dans la croissance de cancers.²⁹¹

Dans ce contexte, des photoswitches moléculaires (azobenzènes,^{292,293} stiff stilbènes,²¹ diaryléthènes²⁹⁴ et chromènes²⁹⁵) avec des ions pipéridiniums, pyridiniums, guanidiniums ou morpholines méthylées avec une ou plusieurs charges permanentes ont été synthétisés (Schéma I. 23). La photoisomérisation de ces composés entraîne la dissociation des quadruplexes G même si ce phénomène est limité par la présence d'ions métalliques présents dans les conditions physiologiques.²⁹⁵

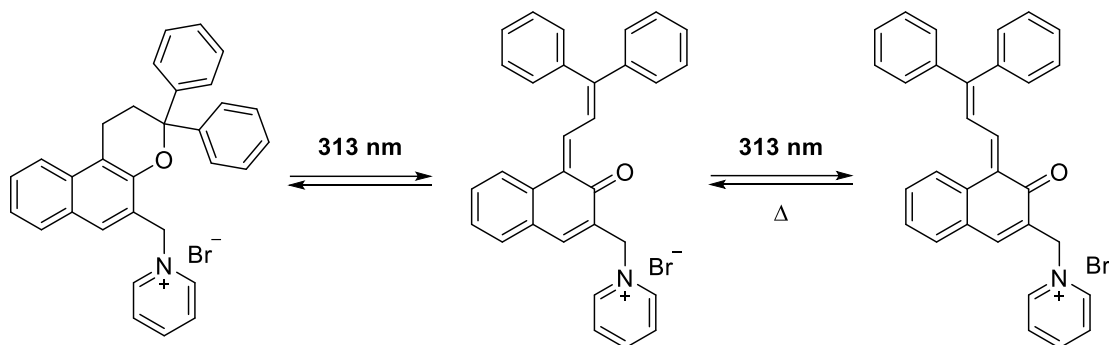


Schéma I. 23. Photoisomérisation de switches moléculaires solubilisés avec des amines cycliques et des hétéroatomes azotés chargés positivement utilisés dans la dissociation des quadruplexes G de l'ADN

III.1.2. Les groupements anioniques

III.1.2.1. Les sulfonates, phosphates, phosphonates

Les sulfonates, les phosphates et les phosphonates sont des groupements chargés négativement très utilisés pour augmenter l'hydrophilie d'une molécule. Les photoswitches moléculaires substitués par ces différents groupements présentent des propriétés et des utilisations variées comme teintures et colorants alimentaires (carmoisine ou rouge Congo), liant de l'ADN ou inhibiteur d'une protéase du VIH1 (Figure I. 12).^{296,297}

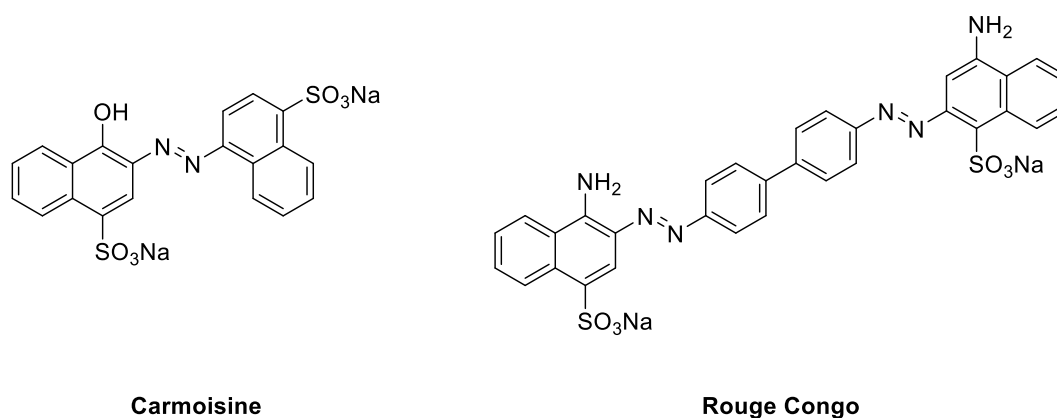


Figure I. 12. Azobenzènes sulfonates utilisés en tant que colorants alimentaires et teintures : la carmoisine et le rouge Congo

Des composés photoisomérisables sur lesquels ont été greffés des groupements phosphonates ont été synthétisés à la suite des échecs lors d'essais cliniques du NBQX, antagoniste du récepteur AMPA basé sur un fragment de quinoxalinedione, en raison de sa solubilité insuffisante (Figure I. 13). Ce récepteur intervient dans le déclenchement des neurones.^{298,299}

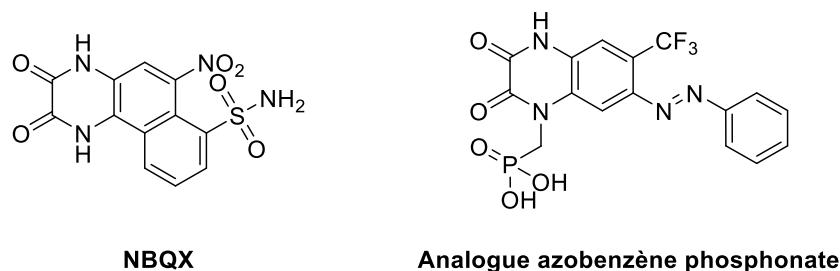


Figure I. 13. Structures d'antagonistes de l'AMPA : NBQX et un analogue azobenzène phosphonate

Les ions phosphates peuvent être retrouvés seuls liés aux photoswitches moléculaires mais également présents dans un lipide. En effet, de nombreuses études portant sur des phospholipides liés à des azobenzènes ont été réalisées. Ces ensembles phospholipide-photoswitch moléculaire ont été utilisés en tant que ligands pour le récepteur couplé à la protéine G (GPCR) S1P1-5, afin de contrôler l'hypersensibilité de la douleur chez les souris, mais aussi en tant que perturbateur de fluidité membranaire afin de créer des pores dans des membranes de cellules cancéreuses.^{300,301} Ces études seront présentées dans la suite de ce chapitre.

III.1.2.2. Les carboxylates

Les ions carboxylates sont des groupements chargés négativement dans des conditions physiologiques utilisés pour augmenter la solubilité d'une molécule dans l'eau. Des diaryléthènes substitués par des groupements carboxylates ont été synthétisés afin d'augmenter la solubilité du photoswitch moléculaire, mais également pour permettre une libération de médicament (Schéma I. 24). Le maléimide est une petite molécule pouvant moduler l'ADN topoisomérase II par une fixation covalente à une chaîne latérale de cystéine.³⁰² Cette molécule est libérée lentement par une réaction de Diels-Alder inverse après la photoisomérisation $C \rightarrow O$ du diaryléthène dans des concentrations adaptées pour des applications pharmaceutiques (R = H : 46 mM, R = Et : 5 mM).^{302,303}

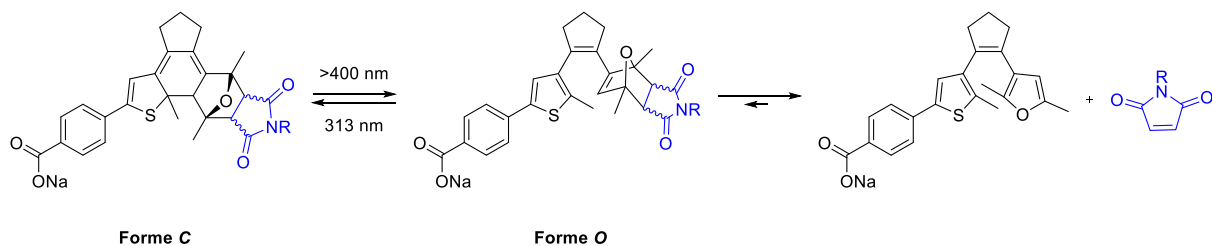


Schéma I. 24. Photoisomérisation $C \rightarrow O$ de diaryléthènes carboxylates induisant la libération de maléimide

III.1.2.3. Les sulfonylurées

Bien que les sulfonylurées soient des groupements chargés négativement dans des milieux physiologiques, les composés portant ce groupement présentent une solubilité limitée nécessitant l'ajout d'un co-solvant (DMSO) afin de les solubiliser dans l'eau.³⁰⁴ La nature anionique de ce groupement rend peu probable l'interaction du composé avec l'ADN puisque le squelette phosphate de la macromolécule est chargé négativement. Des azobenzènes portant des groupements amine et sulfonylurée ont été utilisés pour le photocontrôle de l'homéostasie du glucose malgré des risques de toxicité (Figure I. 14).³⁰⁵ En effet, des études ont révélé que de nombreux azobenzènes portant un groupement amine étaient mutagènes et cancérigènes.³⁰⁶

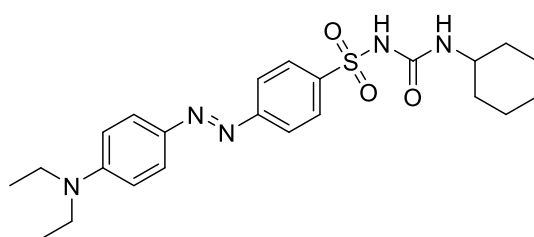


Figure I. 14. Azobenzène portant des groupements amine et sulfonylurée utilisé pour le photocontrôle de l'homéostasie du glucose

III.2. Fonctionnalisation à l'aide de groupements non ioniques

III.2.1. Les acides hydroxamiques

Les acides hydroxamiques sont des groupements non ioniques très polaires, solubilisant les molécules dans l'eau au travers d'interactions ioniques (par exemple, Zn^{2+}) et de liaisons hydrogènes,³⁰⁷ et présentant des activités biologiques importantes. Des azobenzènes fonctionnalisés par des acides hydroxamiques ont été synthétisés et utilisés comme inhibiteur d'histone déacétylase (HDAC) dans des cellules cancéreuses ou comme inhibiteur d'amidohydrolase, étroitement liée à l'HDAC, présente dans de nombreuses bactéries nosocomiales (Figure I. 15).³⁰⁸

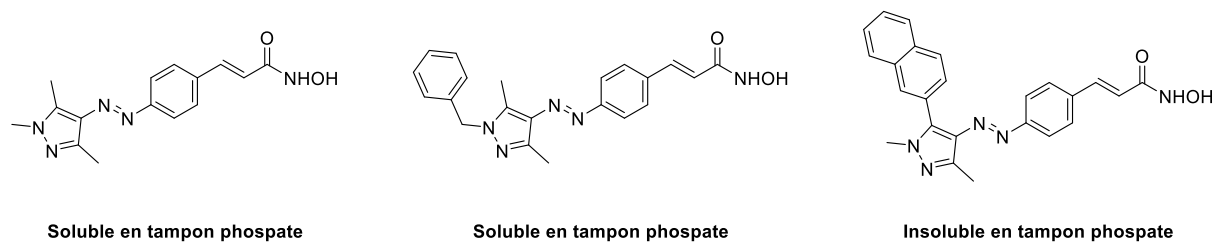


Figure I. 15. Structures d'azobenzènes fonctionnalisés par des acides hydroxamiques utilisés comme inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC)

III.2.2. Les chaînes PEG

Les chaînes PEG sont des chaînes hydrophiles très souvent utilisées pour solubiliser les photoswitches moléculaires ou des systèmes auto-assemblés.^{309–311} En effet, les dihydropyrènes, composés hydrophobes dans les milieux aqueux, peuvent être solubilisés après fonctionnalisation avec des chaînes PEG (ici, PEG5-10, Schéma I. 25). Ces composés sont utilisés comme ligands d'aptamères d'ARN, molécules d'ARN monocaténares qui se lient à des molécules cibles. Ces aptamères ont été optimisés par sélection itérative *in vitro* pour se lier de manière différente aux deux isomères de dihydropyrènes. Lors de l'étude de photocontrôle de l'assemblage d'un ribozyme (amas d'ARN catalytiquement actif), l'isomère fermé dihydropyrène s'est révélé 900 fois plus efficace que l'isomère ouvert cyclophanediène.^{312,313}

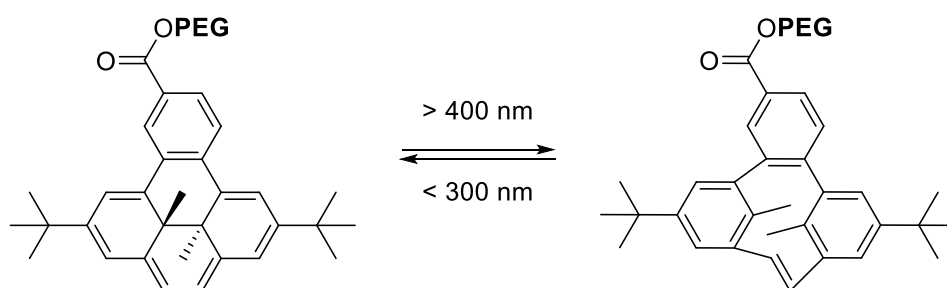


Schéma I. 25. Photoconversion de dihydropyrène-PEG en cyclophanediène-PEG

III.3. Les photolipides

Avec d'une part, l'utilisation accrue des lipides dans de nombreux domaines d'application et, d'autre part, les propriétés intéressantes que présentent les photoswitches moléculaires, de nombreuses études tendent, depuis quelques dizaines d'années, à les associer afin d'augmenter la biocompatibilité des photoswitches. Ces structures portent le nom de photolipides et sont très rares dans la nature à l'exception du rétinol, élément clé du signal visuel. Le rétinol est un polyène terpénoïde qui subit une isomérisation $Z \rightarrow E$ sous une irradiation UV (Schéma I. 26).³¹⁴

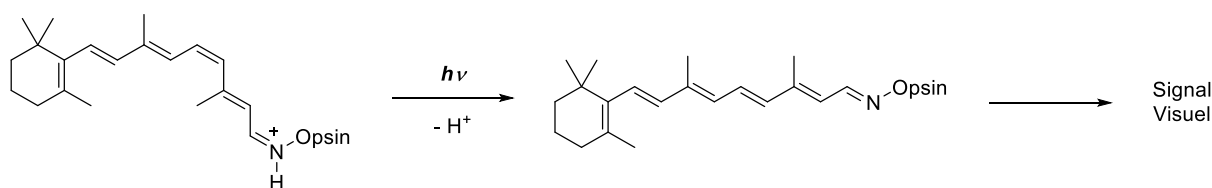


Schéma I. 26. Photoisomérisation $Z \rightarrow E$ du rétinol, un photolipide naturel

La structure des photolipides est similaire à celles des lipides simples à l'exception d'une chaîne aliphatique apolaire, substituée par une molécule photoréactive sous la forme d'un acide gras. Par exemple, des études en thérapies photodynamique et photothermique ont été réalisées à l'aide de photolipides comportant des porphyrines.³¹⁵⁻³¹⁷ Au cours de cette thèse, nous qualifierons de photolipide tout ensemble lipide-photoswitch moléculaire. La nature de la tête polaire est quant à elle conservée, ce qui est essentiel pour la biodisponibilité et le déplacement des photolipides.

Les photolipides permettent la manipulation et l'étude des membranes lipidiques comme la perméabilité, la fluidité et la mobilité des lipides. Cette structure lipidique a permis l'utilisation des azobenzènes, composés fortement apolaires sous leur forme *E* et seul photoswitch greffé sur des lipides dans la littérature, dans de multiples applications photopharmacologiques et photothérapeutiques.

III.3.1. Photolipides issus de lipides vrais

Les photolipides les plus simples structurellement sont des diacylglycérols comportant au maximum un acide gras classique ainsi qu'un ou plusieurs acides gras d'azobenzène. Ces photolipides ne comportent pas de tête polaire à proprement dit, cette fonction est assurée par l'alcool primaire libre du glycérol (Figure I. 16).³¹⁸⁻³²⁰

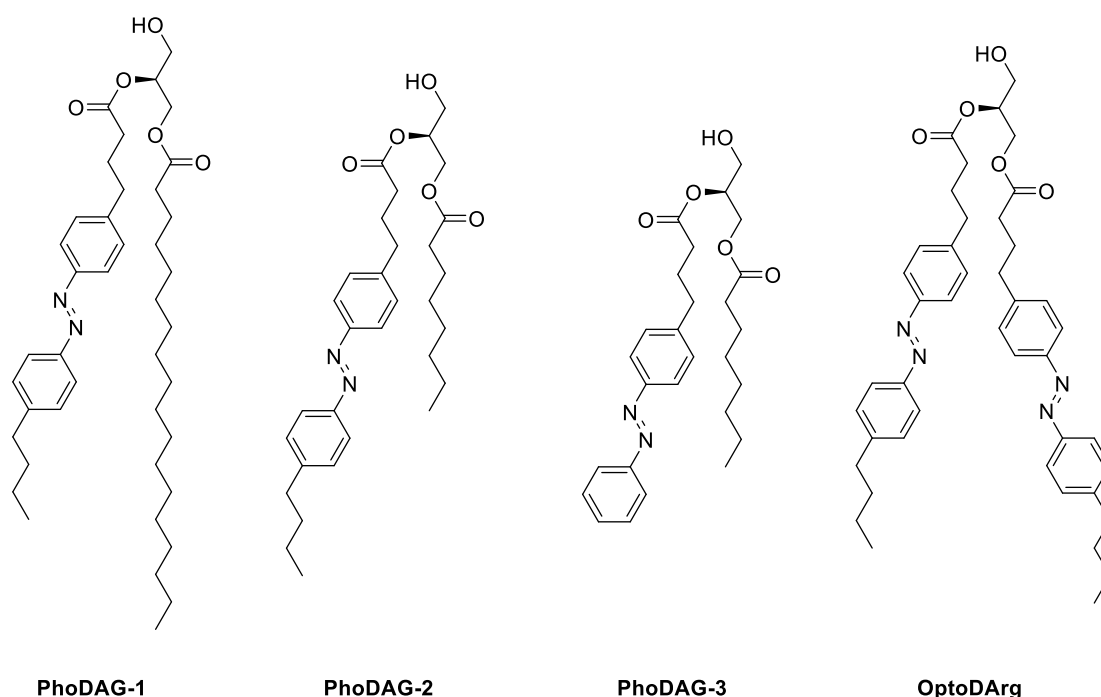


Figure I. 16. Exemples de structures de photolipides issus de lipides vrais (acylglycérols)

Ces composés ont été mis au point, d'une part afin de prouver qu'il était possible de compléter les propriétés des acylglycérols simples en ajoutant une réponse photochimique, et d'autre part, pour diverses applications telles que le contrôle de canaux ioniques TRPC2 et TRPC6 (PhoDAGs)³²¹⁻³²³ ainsi que TRPC3 (OptoDArg).³²⁴

III.3.2. Photolipides issus de lipides complexes

III.3.2.1. Les lipides complexes

Les lipides complexes sont des hétérolipides constitués de groupes phosphates, sulfonates ou glucidiques. Ils peuvent être classés en deux catégories, définies en fonction de la nature de l'alcool utilisé :

- ✚ le glycérol : obtention de glycérophospholipides et de glycéroglycolipides
- ✚ une base sphingoïde (dialcool aminé) : obtention de sphingolipides

III.3.2.1.1. Les glycérophospholipides et les glycéroglycolipides

Les glycérophospholipides, communément appelés phospholipides, sont les lipides majoritaires des membranes. Deux fonctions alcool en position *sn*-1 et *sn*-2 du glycérol sont estérifiées par des acides gras formant la partie hydrophobe des phospholipides.³¹⁹ La tête polaire du phospholipide est constituée de la troisième fonction alcool estérifiée par l'acide phosphorique, lui-même pouvant porter différents groupements polaires (éthanolamine, glycérol, choline, sérine, inositol, Tableau 1 et Figure I. 17).

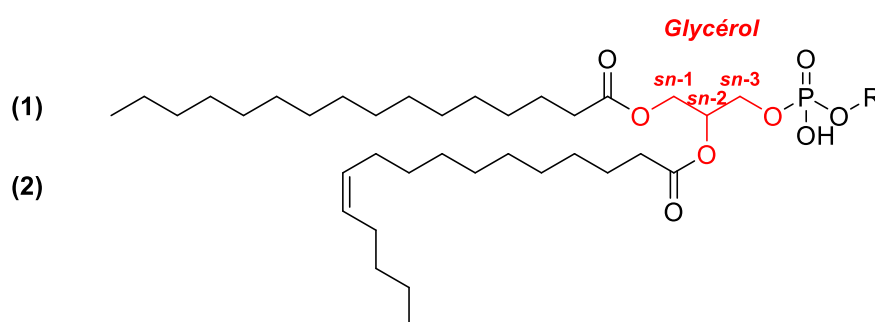
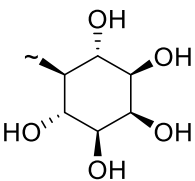


Figure I. 17. Structure d'un glycérophospholipide présentant différentes têtes polaires et des chaînes aliphatiques saturées (1) ou insaturées (2)

Tableau 1. Exemples de groupements chimiques associés au groupement phosphate des phospholipides

Nom	R
Phosphatidyléthanolamine (PE)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$
Phosphatidylglycérol (PG)	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$
Phosphatidylcholine (PC)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$
Phosphatidylsérine (PS)	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{NH}_3^+$
Phosphatidylinositol (PI)	

Les glycéroglycolipides, et plus précisément les galactolipides, sont des lipides dont la position *sn*-3 du glycérol est liée (non estérifiée) au carbone anomérique d'une molécule de galactose par une liaison glycosidique. Tout comme pour les glycérophospholipides, les alcools du glycérol en position *sn*-1 et *sn*-2 sont estérifiés par des acides gras.³¹⁹

III.3.2.1.2. Les sphingolipides

Contrairement aux phospholipides, le squelette central des sphingolipides n'est pas le glycérol mais une amine diol à longue chaîne aliphatique de type sphingoïde. Majoritaire chez les animaux, la sphingosine compose plus de 90% des sphingolipides.^{318,319} L'acide gras est lié à l'amine par une liaison amide. Malgré cette différence, la structure des lipides reste identique. En effet, les sphingolipides possèdent deux chaînes aliphatiques et une tête polaire (Figure I. 18).



Figure I. 18. Structure d'un sphingolipide basé sur la sphingosine présentant différentes têtes polaires

En fonction de la tête polaire liée à l'alcool primaire en position *sn*-1 de la sphingosine, les sphingolipides sont divisés en plusieurs sous-familles telles que : les céramides, les sphingomyélines, les gangliosides, les globosides et les cérébrosides (Tableau 2).

Tableau 2. Familles de sphingolipides en fonction de la tête polaire de la sphingosine

Nom	Tête polaire (R)
Céramides	-H
Sphingomyélines	Phosphocholine, Phosphoéthanolamine
Gangliosides	Glucose ou galactose
Globosides	Di, tri ou tetra saccharide
Cérébrosides	Complexe oligosaccharide avec au moins un acide sialique final

III.3.2.2. Photolipides à base glycérophospholipide

Puisque les glycérophospholipides constituent la plupart des membranes biologiques et qu'ils sont les lipides les plus étudiés, il est apparu évident de les utiliser comme base de photolipides. En effet, beaucoup d'études portent sur l'impact de dérivés du 1,2-distearoylphosphatidylcholine (DSPC) ou du 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) sur la fluidité membranaire. La partie hydrophobe des photolipides est une combinaison d'un ou plusieurs acides gras d'azobenzène et/ou d'un ou plusieurs acides gras linéaires classiques. La tête polaire est une phosphocholine ou un acide phosphorique (Figure I. 19).³¹⁸⁻³²⁰

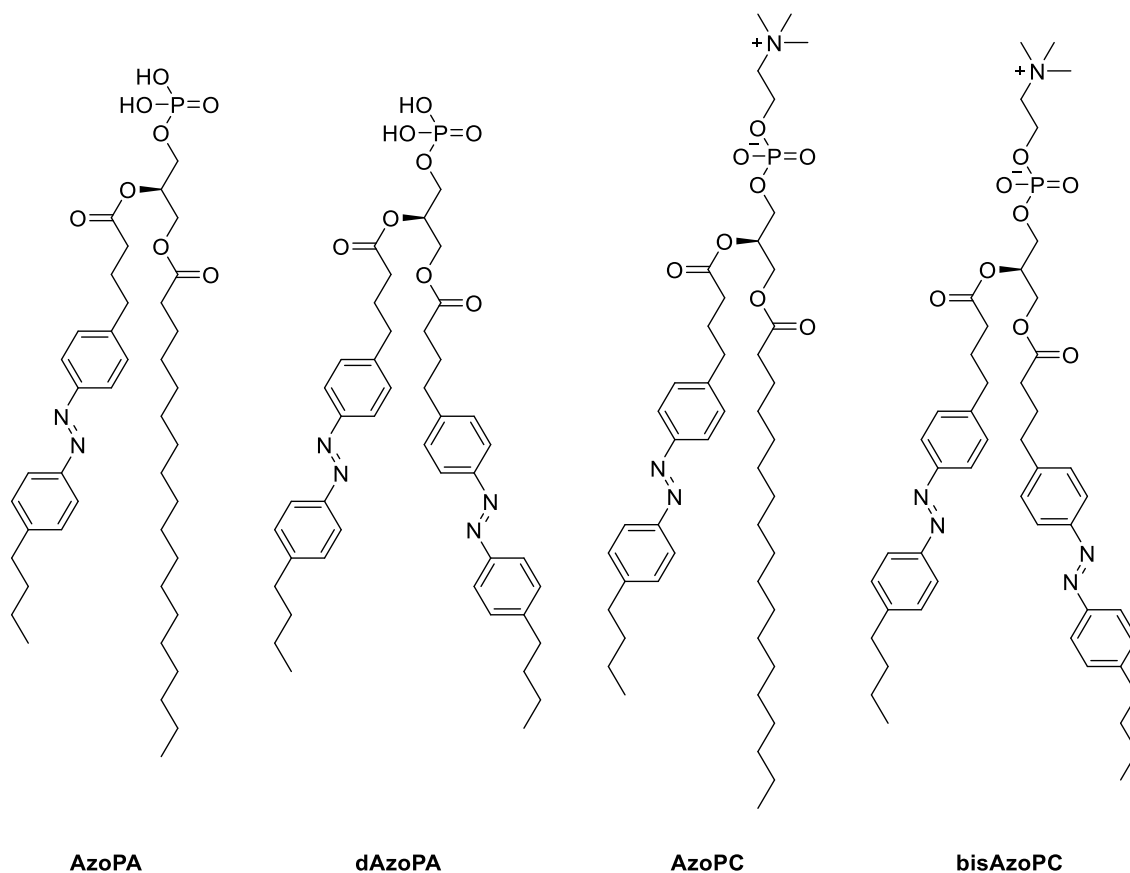


Figure I. 19. Exemples de structures de photolipides à base glycérolipide

Par exemple, les composés AzoPA et dAzoPA peuvent être utilisés dans le photocontrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire,³²⁵ alors que l'organisation et la fluidité membranaire sont modulées par l'isomérisation des composés AzoPC et bisAzoPC.^{326,327}

III.3.2.3. Photolipides à base sphingolipide

De nombreux photolipides ont été synthétisés sur la base d'un sphingolipide (céramide, sphingomyéline, ganglioside).³¹⁸⁻³²⁰ En effet, des acides gras d'azobenzènes présentant des chaînes carbonées de longueur variable liant l'azobenzène au diol amine ont été mis au point afin d'évaluer l'impact de l'isomérisation (efficacité et localisation) sur le système étudié. Certains de ces azobenzènes possèdent également des chaînes grasses aliphatiques avec un alcyne terminal afin de pouvoir greffer d'autres molécules (peptides, sondes fluorescentes, etc.) par couplage pallado-catalysés ou par chimie click. Afin d'augmenter la biocompatibilité ces photolipides, des oses ont été greffés au niveau des têtes polaires (Figure I. 20). Ces composés peuvent être retrouvés dans de nombreuses applications comme le photocontrôle de la formation/déstabilisation de domaines lipidiques dans des membranes supportées (Ace-1, caCer-1 et AzoSM)³²⁸⁻³³⁰ et de la production de cytokine dans les cellules tueuses naturelles humaines (α -GalACer-4).³³¹

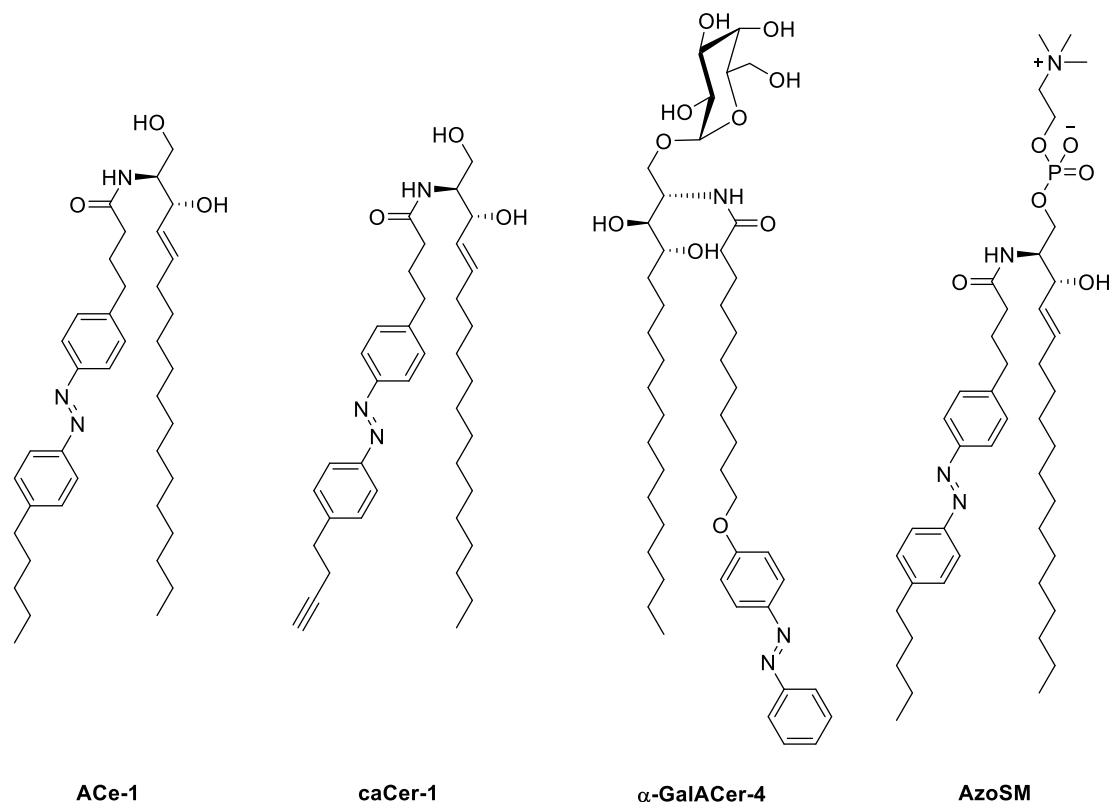


Figure I. 20. Exemples de structures de photolipides à base sphingolipide

IV. Applications en photothérapie

La photothérapie est une approche du traitement du cancer et d'autres maladies, notamment les maladies auto-immunes, utilisant la lumière ainsi que des molécules photoréactives pour provoquer des lésions cellulaires (Figure I. 21).³³² Ces composés sont la clé du processus de photothérapie et leur irradiation peut conduire à la production d'espèces réactives de l'oxygène (thérapie photodynamique ou PDT), à l'augmentation de la température (thérapie photothermique ou PTT), à la déstabilisation de nano-objets (nanoparticules, liposomes, micelles) ou au clivage de prodrogues entraînant, par exemple, la libération ou l'activation de molécules anti-cancéreuses (chimiothérapie photoactivée ou PACT).³³³ La PACT peut également entraîner l'activation/désactivation de structures biologiques intervenant dans le processus de traitement de maladies. Dans ce cas, la photothérapie sera confondue avec la photopharmacologie.³³⁴

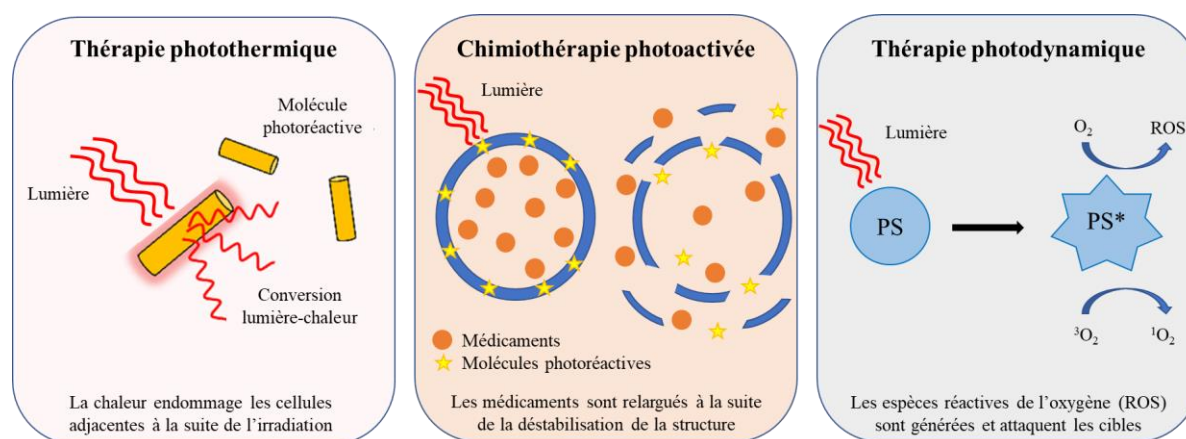


Figure I. 21. Représentation des trois types de photothérapie

Comme la PACT est au cœur de ce projet de thèse, seuls quelques exemples issus de ce mode de photothérapie seront présentés.

IV.1. Libération de médicaments

La libération de médicaments et/ou de molécules réactives au plus proche de la cible (aussi appelée *drug delivery*) est une des techniques les plus utilisées pour traiter le cancer.

Deux mécanismes différents peuvent permettre la libération de médicaments.³³⁵

- ✚ une déstabilisation complète du support ou de la particule conduisant à une libération totale du médicament

- ✚ une accélération de la diffusion à travers le support par perméation de la membrane ou rétractation du gel

Comme la lumière est un excellent stimulus, de plus en plus d'études sont portées sur des systèmes de délivrance photocontrôlés (UV ou NIR/IR, à un ou plusieurs photons) comme les photolipides. La délivrance de médicament semble moins efficace lorsqu'elle est déclenchée par une irradiation NIR/IR plutôt que par une irradiation UV.^{336,337}

Les photolipides peuvent être introduits dans des structures lipidiques (micelles, vésicules) et permettre la libération de principes actifs après isomérisation dans la membrane. Toutefois, utilisés seuls, ils peuvent également former une structure lipidique dans laquelle sera encapsulé un principe actif. Une irradiation lumineuse entraînera la photoconversion du lipide conduisant à la destruction de ladite structure et à la délivrance de molécules.

En 2016, De Alaniz *et al.* ont synthétisé des photoswitches amphiphiles comportant un motif DASA, deux chaînes hydrophobes *n*-heptane et une tête polaire PEG (Figure I. 22).³³⁷ Ces composés peuvent s'auto-arranger en micelles en milieux aqueux. Une irradiation à 530-570 nm entraîne la photoconversion du DASA linéaire et hydrophobe en un composé ouvert et zwitterionique. Ce changement de polarité conduit à la destruction des micelles et à la libération rapide de molécules hydrophobes préalablement encapsulées. L'efficacité de ces systèmes a été démontrée *in vivo* par la libération photocontrôlée de paclitaxel, agent chimiothérapeutique, dans des cellules tumorales.

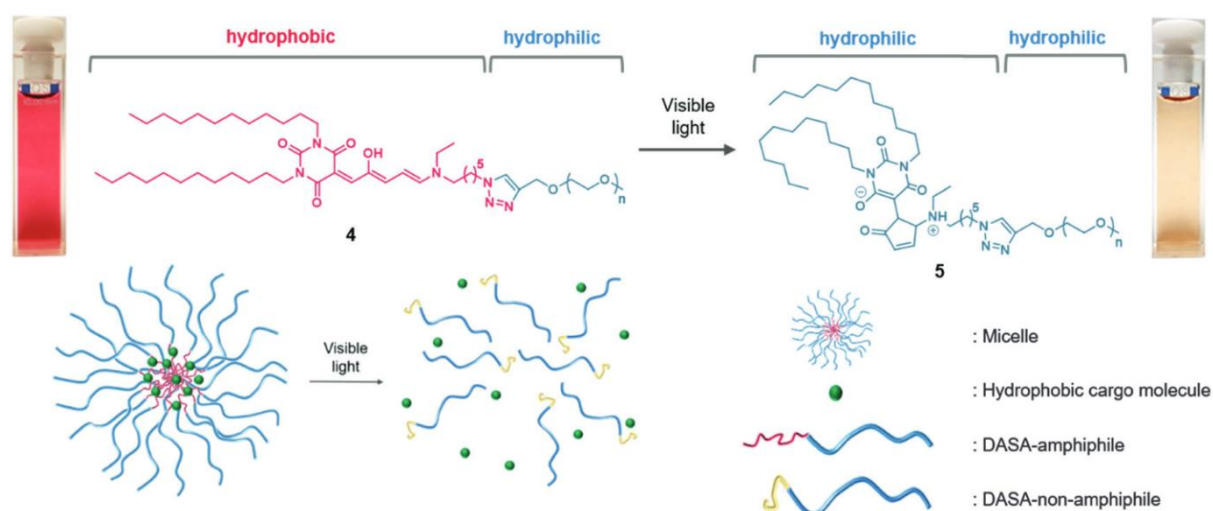


Figure I. 22. Photoisomérisation d'un DASA amphiphile sous irradiation visible (en haut) et représentation de la libération de molécules à la suite de la rupture des micelles formées par les DASA amphiphiles après irradiation (en bas)

De même, en 2021, Trauner, Witzgmann et leur équipe ont mis en évidence la libération de doxorubicine, encapsulée dans des nanoparticules lipidiques grâce à des photolipides comportant un motif photoisomérisable azobenzène.³³⁸ Des irradiations UV (365 nm) ou NIR (660 nm) ont engendré l'isomérisation $E \rightarrow Z$ des azobenzènes, conduisant à la création de pores dans la membrane et à la libération d'environ 70% de doxorubicine (Figure I. 23). Ce taux est environ 3 à 5 fois plus élevé que celui obtenu lorsque les photolipides ne sont pas irradiés. Des études *in vitro*, réalisées sur des cellules cancéreuses du foie ont également permis de montrer l'efficacité de la libération de la doxorubicine avec une diminution significative du pourcentage de cellules cancéreuses.

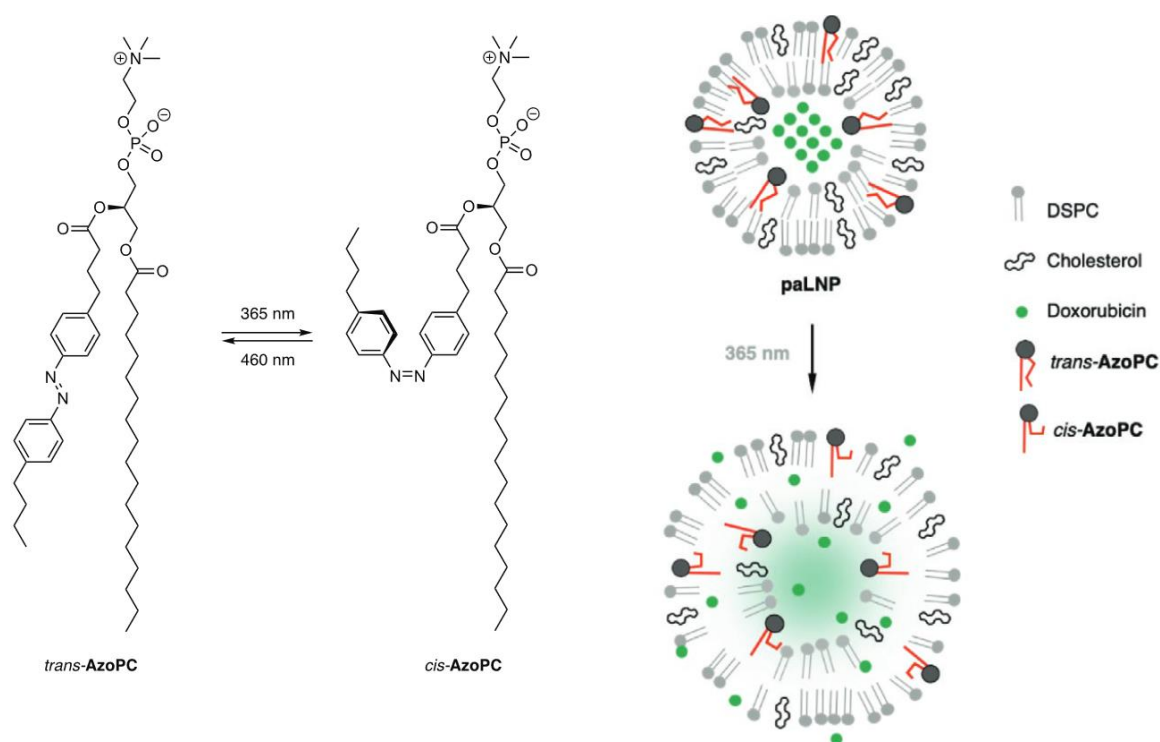


Figure I. 23. Photoisomérisation d'un photolipide portant un motif azobenzène sous irradiation UV (à gauche) et représentation de la libération de Doxorubicine à la suite de la création de pores dans la membrane après irradiation (à droite)

IV.2. Photopharmacologie

Une des applications des photoswitches amphiphiles et des photolipides concerne le contrôle optique d'éléments biologiques. C'est ce qu'on appelle la photopharmacologie. En effet, lier ces composés à des structures, telles que des protéines ou des récepteurs (récepteurs d'hormones nucléaires, récepteurs immunitaires, etc.) permet l'activation ou, au contraire,

l'arrêt de phénomène biologique, comme l'expression de l'activité immunostimulante et la production de cytokines.

C'est ce qu'ont démontré, en 2022, Li, Ma et leur équipe, en développant un photolipide portant une phosphatidylsérine et un motif isomérisable azobenzène, et en le liant aux protéines Tim-3 (*T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3*).³³⁹ En effet, les protéines Tim-3 sont l'un des récepteurs inhibiteurs des cellules tueuses naturelles (*NK cell, natural killer cells*) et une cible potentielle pour une thérapie basée sur les cellules immunitaires. Les cellules tueuses naturelles produisent des cytokines, possédant une cytotoxicité élevée et contribuant à la régulation des réponses auto-immunes. Les protéines Tim-3 étant à l'origine des dysfonctionnements des cellules NK dans divers cancers et infections chroniques, il est important de pouvoir contrôler leur fonction.

L'activation/inactivation de Tim-3 est engendrée par la photoisomérisation du photolipide (Figure I. 24). L'isomère *Z*, formé sous irradiation à 365 nm, se lie plus efficacement à Tim-3 que l'isomère *E*, formé sous irradiation à 455 nm. Cela entraîne la suppression des fonctions des cellules NK. Cette modification d'activité a été observée lors d'études *in vitro* et *in vivo*.

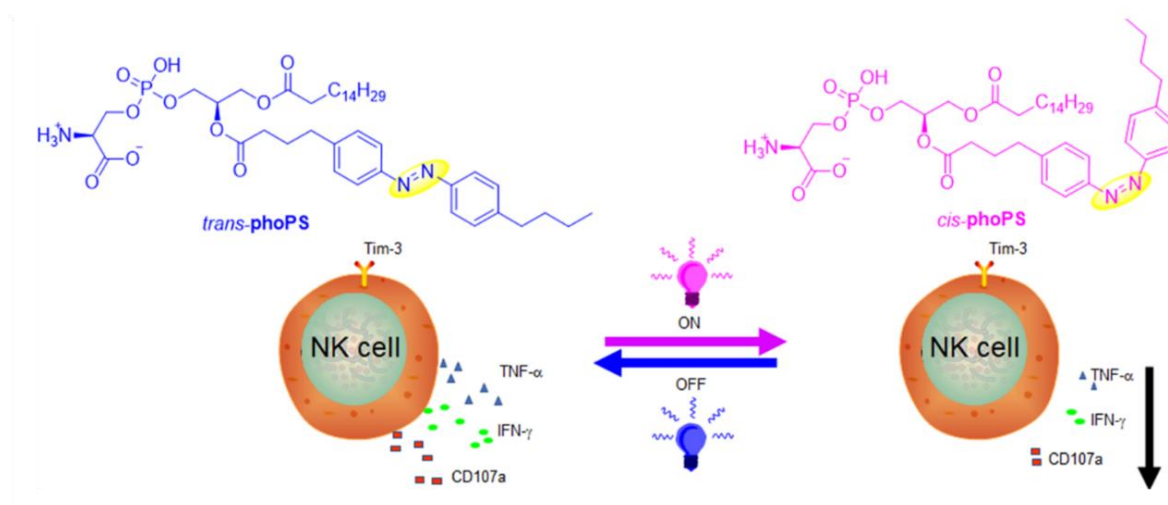


Figure I. 24. Photoisomérisation d'une phosphatidylsérine portant un motif isomérisable azobenzène entraînant la modification des activités de protéines Tim-3 portées par des cellules tueuses naturelles (*NK cell*)

IV.3. Études membranaires

Enfin, des photolipides ont été également utilisés au cours d'études membranaires, durant lesquelles une perturbation de la fluidité membranaire ou des transports d'anions

transmembranaires ont été induits par l'isomérisation du photoswitch moléculaire porté par le lipide.

IV.3.1. Fluidité et épaisseur

La membrane cellulaire est une structure en perpétuel mouvement, constituée de molécules lipidiques, de protéines de signalisation et de récepteurs. Sa fluidité et son organisation sont des éléments clés de nombreux processus cellulaires. Afin de mieux comprendre le fonctionnement de ces structures, des membranes modèles comme des monocouches et bicouches lipidiques, supportées ou non, sont utilisées. De nombreuses équipes ont développés des composés photoisomérisables et plus particulièrement des photolipides afin d'étudier l'effet de l'isomérisation sur la membrane elle-même et ses caractéristiques comme par exemple, sa fluidité, sa taille et ses interactions avec d'autres membranes.

En 2020, Trauner *et al.* ont synthétisé un photolipide portant un motif azobenzène (Azo-PC) avec lequel ils ont formé des bicouches lipidiques supportées afin de mimer les interfaces membranaires sur une surface plane (Figure I. 25).³²⁶

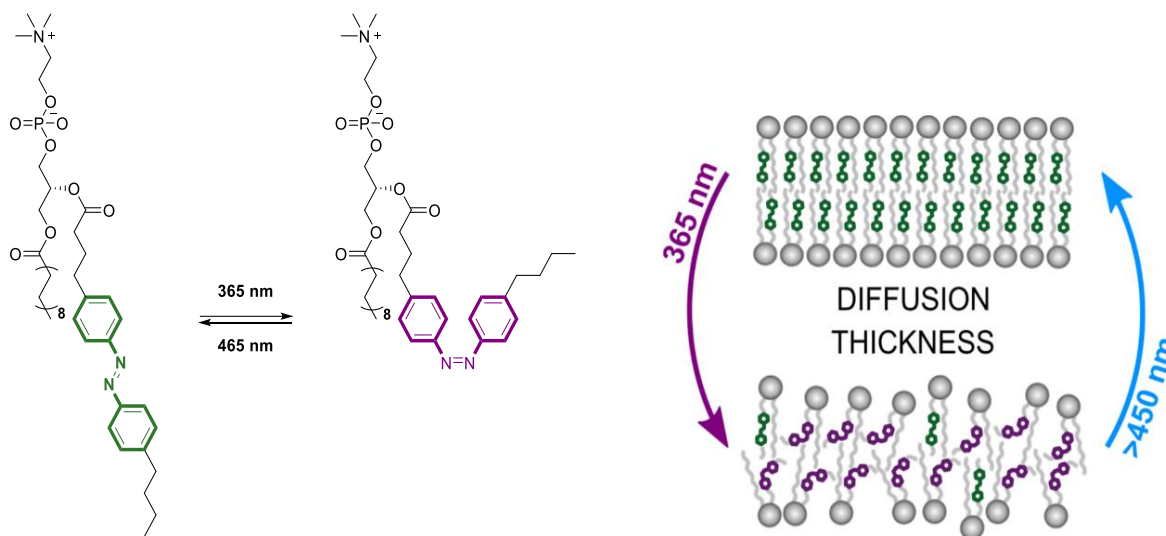


Figure I. 25. Photoisomérisation du photolipide Azo-PC (à gauche) et représentation du comportement membranaire sous irradiation (à droite)

La photoisomérisation $E \rightarrow Z$ de l'azobenzène, induite par une irradiation à 365 nm, entraîne l'augmentation de la constante de diffusion D d'un facteur deux ($D_E = 0.47 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et $D_Z = 0.83 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) ainsi que la diminution d'environ 10% de l'épaisseur de la bicouche lipidique ($d_E = 39.3 \text{ \AA}$ et $d_Z = 34.0 \text{ \AA}$). Des interactions intermoléculaires, conduisant à la formation d'agrégats hypsochromiques (ou agrégats H) dans la membrane, sont à l'origine de la faible diffusivité de l'isomère E . Ces agrégats ont été mis en évidence par des mesures de microscopie de

fluorescence sur des vésicules composées de DPPC, Azo-PC et cholestérol (4/4/2).³²⁷ Enfin, une élévation de température entraîne une augmentation de la fluidité des bicouches lipidiques formées d'isomère *E*. Bien que l'azobenzène soit un composé présentant des réactions d'isomérisation retour *Z*→*E* thermiques, aucune réaction n'est observée lors de cette étude. Seule une irradiation à 465 nm entraîne la transformation de l'isomère *Z* en isomère *E*.

En 2016, Frank *et al.* ont utilisé des céramides portant un motif azobenzénique photoisomérisable sur l'atome d'azote central du lipide afin de créer ou de refermer des pores dans des membranes modèles.³²⁸ Leur étude a permis de démontrer que l'isomérisation directe *E*→*Z*, sous irradiation à 365 nm, favorise la fluidification de la membrane et entraîne la formation de domaines en phase liquide désordonné (Figure I. 26).

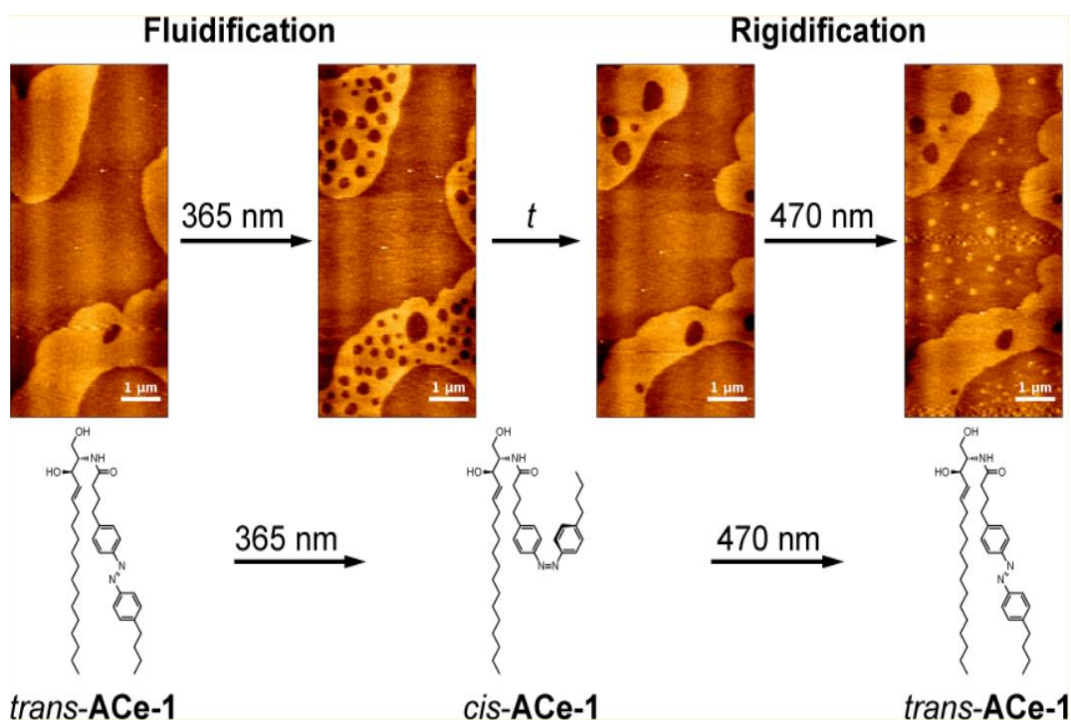


Figure I. 26. Photoisomérisation de céramides portant un motif azobenzénique entraînant la fluidification ou la rigidification de membranes

A l'inverse, la réaction inverse *Z*→*E*, sous irradiation à 470 nm, permet de rigidifier de petits domaines à l'intérieur de la phase liquide désordonnée. Ces modifications structurales ont pu être répétées sur plusieurs cycles d'irradiation. Ces résultats ont encouragé les auteurs à utiliser ces composés au cours d'études *in vivo* dans le but d'induire l'apoptose de cellules cancéreuses. Toutefois, les azobenzènes ne sont pas les seuls motifs utilisés dans ce but. En effet, en 2017, García-López et son équipe ont développé une famille de moteurs moléculaires sur lesquels sont greffés différents motifs (fluorophores, peptides, chaînes aliphatiques) utilisés

dans le but de créer des pores dans les membranes. Au cours des expériences *in vitro*, le processus de nécrose a pu être observé, à défaut de l'apoptose, à la suite de la photoisomérisation des moteurs moléculaires sous irradiation à 355 nm.⁴⁰

IV.3.2. Transport d'anions transmembranaire

En biologie, le transport d'ions transmembranaire est un procédé fondamental assuré par des canaux et des pompes ioniques de type machines moléculaires. Ces éléments peuvent être contrôlés par des stimuli externes tels que la lumière. Le développement de transporteurs d'ions synthétiques a suscité un intérêt considérable, à la fois en tant qu'outils fondamentaux pour l'étude du transport ionique transmembranaire qu'en tant qu'outils thérapeutiques potentiels pour les maladies résultant d'une mauvaise régulation des canaux ioniques protéiques.

En 2022, Johnson *et al.* ont développé une série de transporteurs ioniques de la forme photolipides azobenzéniques avec un bras télescopique photocontrôlable (Figure I. 27).³⁴⁰

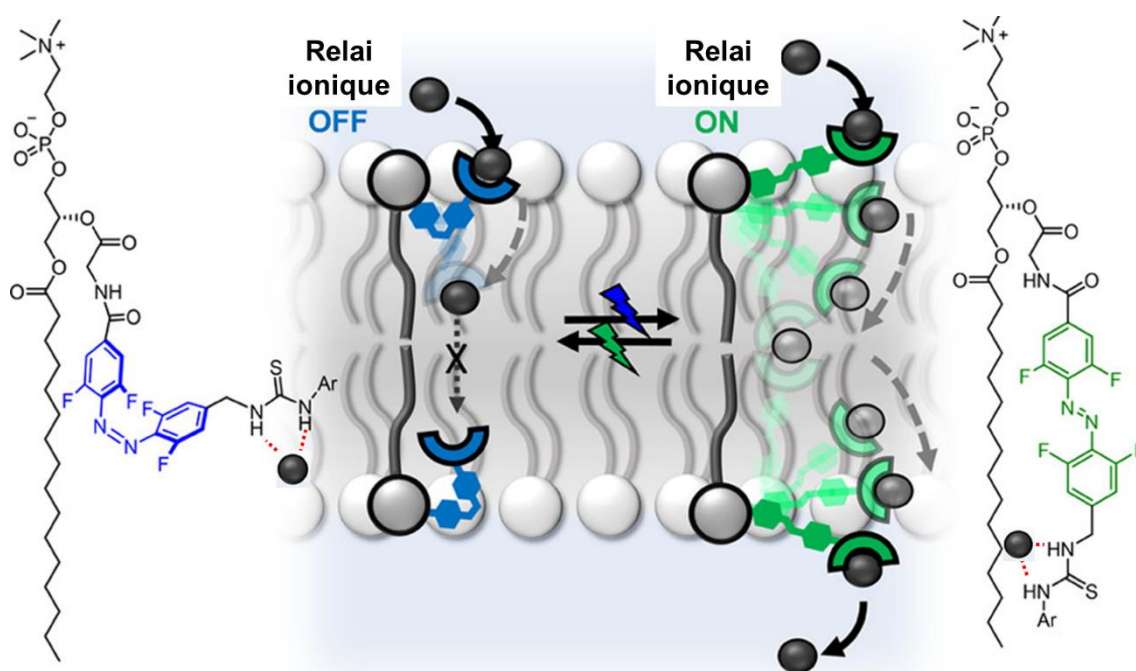


Figure I. 27. Structure du photolipide azobenzénique utilisé pour le transport transmembranaire d'anions et représentation du phénomène de transfert sous irradiation

Les transporteurs situés sur les côtés opposés d'une bicouche lipidique facilitent le transport par transfert d'ions entre eux. Toutefois, celui-ci ne se produit qu'à l'aide d'azobenzènes de forme *E*, lorsque les bras moléculaires sont assez longs pour faire passer l'anion entre les transporteurs. Sous la forme *Z*, les photolipides capturent les anions présents à l'interface extérieure (eau-membrane) et une irradiation à 405 nm permet la photoisomérisation

$Z \rightarrow E$. Cette dernière entraîne alors une élongation du bras porteur de l'anion et rend possible la communication avec son homologue présent à l'opposé de la bicouche, qui devient à son tour accepteur de l'anion qui peut être libéré dans l'espace intracellulaire. L'isomérisation inverse $E \rightarrow Z$ a lieu sous une irradiation à 530 nm. Bien que l'efficacité du transport transmembranaire soit dépendante de la longueur des phospholipides, du pourcentage molaire de transporteurs et de cholestérol, l'extrémité thiourée du bras télescopique s'est montrée capable de chélater des anions (I^- , Br^- , Cl^- et OH^-). De plus, la photoisomérisation $Z \rightarrow E$ multiplie par deux le taux d'anions transportés à travers la membrane et par 4 la vitesse de transport. Par conséquent, ce composé semble être un excellent candidat pour des applications *in vivo*.

V. Conclusion et objectifs de la thèse

L'augmentation du nombre de personnes atteintes de cancer nécessite de poursuivre la recherche et le développement de thérapies innovantes. La chimiothérapie, à l'aide de médicament, et l'excision de la tumeur par chirurgie sont les méthodes générales les plus utilisées à ce jour. Toutefois, elles présentent de nombreux effets secondaires et limites tels que les risques liés à la chirurgie (complications opératoires, séquelles post-opératoires, maladies nosocomiales...) et des patients souffrants fortement affectés par des traitements anticancéreux puissants. Pour pallier ces problèmes, des thérapies ciblées utilisant des médicaments et autres substances pour identifier, cibler et attaquer les cellules malades ont vu le jour. Parmi ces méthodes, des thérapies basées sur l'utilisation de la lumière et de molécules photoréactives sont apparues comme solutions potentielles en raison de leur multifonctionnalité et de leur caractère non-invasif.

Les photoswitches moléculaires, composés changeant de géométrie et de propriétés physicochimiques sous une irradiation lumineuse, se sont avérés être d'excellents candidats pour des applications en photothérapie. Classés en fonction du type de réaction engendrée après irradiation (isomérisation E/Z , ouverture-fermeture de cycles ou mécanismes mixtes), ces composés présentent à la fois des structures étudiées en profondeur mais également très utilisées comme les azobenzènes, ainsi que des structures développées depuis quelques années comme les *DASA*. Toutefois, l'ensemble de ces molécules présentent des absorptions monophotoniques dans l'UV ou dans le visible (300-600 nm), ce qui est insuffisant pour une utilisation en profondeur dans les tissus (de l'ordre d'une dizaine de millimètres).

Dans le but de déplacer ces longueurs d'ondes d'absorption vers la fenêtre thérapeutique (650-900 nm), des techniques physiques et chimiques ont été développées. D'un côté, la chimie de synthèse va permettre l'ajout de groupements électrodonneurs et/ou électroattracteurs et l'enrichissement électronique des photoswitches moléculaires, et de l'autre, des méthodes physiques, telles que l'excitation à deux photons, permet d'irradier à des longueurs d'ondes dans le proche infrarouge et l'infrarouge. Toutefois, ces modifications chimiques simples entraînent souvent la diminution de la solubilité et de la biocompatibilité des photoswitches moléculaires dans les milieux aqueux.

Afin de ne pas nuire à ces propriétés, de nombreuses solutions ont été trouvées, notamment avec l'introduction de groupements hydrophiles polaires, chargés ou neutres, apportant aux molécules un caractère amphiphile. Une autre solution est basée sur le greffage de ces composés photoréactifs sur des structures lipidiques (lipides vrais ou complexes). Par la suite, ces structures peuvent être utilisées au cours d'études thérapeutiques dans le but, par exemple, de fluidifier une structure encapsulant un médicament anticancéreux ou de permettre un flux d'ions à travers la membrane.

L'ensemble de ces éléments ont conduit à mettre en place les objectifs de ce travail de thèse, s'articulant autour de la synthèse d'analogues biomimétiques de la cyclocurcumine, présentant une structure viable pour une excitation à deux photons, ainsi qu'à l'étude de leurs réponses photoinduites, en solution et en milieu confiné dans des membranes modèles.

Dans un premier temps, l'étude et la mise en place de différentes voies de synthèses conduisant aux structures envisagées seront réalisées. Des modifications chimiques de groupements donneurs et/ou accepteurs, l'introduction de chaînes carbonées hydrophobes, de têtes polaires hydrophiles seront réalisés (Chapitre 2). Dans un second temps, leurs propriétés optiques (absorption, émission, etc.) et de photoconversion (isomérisation et production de chaleur) dans un milieu fluide (milieu aqueux ou solvants organiques) seront analysées, avant de les comparer à celles de la cyclocurcumine (Chapitre 3). Par la suite, l'influence de ces réponses photoinduites sera observée en milieux confinés sur des membranes modèles (bicouches lipidiques ou films de Langmuir) (Chapitre 4).

CHAPITRE 2

SYNTHÈSE D'ANALOGUES

BIOMIMÉTIQUES DE LA

CYCLOCURCUMINE

I. Introduction et objectifs

Dans le but de synthétiser des analogues biomimétiques de la cyclocurcumine répondant aux conditions d'utilisation des photoswitches moléculaires et visant des applications thérapeutiques *in vivo*, nous nous sommes tout d'abord intéressés aux propriétés d'absorption à deux photons des molécules de référence : la curcumine et la cyclocurcumine (Figure II. 1).

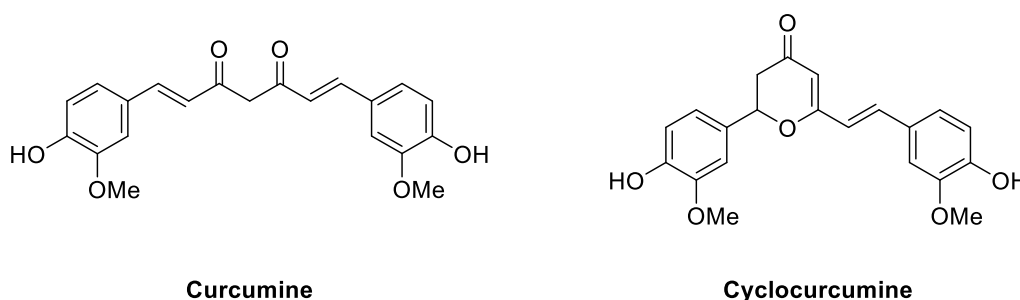


Figure II. 1. Structures de la curcumine et de la cyclocurcumine

La curcumine, souvent isolé de rhizomes de *Curcuma longa*,^{341,342} est un composé naturel utilisé notamment en cuisine traditionnelle et pour des soins ayurvédiques. Reconnue et utilisée pour ses propriétés pharmacologiques (antioxydant, anti-inflammatoire et antibactérien)^{343,344} et thérapeutiques (utilisation en thérapie photodynamique),³⁴⁵⁻³⁴⁸ ses propriétés optiques (absorption dans le visible, fluorescence dans le proche infrarouge et sensibilité à l'environnement moléculaire) font de la curcumine une excellente sonde fluorescente pour l'imagerie cellulaire. Ses propriétés optiques (brillance, longueurs d'onde d'absorption et d'émission, rendements quantiques de fluorescence, etc.) seront présentées au début du chapitre suivant.³⁴⁹

Les valeurs de section efficace d'absorption à deux photons de la curcumine en solution (90 GM dans le THF pour une irradiation à 740 nm), appuient l'utilisation de cette molécule pour des applications *in vivo*.³⁵⁰ Cette valeur est du même ordre de grandeur que celles d'autres sondes fluorescentes : 37 GM pour la fluorescéine (780 nm), 140 GM pour la cyanine 3 (700 nm), 150 GM pour la rhodamine 6G (700 nm) et 590 GM pour le vert d'indocyanine (1552 nm), seul fluorophore proche infrarouge possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM).^{351,352}

Toutefois, la curcumine n'est pas la seule molécule intéressante extraite des rhizomes de *Curcuma longa*. En effet, la cyclocurcumine, dérivé 2,3-dihydro- γ -pyrone présent en faible quantité dans les rhizomes, a démontré son efficacité pour de nombreuses propriétés

pharmacologiques.³⁵³⁻³⁵⁶ Néanmoins, les rendements quantiques de fluorescence, plus faibles que ceux de la curcumine, ne font pas de la cyclocurcumine une sonde efficace pour des applications *in vivo*.³⁵⁷ De plus, sa dégradation en curcumine à la suite de l'ouverture du noyau dihydropyrone limite ses utilisations. Malgré ces inconvénients et contrairement à la curcumine, la cyclocurcumine s'avère être un photoswitch moléculaire très intéressant où la double liaison exocyclique peut être isomérisée après irradiation UV.³⁵⁷ Des études théoriques, réalisées par A. Monari et son équipe,³⁵⁸ et expérimentales, ont défini la cyclocurcumine comme étant un photoswitch de type T possédant des taux d'isomérisation moyens en solvant (>40%). De plus, les paramètres structuraux de chaque isomère ont pu être déterminés.^{357,359} Ces résultats seront présentés plus précisément au début du chapitre suivant. Aucune mesure expérimentale de section efficace d'absorption à deux photons de la CC n'est décrite jusqu'à aujourd'hui. C'est pourquoi, afin d'obtenir des informations à ce sujet, des études théoriques ont été réalisées. Ces dernières ont mis en avant la forte diminution de la section efficace par rapport à la curcumine (14 GM vs 90 GM, respectivement), ce qui limite fortement son utilisation et son isomérisation sous irradiation proche infrarouge.³⁵⁸

Afin de pallier ces problèmes et de combiner les avantages de ces deux molécules, une ou plusieurs modifications structurelles de la CC ont été envisagées. L'ajout d'une double liaison interne au noyau pyrone, conduisant à une γ -pyrone, a pour objectifs d'améliorer la planéité de la structure ainsi que d'introduire un second groupement donneur rendant la molécule plus symétrique (Figure II. 2). En effet, en accord avec les principes d'augmentation de la section efficace d'absorption à deux photons, les structures quadripolaires planes D- π -A- π -D devraient absorber plus efficacement deux photons que leurs analogues dipolaires D- π -A. Ensuite, divers groupements attracteurs (malonitrile) et/ou donneurs (éthers et amines) seront introduits afin de déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission vers le rouge. L'effet de ces fonctionnalisations sur les propriétés de photoisomérisation sera étudié et présenté au chapitre suivant. Enfin, un bras PEG sera greffé sur le phénol libre afin d'obtenir des composés amphiphiles, plus adaptés pour des études en vésicules ou en film de Langmuir.

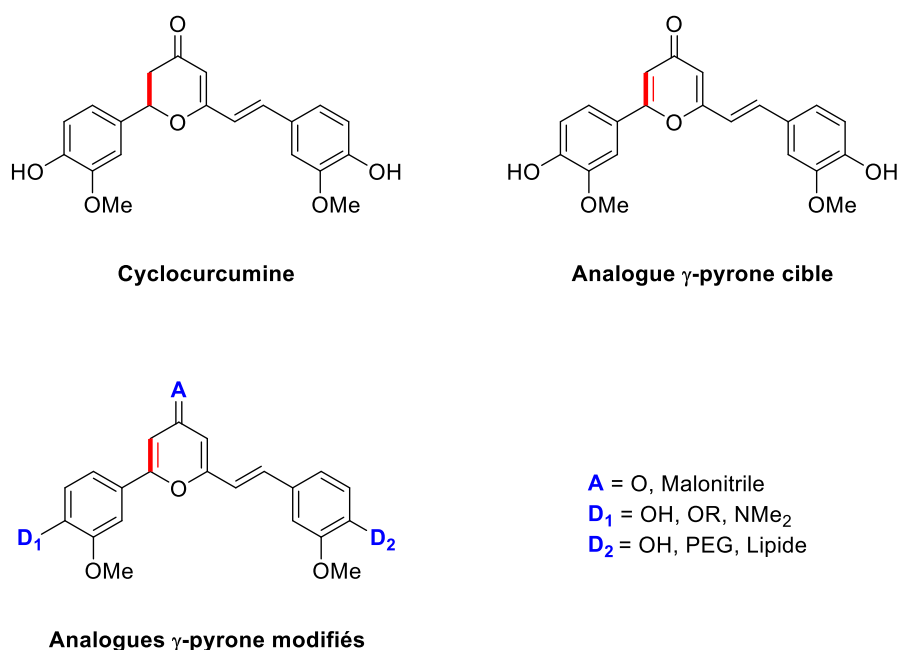


Figure II. 2. Structures de la cyclocurcumine, de l'analogue pyrone cible et de divers analogues pyrones modifiés

Dans ce premier chapitre, les résultats théoriques concernant la photoisomérisation de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine ainsi que sa capacité à absorber deux photons seront en premier lieu présentés. Ensuite, la rétrosynthèse et la synthèse de cet analogue seront décrites. Enfin, la formation des composés portant les différents groupements donneurs et/ou accepteurs sera analysée.

II. Études théoriques de la TPA de l'analogue pyrone

La section efficace d'absorption à deux photons des composés organiques peut être facilement reliée à leur structure moléculaire. Les arrangements planaires et centrosymétriques, ainsi que la présence d'états excités par transfert de charge, sont extrêmement bénéfiques pour augmenter cette section efficace. Plus précisément, les structures quadripolaires $D-\pi-A-\pi-D$, comme l'analogue pyrone de la cyclocurcumine, sont les motifs moléculaires présentant des sections efficaces élevées et exploitables. L'absorption à deux photons de ces structures est donc plus efficace que celle de leurs analogues dipolaires $D-\pi-A$, comme la cyclocurcumine.³⁵¹

En examinant la structure moléculaire et la géométrie d'équilibre de la CC, la rupture de la planéité, induite par la libre rotation du groupe phényl en position 2, peut être considérée comme une explication de la faible section efficace simulée du composé naturel. L'ajout d'une double liaison, menant à un noyau pyrone, conduit à une quasi-planéité du noyau organique, comme démontré par l'optimisation de la géométrie de l'isomère *E* thermodynamiquement

favorisé de la γ -pyrone, réalisée par DFT (Figure II. 3-A). Cette géométrie est également démontrée par la mesure de l'angle dièdre entre le cycle phényle et la partie pyrone, qui atteint la valeur de 160° , contrairement à l'arrangement presque perpendiculaire observé pour la CC naturelle.

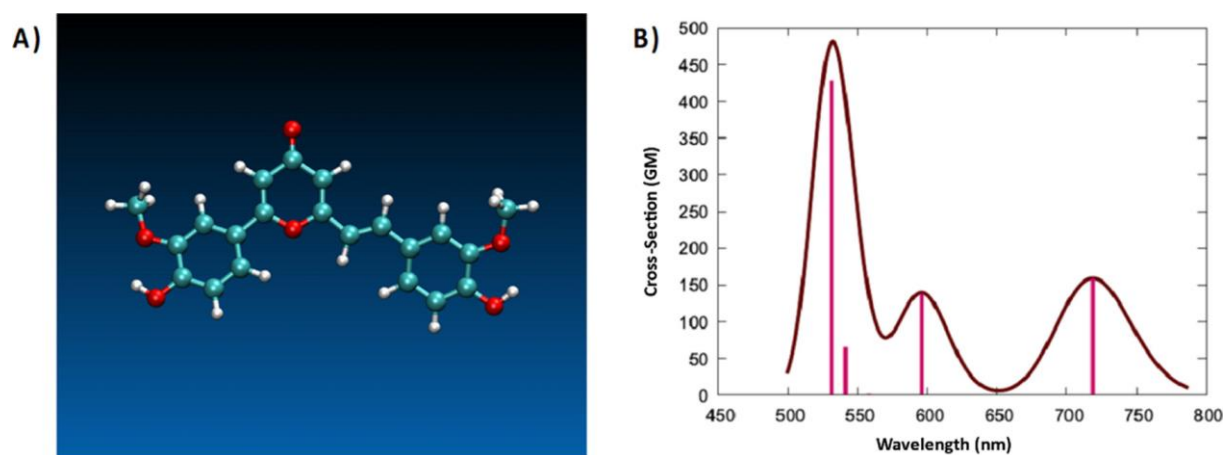


Figure II. 3. Géométrie de l'état fondamental à l'équilibre simulée au niveau DFT (A) et spectre d'absorption TPA (B) de notre cible 2,6-disubstituée- γ -pyrone **1**

Pour justifier les différentes modifications structurelles à venir, seul le spectre simulé d'absorption à deux photons de l'analogue pyrone dans l'eau, qui serait le solvant le plus pertinent pour les applications biologiques, n'est présenté (Figure II. 3-B). La fonction CAM-B3LYP, reproduisant le mieux les propriétés optiques de notre composé, a été retenue pour modéliser le spectre de TPA. Ce spectre a été obtenu en convoluant les transitions verticales, représentées par des barres verticales, avec des fonctions gaussiennes de largeur fixe à une demi-longueur de 0,3 eV. La figure II. 1-B montre que la TPA simulée prévoit que l'absorption non linéaire vers l'état S_1 (π - π^*) aura lieu dans la région NIR, avec un maximum à 719 nm. De plus, la bande correspondante, caractérisée par une section transversale de 159 GM, est bien séparée de celle conduisant à l'absorption S_2 (n - π^*) présente à 600 nm. Cette valeur de section efficace de TPA est dix fois supérieure à celle de la CC, dont le maximum est estimé à seulement 14 GM à 740 nm.³⁵⁸

De manière remarquable, l'absorption vers l'état S_2 a également conduit à une bande (600 nm) présentant une section transversale de 139 GM. L'absorption vers des états excités plus élevés conduit à l'apparition d'une bande dans la partie visible du spectre, bande qui sera moins exploitable pour des applications *in vivo* malgré la section efficace élevée.

Ainsi, les résultats de la modélisation moléculaire sont cohérents avec les règles d'augmentation de la section efficace de TPA prévoyant une augmentation considérable des propriétés optiques de l'analogue biomimétique cible. Cela appuie le choix de se tourner vers ce type de molécule dont la méthodologie de synthèse est présentée dans la partie suivante.

III. Rétrosynthèse de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine

Dans un premier temps, la stratégie de synthèse permettant l'obtention de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine **1** est étudiée. Ce composé permet de caractériser l'effet de la double liaison sur ses propriétés optiques, qui seront comparées à celles de la CC dans le chapitre suivant.

Les stratégies de synthèse envisagées sont décrites sur le schéma rétrosynthétique ci-dessous (Schéma II. 1) :

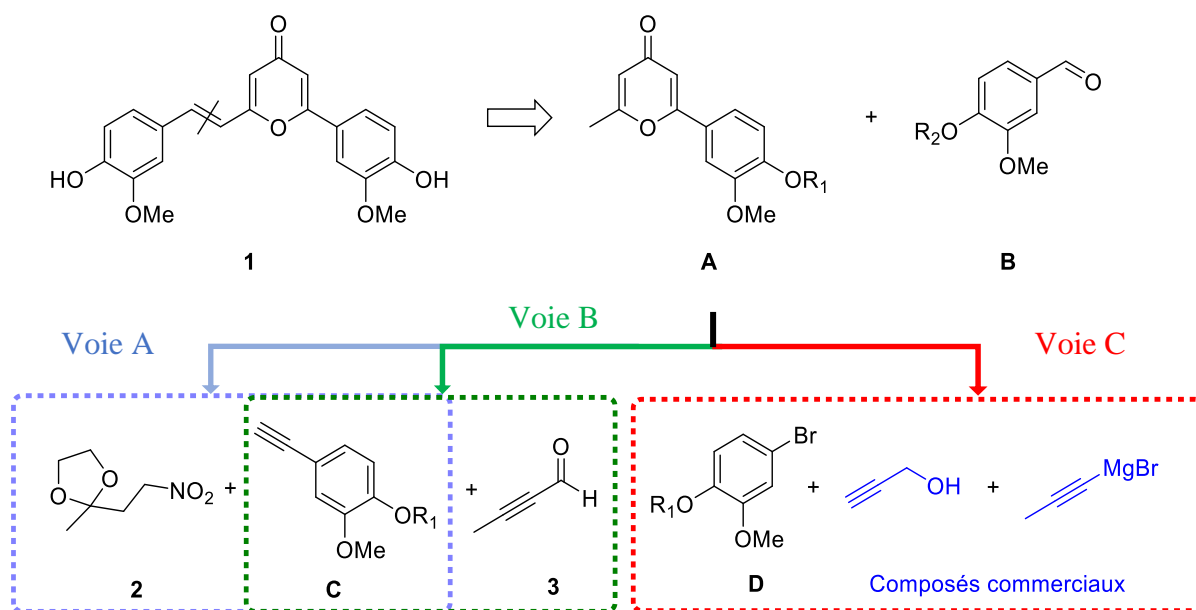


Schéma II. 1. Différentes voies rétrosynthétiques envisagées pour la formation du composé γ -pyrone dissymétrique **1**

Tout d'abord, une réaction d'aldolisation/crotonisation entre une vanilline **B**, alkylée ou présentant un phénol protégé, et le groupement méthyle d'une γ -pyrone **A** permet la formation de la double liaison carbone-carbone photoisomérisable.

L'obtention de l'intermédiaire γ -pyrone, équivalent di-déshydrogéné du motif 2,4-dihydro- γ -pyrone présent dans la CC, est imaginée au travers de différentes voies de synthèse. Dans la littérature, diverses méthodes conduisant à la formation de ce motif, symétrique ou asymétrique en positions 2 et 6, sont décrites (Schéma II. 2) :

- + cyclocondensation des composés 1,3,5-tricarbonyles sous leur forme diénol catalysée par un acide forte (acide chlorhydrique ou acide sulfurique),^{360,361}
- + cyclisation d'une diynone catalysée par des acides de Brønsted, comme l'acide triflique ou l'acide *p*-toluènesulfonique, ou par l'or (Au/TiO_2 , $^i\text{PrAuNTf}_2$),³⁶²⁻³⁶⁵
- + *via* une voie originale utilisant un intermédiaire isoxazole,³⁶⁶
- + réaction d'hétéro Diels-Alder entre un céto-cétène et un alcyne,³⁶⁷
- + recyclisation d' α -pyrones,³⁶⁸
- + condensation/décarboxylation de β -cétoacides.^{369,370}

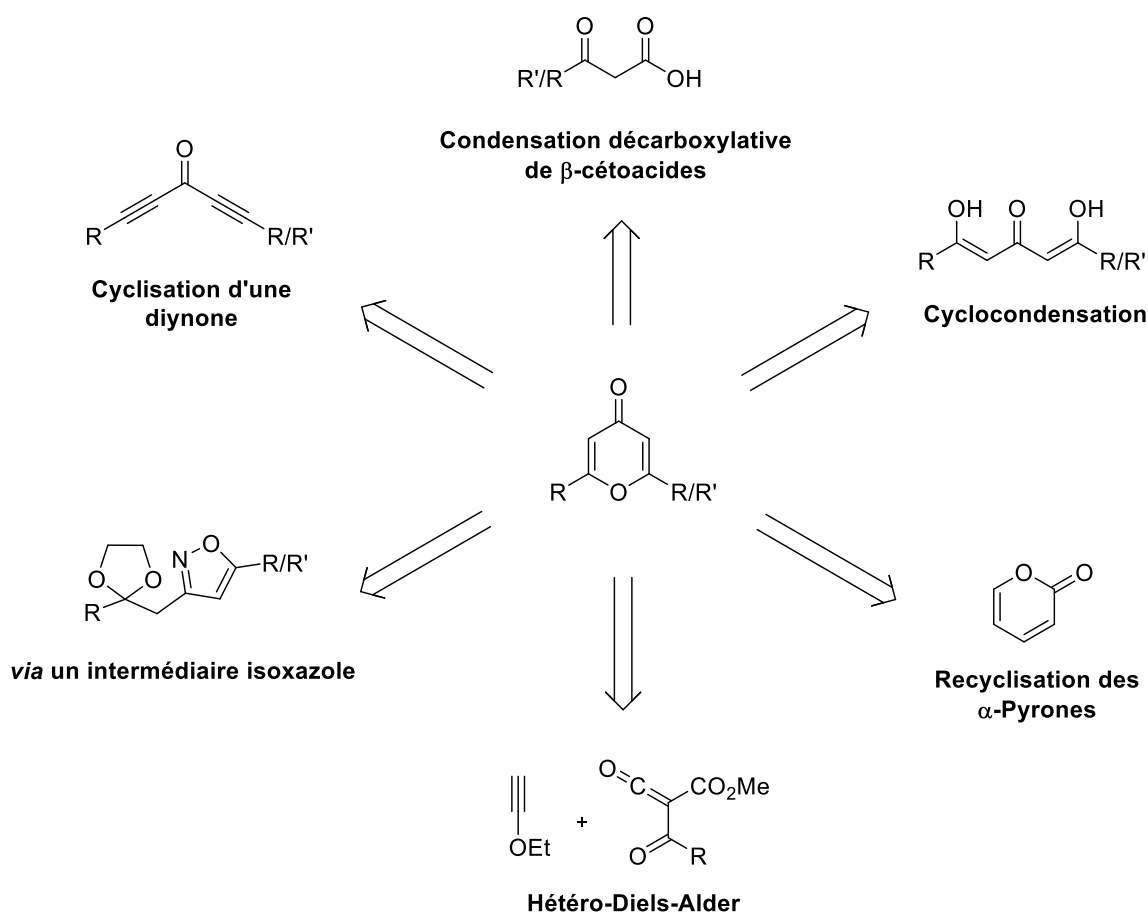


Schéma II. 2. Retrosynthèses possibles conduisant à la formation du motif pyrone substitué en positions 2 et 6 de manière symétrique ou asymétrique

Les stratégies impliquant un intermédiaire diynone, voie la plus explorée et référencée pour former le motif γ -pyrone, et celle impliquant un intermédiaire oxazole, à priori plus rapide et offrant de meilleurs rendements que les autres méthodes, ont été mises en œuvre. Ainsi, trois voies d'accès aux composés **A** ont été explorées (Schéma II. 1) :

- ✚ la voie A, basée sur la formation d'un intermédiaire isoxazole à partir des groupements nitro et alcynes terminaux des composés **2** et **C**.
- ✚ la voie B, conduisant à une diynone à partir d'un alcyne vrai **C** et du butynal **3**.
- ✚ la voie C, permettant l'obtention de cette même diynone, mais faisant réagir un dérivé du bromoguaiacol **D** et deux réactifs commerciaux, l'alcool propargylique et le bromure de 1-propynylmagnésium.

IV. Synthèse du motif pyrone

Les différentes étapes de synthèse et optimisations des conditions opératoires ont été réalisées en commençant par la synthèse du motif γ -pyrone au travers des trois voies présentées précédemment.

IV.1. Voie de synthèse A

Dans la voie A (Schémas II. 1 et II. 3), la synthèse débute par la formation des composés **4** et **5** à la suite de la protection de la fonction phénol de la vanilline commerciale par des groupements éthers, silylés (*tert*-butyldiméthylsilyle, TBDMS)³⁷¹ ou non (méthoxyméthane, MOM),³⁷² avec des rendements supérieurs à 97%. Ces groupements protecteurs ont été choisis en fonction de leur stabilité tout au long de la synthèse, puisqu'ils doivent être retirés lors de la dernière étape conduisant au composé **1**.

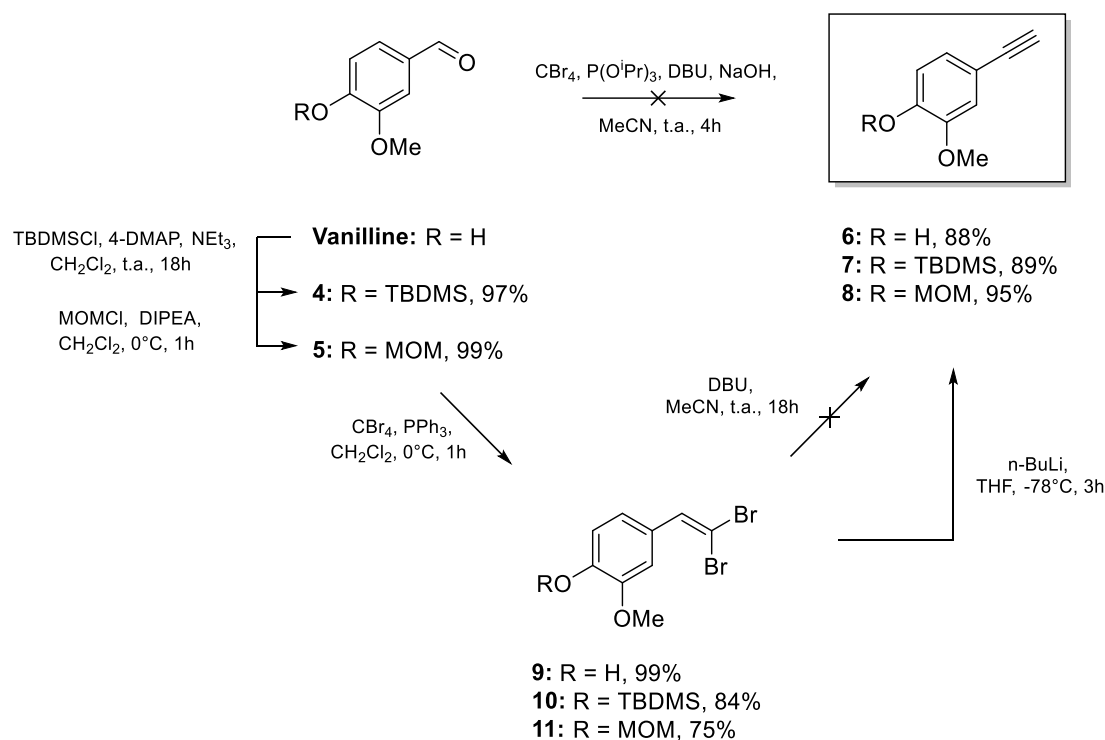


Schéma II. 3. Différentes voies de synthèse des composés acétyléniques 6-8

Ensuite, diverses méthodes de synthèse aboutissant à la formation des composés acétyléniques 6-8 ont été étudiées. La réaction *one-pot* transformant le groupement aldéhyde de la vanille et de ses dérivés 4 et 5 en alcyne vrai, comme présentée par l'équipe de Doddi,³⁷³ n'a pas abouti. En effet, seuls les alcynes bromés en position terminale ont été obtenus. Cette méthode impliquait une oléfination de Ramirez modifiée (CBr₄ et triisopropyl phosphite P(OⁱPr)₃), pour éviter l'élimination d'oxyde de triphénylphosphine, suivie par la réaction de Corey-Fuchs modifiée, où le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU) et l'hydroxyde de sodium sont utilisés en tant que base.^{374,375} D'après les auteurs, NaOH a pour but d'accélérer la cinétique de la réaction (4h pour la conversion totale du réactif de départ en présence de NaOH, contre 16h en son absence). La DBU est, quant à elle, utilisée comme base, pour former des alcynes bromés (Schéma II. 4, Elimination), mais également en tant que nucléophile, afin d'induire une inversion de polarité formant, par conséquent, un acétylure (Schéma II. 4, Umpolung). La protonation de cette dernière espèce conduira à l'alcyne vrai souhaité (Schéma II. 4, Protonation). Néanmoins, le caractère nucléophile de la DBU reste discuté dans la littérature, ce qui peut expliquer l'absence de réaction ou les faibles rendements obtenus.^{373,376}

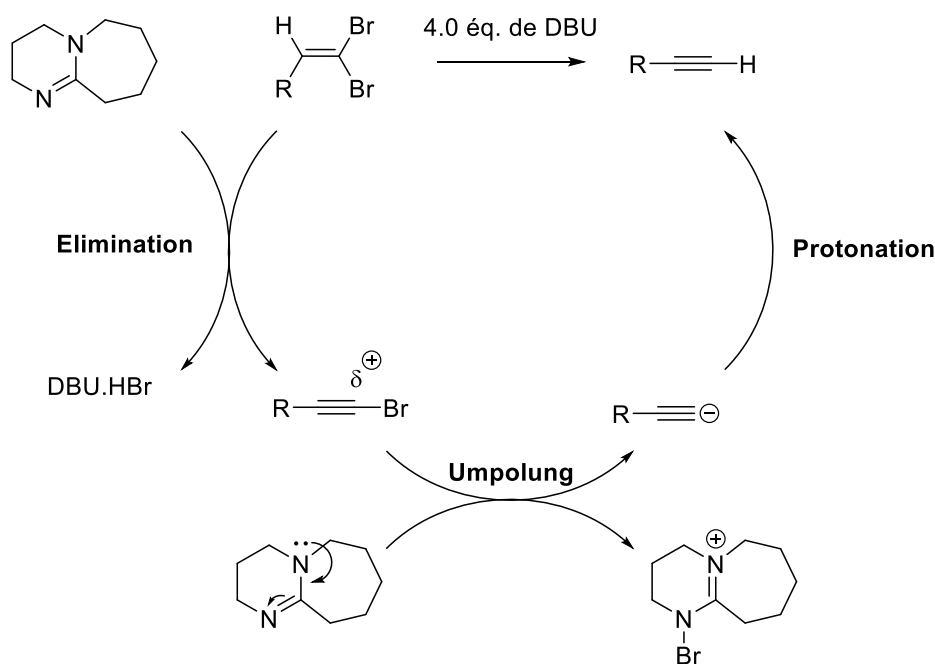


Schéma II. 4. Mécanisme proposé de la réactivité de la DBU lors de la transformation des dérivés 1,1'-dibromés en alcynes vrais, issus des travaux de Morri *et al.*³⁷⁶

Pour pallier ces faibles rendements, la synthèse a été réalisée en deux étapes (Schéma II. 3) comportant (i) la formation des composés 1,1'-dibromoalcènes **9-11** avec de très bons rendements (>75%) selon l'oléfination de Ramirez et (ii) la transformation des dibromoalcènes en alcynes vrais selon la réaction de Corey-Fuchs.^{371,372} Alors que l'utilisation de la DBU n'a conduit aux composés **6-8** qu'avec de très faibles rendements (<10%), celle du *n*-BuLi à -78°C (conditions dites standards) a permis d'isoler les alcynes vrais **6, 7** et **8** avec des rendements de 88, 89 et 95% respectivement. Les faibles rendements obtenus lors de l'utilisation de la DBU mettent en avant, une nouvelle fois, son faible caractère nucléophile.³⁷⁶

En parallèle, le synthon **2** a été préparé en deux étapes selon des procédures décrites dans la littérature (Schéma II. 5). La première est une addition de Mickaël où la méthylvinylcétone réagit avec du nitrite de sodium dans des conditions acides (acide acétique) conduisant au composé **12**.³⁷⁷ La seconde est la protection de la fonction cétone (ou cétalisation) en dioxolane à l'aide d'éthylène glycol fournissant le synthon **2**.³⁷⁸ Les rendements de ces deux étapes sont inférieurs à 30%. En effet, lors de la première réaction, le produit secondaire **12'**, correspondant à l'addition d'un groupement acétate en position 1,4 sur la méthylvinylcétone, est observé avec un rendement de plus de 50%.

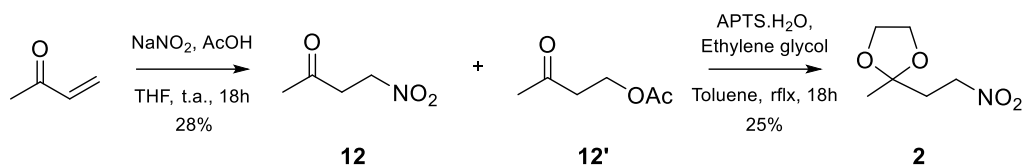
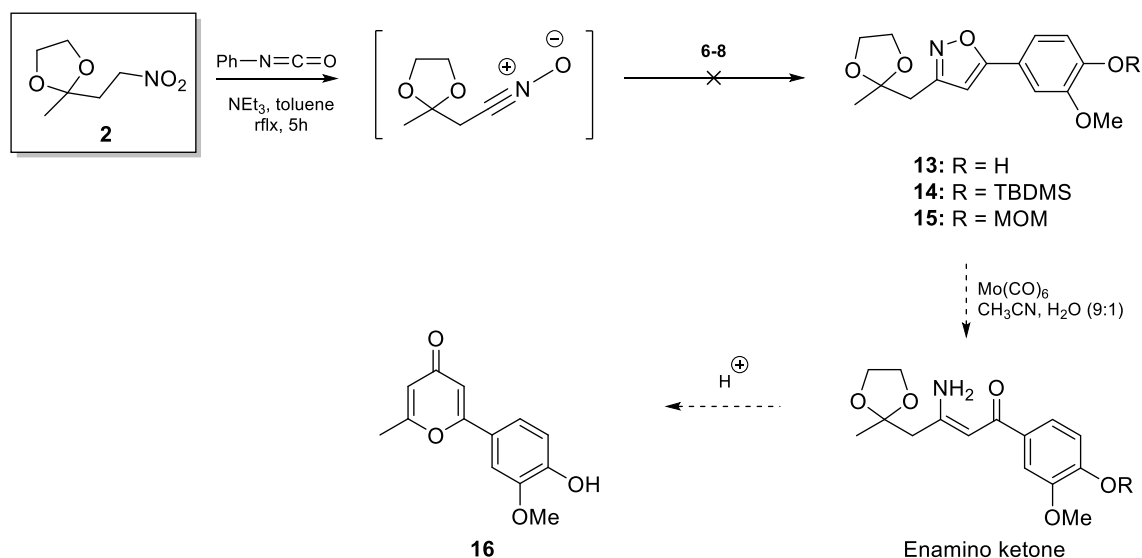


Schéma II. 5. Synthèse du synthon 2

Pour obtenir les intermédiaires isoxazoles **13-15**, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les acétylènes **6-8** et l'oxyde de nitrile généré *in situ* à partir de **2**, est envisagée. En effet, cette procédure est similaire à celle rapportée dans les études de Li et Lacasse.³⁶⁶ Selon les auteurs, la présence de la chaîne 2-oxoalkyle en position 3 de l'isoxazole permettrait la formation d'un intermédiaire énamino-cétonique, après réduction par $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Par la suite, la cyclisation de cet intermédiaire en milieu acide conduirait à l'obtention du composé **16**. Pour se faire, la conversion du composé **2** en dérivé oxyde de nitrile à l'aide de phénylisocyanate est réalisée *in situ* dans les conditions décrites par Mukaiyama, puis est mis en réaction avec les acétylènes **6-8**.³⁷⁹ Malheureusement, les différents isoxazoles **13-15** n'ont pas pu être isolés, probablement du fait de l'instabilité du dérivé nitro **2** ou à sa non-transformation *in situ* en l'intermédiaire oxyde de nitrile (Schéma II. 6). Par conséquent, cette voie de synthèse n'a pas été approfondie.


 Schéma II. 6. Première stratégie étudiée pour l'obtention de la γ -pyrone **16**

IV.2. Voie de synthèse B

La seconde voie de synthèse envisagée pour la formation de la γ -pyrone **16** est une synthèse linéaire basée sur la cyclisation intramoléculaire d'une diynone (voie B, Schéma II. 1). La molécule cible est l'intermédiaire diynol **20**, qui peut être synthétisé à partir de l'aldéhyde **3** et de l'alcyne vrai de l'acétylène **8** (Schéma II. 7). Enfin, l'oxydation et la cyclisation du composé **20** conduira à la γ -pyrone **16**.

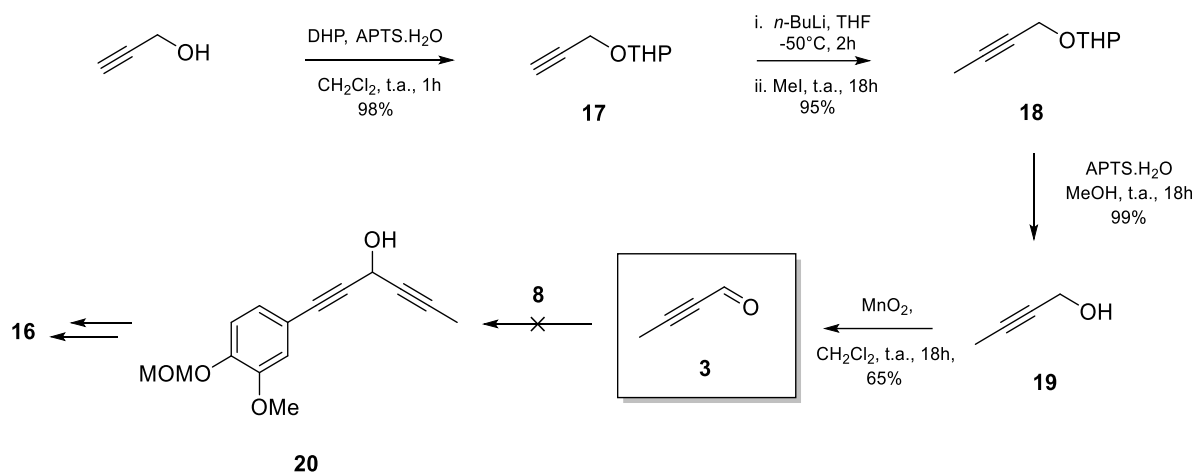


Schéma II. 7. Synthèse linéaire envisagée pour l'obtention du composé **16**

Cette synthèse linéaire débute par la protection de l'alcool propargylique commercial sous forme de tétrahydropyrane avec du dihydropyrane (DHP) dans le dichlorométhane, en milieu acide, pour fournir le composé **17** avec 98% de rendement.^{380,381} L'alcyne terminal est ensuite alkylé en présence d'iodométhane et de *n*-BuLi (composé **18**, 95%), puis l'alcool est déprotégé de manière quantitative par hydrolyse acide pour conduire au 2-butynol **19**.³⁸² Son oxydation en présence d'un excès d'oxyde de manganèse (MnO_2) permet l'obtention du 2-butynal **3** avec un rendement modéré de 65%.³⁸³ MnO_2 a été choisi en tant qu'oxydant afin de ne former que l'aldéhyde et de ne pas suroxyder l'alcool, ce qui aurait entraîné la formation de l'acide carboxylique correspondant. Les tentatives de couplage entre l'aldéhyde **3** et l'alcyne vrai **8** pour donner le diynol **20** en présence de *n*-BuLi à -78°C ont malheureusement toutes échouées à cause d'une probable instabilité du composé **3**.^{384,385} En effet, en plus de la polymérisation partielle décrite comme inévitable dans la littérature,³⁸⁶ il s'oxyde facilement au contact de l'air en acide carboxylique, et ce malgré diverses précautions (basse température, conditions anhydres et oxygène libre). Par conséquent, cette stratégie est écartée, sans développement ultérieur.

IV.3. Voie de synthèse C

Comme pour la voie B, l'objectif de la voie C est l'obtention de la γ -pyrone **16** après cyclisation d'une diynone, elle-même issue du diynol **20** à travers une synthèse linéaire. Seuls les réactifs de départ sont différents entre ces deux voies de synthèse (voie C, Schéma II. 1), puisque la synthèse du composé **20** est envisagée, ici, à partir d'un composé naturel commercial, le guaiacol (Schéma II. 8).

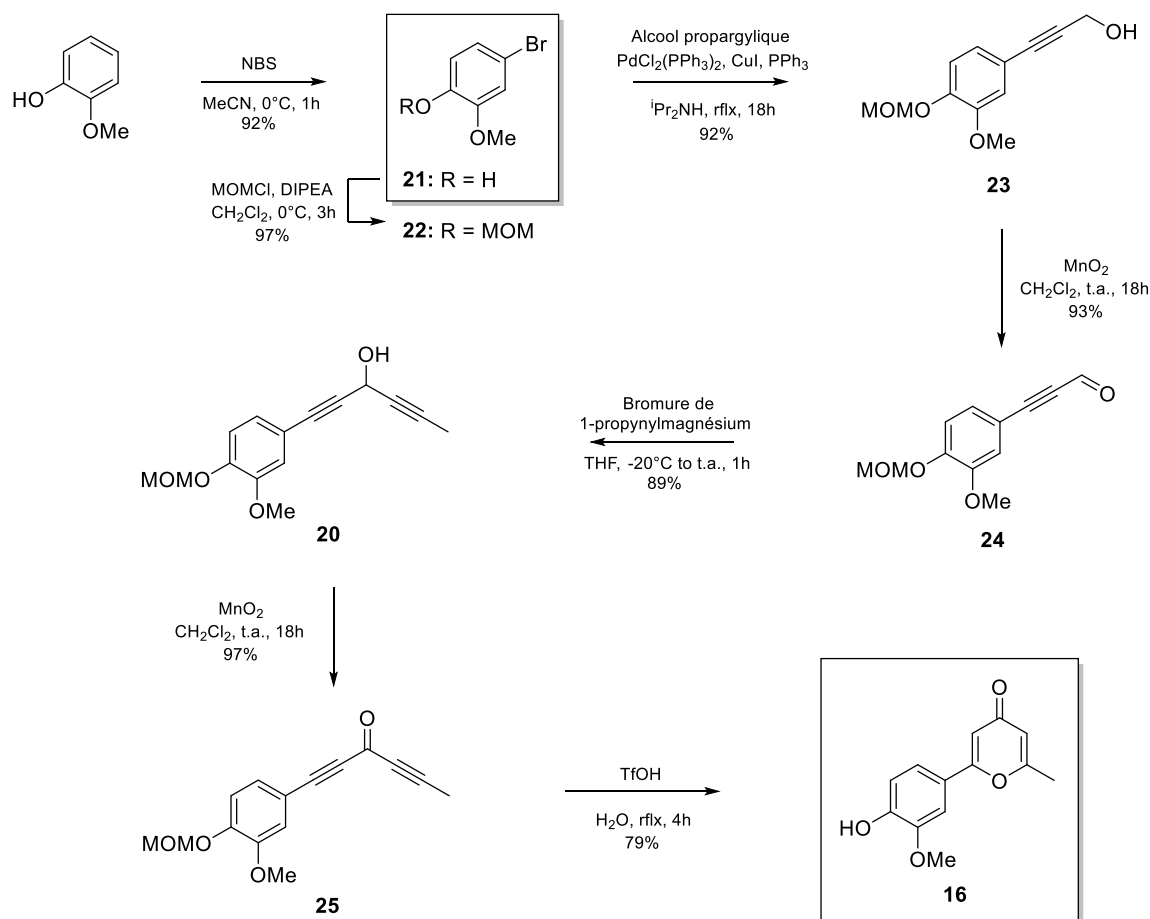
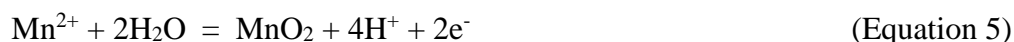
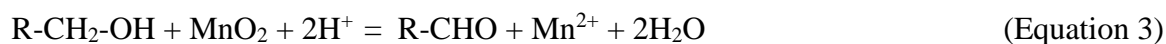


Schéma II. 8. Synthèse linéaire conduisant à la formation de la γ -pyrone **16**

Après la bromation régiosélective du guaiacol à l'aide du *N*-bromosuccinimide (NBS) à 0°C (composé **21**) et la protection de la fonction phénol sous forme d'éther (MOM), le composé **22** est obtenu avec un rendement global de 90% (Schéma II. 8).³⁸⁷⁻³⁸⁹ Ensuite, le couplage de Sonogashira, mettant en jeu des catalyseurs à base de palladium et de cuivre, entre l'alcool propargylique commercial et le composé **22**, dans la diisopropylamine ($i\text{Pr}_2\text{NH}$) à reflux, conduit à la formation du dérivé **23** avec un excellent rendement de 92%.³⁹⁰ L'oxydation de ce dernier, en présence d'un excès de MnO_2 dans le dichlorométhane anhydre, permet l'obtention de l'aldéhyde **24** très stable, contrairement au composé **3**.^{383,391}

Remarque : au cours de l'oxydation de **24**, un dimère de ce dernier est obtenu par une réaction de type couplage pinacolique, suivie de l'oxydation du diol formé, si le solvant n'est pas totalement anhydre.³⁹²⁻³⁹⁵ Cette réaction s'effectue en milieu acide aqueux à l'aide d'un réducteur métallique (ici, Mn^{2+}) et d'électrons. Dans ces conditions, lors de la transformation de **23** en **24** (Équations 1 à 3), MnO_2 est réduit en Mn^{2+} . Même si l'utilisation de Mn^{2+} pour ce type de réaction n'est pas décrit dans la littérature, nous pensons qu'il joue deux rôles dans la réaction de couplage pinacolique. Tout d'abord, il intervient en tant que réducteur, cédant deux électrons qui réagiront avec l'aldéhyde **24** (Équations 4 à 6). Ensuite, il joue le rôle de chélatant facilitant le couplage homolytique en rapprochant deux radicaux.



En s'appuyant sur la littérature et sur nos hypothèses, un mécanisme réactionnel est proposé (Schéma II. 9).³⁹²⁻³⁹⁵ A la suite de la réaction d'oxydation de **23** en **24**, deux électrons vont réagir avec deux molécules **24** afin de conduire aux radicaux **24•**. Le couplage homolytique de ces espèces radicalaires conduit au diol **24'** après chélation de l'ion manganèse (II) et hydrolyse acide. L'excès de MnO_2 utilisé dans la réaction entrainera l'oxydation des alcools secondaires en cétones et, par conséquent, la formation de **24''**.

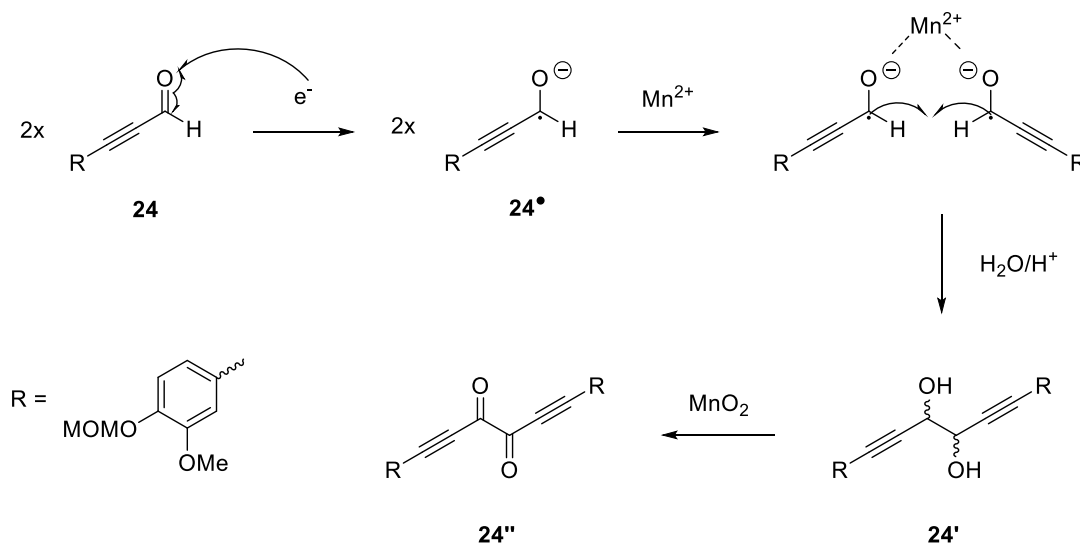


Schéma II. 9. Mécanisme proposé de la formation du dimère **24''**

La synthèse de **25** se poursuit par la formation du diynol **20** à partir de l'ynal **24** selon une réaction de Grignard, à l'aide du bromure de 1-propynylmagnésium, avec un rendement de 89% (Schéma II. 8).³⁶⁵ L'oxydation de **20** à l'aide d'oxyde de manganèse permet la formation de la diynone **25**.^{365,396} Aucun dimère de la cétone **25** n'a été observé. Par la suite, cette dernière sera cyclisée en γ -pyrone **16** en milieu acide (acide triflique, TfOH) en présence d'eau.³⁹⁷ Le motif pyrone est ainsi obtenu avec un bon rendement global de 52% sur 7 étapes et dont l'analyse complète est en accord avec la structure attendue.

V. Synthèse des familles de composés Kéto et Malo

Comme présenté dans la partie III, la synthèse de l'analogue pyrone **1** de la cyclocurcumine repose sur la formation d'une double liaison carbone-carbone à l'aide d'une réaction d'aldolisation/crotonisation entre la γ -pyrone **16** et un dérivé de la vanilline. L'utilisation d'aldéhydes présentant différents groupements phénol alkylé ou aniline permettent la création d'une famille de composés, appelée famille Kéto. Ces derniers sont constitués d'un groupement électroattracteur oxo (carbonyle du noyau γ -pyrone) et de groupements électrodonneurs variés (-OH, -OR et -NR₂). La famille Malo (groupement électroattracteur malonitrile) sera directement dérivé de la famille Kéto (via conversion de la fonction carbonyle de la γ -pyrone).

V.1. Synthèse de l'analogue pyrone de la cyclocurcumine

L'analogue pyrone de la cyclocurcumine est obtenu par réaction d'aldolisation/crotonisation entre la vanilline **5** et le groupement méthyle de la γ -pyrone **26**, toutes deux protégées sous forme d'éther (Schéma II. 10). Afin d'optimiser les conditions de la réaction, les effets de différents paramètres ont été étudiés : la nature de la base, le temps de réaction et la température (Tableau II. 1).^{398,399}

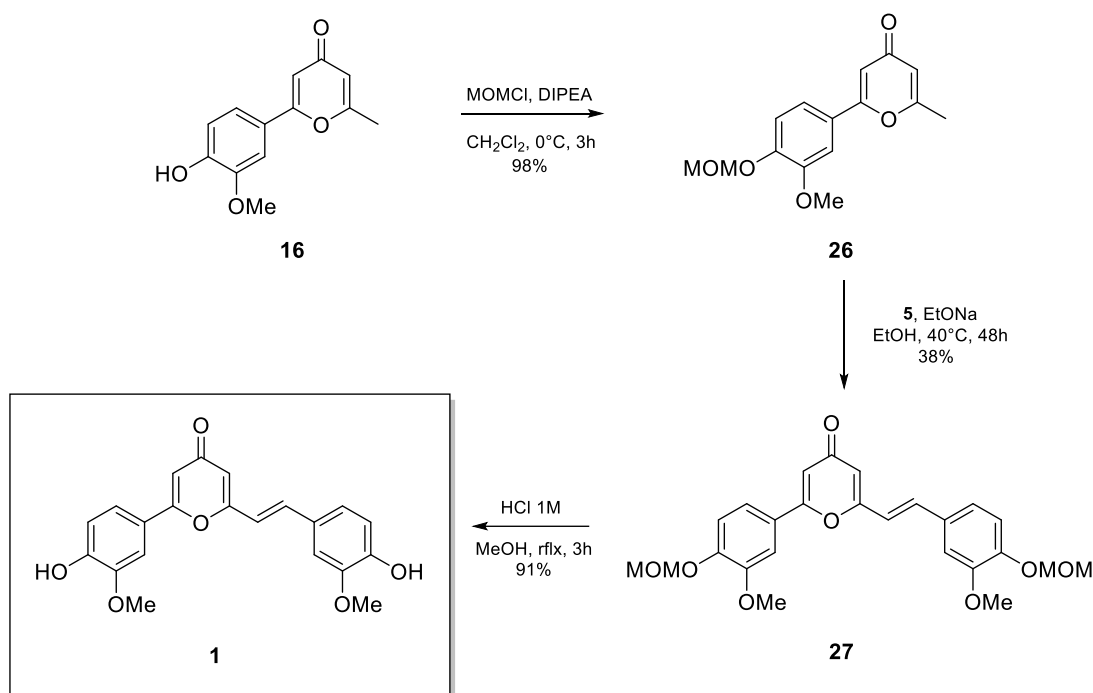


Schéma II. 10. Synthèse du composé final **1**, analogue pyrone de la cyclocurcumine

L'utilisation de méthanolate de sodium ou d'hydroxyde de potassium ne permet pas de former le composé souhaité **27**. Alors que quelques traces de **27** sont obtenues à l'aide de la première base, la seconde entraîne la dégradation du motif pyrone **26** (Tableau II. 1, Entrées 1 et 2). La seule base conduisant à la formation de la double liaison carbone-carbone est l'éthanolate de sodium préparé *in situ*. En effet, lorsque la réaction est réalisée à 25°C pendant 18h, le produit souhaité **27** est isolé sous la forme d'un mélange *E/Z* équimolaire avec un rendement de 20% (Tableau II. 1, Entrée 3). De plus, l'augmentation associée du temps de réaction et de la température entraîne l'amélioration du rendement et de la stéréosélectivité de la réaction, l'isomère *E* devenant la forme majoritaire (Tableau II. 1, Entrée 4). Ces conditions optimisées sont utilisées pour le couplage de la γ -pyrone **26** à l'aldéhyde **5**.

Tableau II. 1. Influence de la nature de la base, du temps de réaction et de la température sur le rendement et la stéréosélectivité de la réaction

Entrée	Base (nombre d'équivalent)	Temps de réaction (h)	T (°C)	Rendement (%)	Ratio molaire <i>E/Z</i>
1	NaOMe (1.2 éq)	18	25	Traces	n.d.
2	KOH (1.2 éq)	18	25	Dégradation	n.d.
3	NaOEt (1.2 éq)	18	25	20	1/1
4	NaOEt (1.2 éq)	48	40	38	95/5

Le produit désiré **27**, obtenu avec un rendement de 38%, est finalement déprotégé en milieu acide dans le méthanol à reflux (Schéma II. 10). Cette réaction conduit de manière quasi-quantitative à la molécule cible **1**, analogue pyrone de la cyclocurcumine.⁴⁰⁰ Des analyses RMN et HRMS confirment la structure de ce composé final.

V.2. Synthèse de la famille de composés Kéto

Afin d'étudier les effets du caractère donneur et de l'encombrement stérique de groupements électrodonneurs sur les propriétés physicochimiques et de photoisomérisation des composés finaux, différents analogues de la molécule **1** précédemment obtenue sont synthétisés. Pour cela, plusieurs dérivés de la vanilline avec un groupement phénol alkylé ou une aniline tertiaire sont employés. Ces composés seront placés en réaction avec le motif pyrone **16** en suivant la même voie de synthèse que celle utilisée pour la formation de l'analogue **1**.

Tout d'abord, les dérivés de la vanilline sont formés à partir de la vanilline elle-même ou du 4-fluoro-3-méthoxybenzaldéhyde, tous deux commerciaux (Schéma II. 11). Le tableau II. 2 présente les différentes conditions utilisées pour obtenir les dérivés **28** à **32** : le réactif additionné, le solvant et la température. La base (K_2CO_3) et le temps de réaction (18h) sont, quant à eux, identiques pour l'ensemble des expériences.

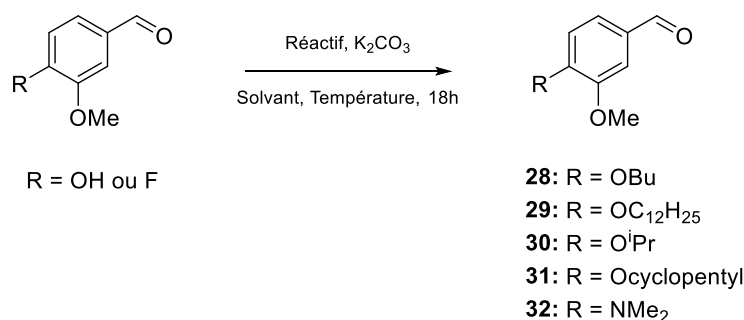


Schéma II. 11. Synthèse des dérivés de la vanilline avec des fonctions éther (**28-31**) ou amine tertiaire (**32**)

Tableau II. 2. Paramètres expérimentaux modifiés (réactif, solvant et température de réaction) pour l'obtention des composés **28-32**

Entrée	X	Réactif	Solvant	T (°C)	Produit (%)	Réf
1	OH	1-iodobutane	Acétone	60	28 (94)	401
2	OH	1-bromododécane	DMF	80	29 (100)	402
3	OH	2-bromopropane	DMF	80	30 (95)	403
4	OH	Bromocyclopentane	DMF	65	31 (96)	404
5	F	Diméthylamine	DMSO/H ₂ O	100	32 (92)	405

Alors que le composé **28** est obtenu dans l'acétone (Tableau II. 2, Entrée 1), les trois autres éthers **29-31** sont formés dans la DMF (Tableau II. 2, Entrées 2 à 4). Enfin, le dernier produit **32** est synthétisé dans un mélange binaire DMSO/H₂O afin de permettre une meilleure solubilisation de l'ensemble des réactifs, la diméthylamine étant déjà présente en solution à hauteur de 40% volumique dans l'eau (Tableau II. 2). Toutes les réactions conduisent aux composés désirés avec d'excellents rendements (>92%).

La synthèse de la famille de composés Kéto **39-44**, analogues de **1**, portant différents groupements électrodonneurs (éther et amine) est représentée dans le schéma II. 12.

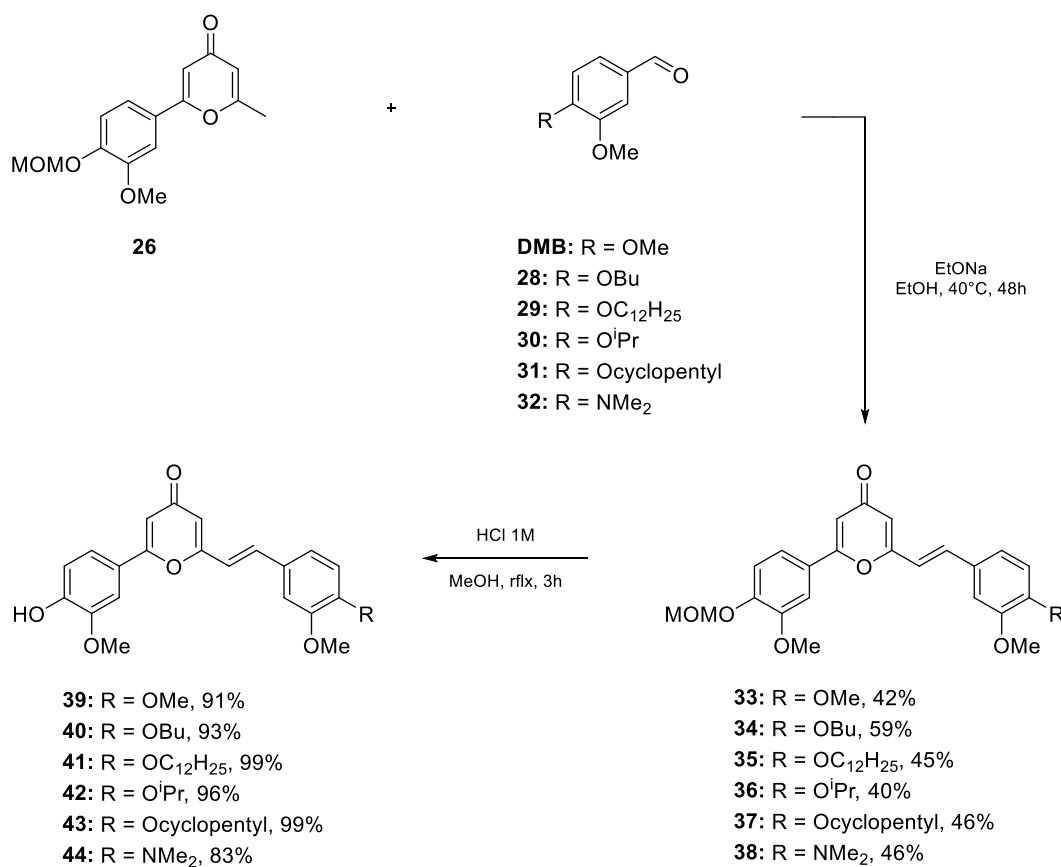


Schéma II. 12. Synthèse de la famille des composés Kéto **38-43**

Pour les obtenir, les aldéhydes **28-32** et le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde commercial (**DMB**) sont placés en réaction avec le motif γ -pyrone **26** dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau II. 1, Entrée 4). Au travers de ces réactions d'aldolisation/crotonisation, les composés **33-38** sont obtenus avec des rendements moyens, compris entre 40 et 60%. Leur déprotection finale, quasi-quantitative en milieu acide, permet la formation des produits cibles **39-44**.³⁹⁹

V.3. Synthèse de la famille de composés Malo

Dans le but de déplacer des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission des composés finaux vers le proche infrarouge, le remplacement du groupement électroattracteur oxo du cycle γ -pyrone par un malonitrile est réalisé. L'impact de ce changement sur les propriétés de photoisomérisation sera également observé et décrit dans le chapitre suivant.

Les dérivés Malo sont directement obtenus à partir de la famille Kéto. Le taux de conversion obtenu par photoisomérisation des molécules finales étant indépendant de l'encombrement stérique du groupement électrodonneur, seuls les composés Kéto portant des groupements hydroxy (-OH), éthers linéaires (-OBu et -OC₁₂H₂₅) et amine (-NMe₂) seront utilisés. Les différentes étapes de la formation de la famille Malo sont représentées dans le schéma II. 13.

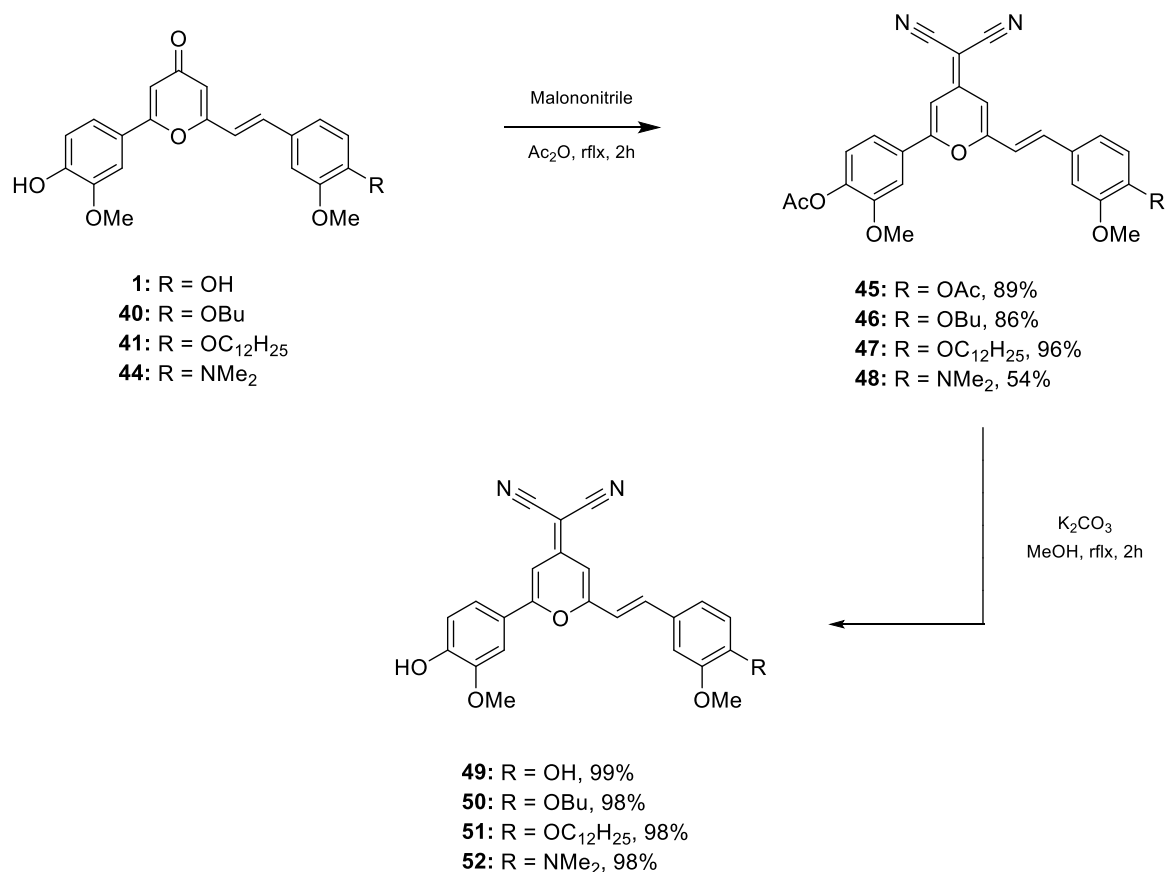


Schéma II. 13. Synthèse de la famille de composés Malo 49-52

Tout d'abord, les composés **45-48** sont obtenus par une réaction de condensation de Knoevenagel entre leurs analogues Kéto (**1**, **40**, **41** et **44**) et le malonitrile dans l'anhydride acétique à reflux.^{406,407}

Remarque : au cours de cette réaction, la protection des groupements phénols en acétate a été observée. Ceci peut être expliqué par la décomposition à reflux de l'anhydride acétique, utilisé comme solvant, en acide acétique et en cétène (Schéma II. 14-A).⁴⁰⁸⁻⁴¹² Ces deux composés sont donc en équilibre avec le solvant mais également entre leur forme acido-basique, l'ion acétate et acylium. Ces ions conduisent à la protection de la fonction phénol. L'ion acétate agit également en tant que base pour initier la réaction de Knoevenagel (Schéma II. 14-B).

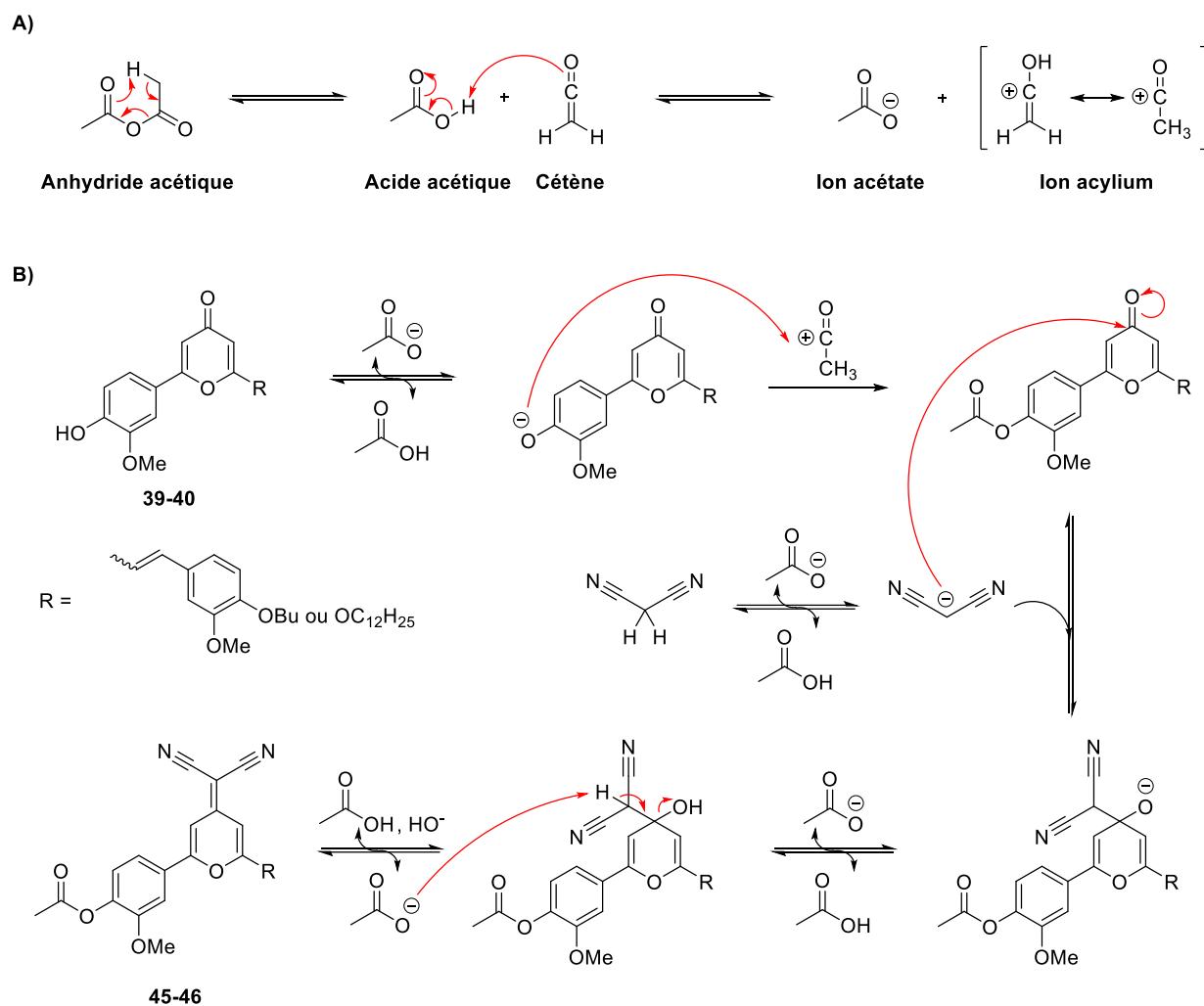


Schéma II. 14. Décomposition thermique de l'anhydride acétique (A) et mécanisme de la réaction de formation (protection des fonctions phénols et réaction de Knoevenagel) des composés **46** et **47** (B)

Les rendements des différentes condensations de Knoevenagel sont excellents (>89%) à l'exception du dérivé portant le motif diméthylamine (**48**, 54%).

Remarque : dans le cas de **48**, la formation d'un produit secondaire **48'**, où un groupement *N*-méthyle est substitué par un motif acyle, a été observée. En 1971, Mariella et Brown décrivent pour la première fois l'acylation d'une amine tertiaire en présence d'anhydride acétique à reflux.^{413,414} A partir de leur travaux, nous proposons le mécanisme réactionnel suivant : (i) acylation de l'amine conduisant à un acyl ammonium ; (ii) *N*-déméthylation à l'aide de l'ion acétate (Schéma II. 15).⁴¹⁵⁻⁴¹⁷

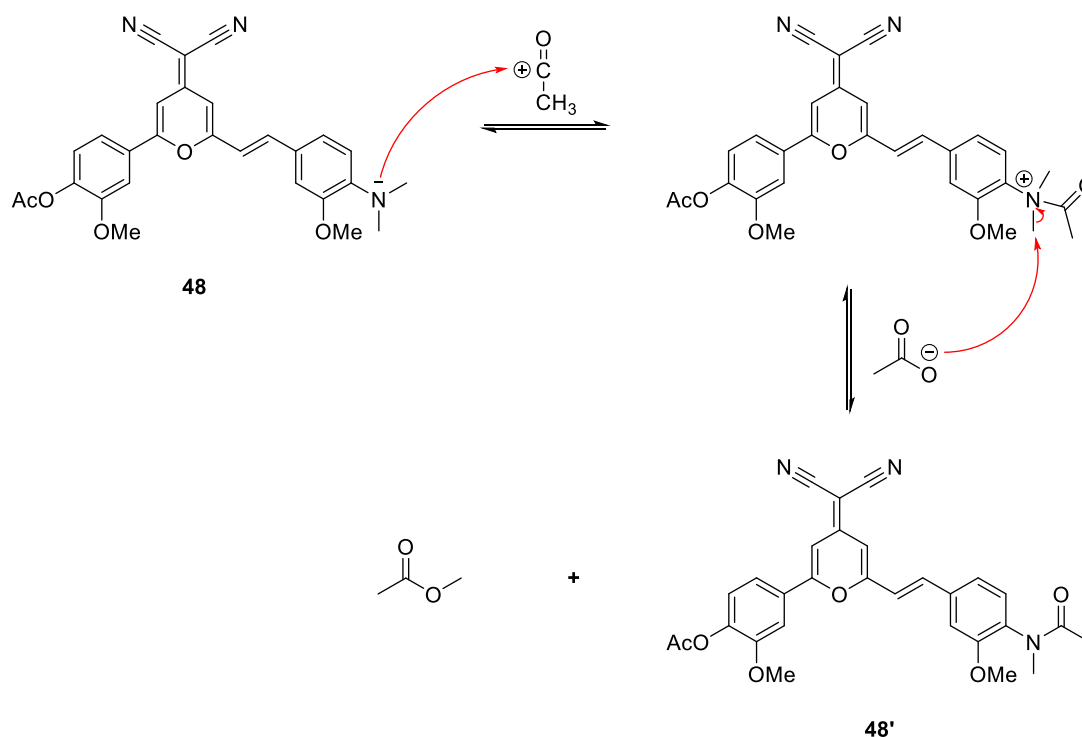


Schéma II. 15. Mécanisme proposé pour la formation du produit secondaire **48'**

La déprotection quantitative de **45-48** en milieu basique conduit à la formation des composés souhaités **49-52**.⁴¹⁸ Leur structure est confirmée par des analyses RMN et HRMS.

VI. Synthèse de composés Kéto et Malo amphiphiles

Puisque les molécules finales synthétisées présentent un fort caractère lipophile, notamment si l'on considère les groupements électrodonneurs éthers linéaires plus ou moins longs (-OBu et -OC₁₂H₂₅), leur hydrophilie et leur biocompatibilité, en vue d'application *in vivo*, doivent être améliorées. Pour se faire, deux stratégies sont envisagées et étudiées. La première est l'introduction d'un bras de type polyéthylène glycol (PEG) alors que la seconde envisage le greffage des composés sur un phospholipide à l'aide d'un linker de longueur variable (Schéma II. 16). Seuls les composés présentant les groupements donneurs éthers

linéaires précédemment présentés issus des deux familles (Kéto et Malo) seront concernés par ces études.

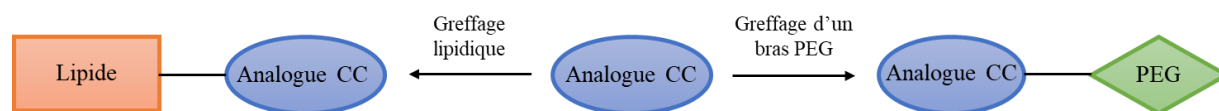


Schéma II. 16. Stratégies de synthèse de molécules amphiphiles

VI.1. Synthèse et introduction d'un bras de type PEG pour la formation de composés Kéto amphiphiles

Les polymères de type PEG, composés approuvés par la FDA (Food and Drug Administration), sont considérés comme l'un des polymères les plus utilisés pour des applications en nanomédecine. Dans le but d'augmenter la balance hydrophile/lipophile (HLB) des molécules, nous avons estimé qu'un bras hexaéthylène glycol devrait être greffé à nos différents composés. De plus, le bras PEG permettra une meilleure organisation des molécules dans les modèles de membranes lipidiques qui seront présentés dans le chapitre 4 (monocouches et bicouches lipidiques).

La synthèse du bras PEG débute par la monotosylation de l'hexaéthylène glycol commercial en présence de chlorure de tosyle, d'iodure de potassium et d'oxyde d'argent (I) dans le dichlorométhane à froid (Schéma II. 17).^{419,420} Cette réaction conduit de manière quantitative au composé **53**. Ensuite, le bras PEG monotosylé est introduit sur les molécules. Pour se faire, deux voies ont été étudiées. La première consiste à greffer le bras PEG monotosylé aux molécules finales **40** et **41**. Toutefois, des difficultés pour séparer le produit final des deux réactifs initiaux ont été rencontrées, entraînant une importante perte de produit. Par conséquent, la seconde voie de synthèse a été privilégiée. Elle consiste à greffer le bras PEG monotosylé, non pas aux molécules finales, mais au motif γ -pyrone **16**. Cette réaction a été réalisée dans la DMF en présence de K_2CO_3 et a conduit au composé **54** avec un rendement de 94% (Schéma II. 17).^{421,422} Les réactions d'aldolisation/crotonisation dans les conditions décrites précédemment, entre le composé **54** et les aldéhydes **28** ou **29**, permettent la formation des molécules Kéto amphiphiles **55** et **56** avec des rendements de 51 et 44%, respectivement.

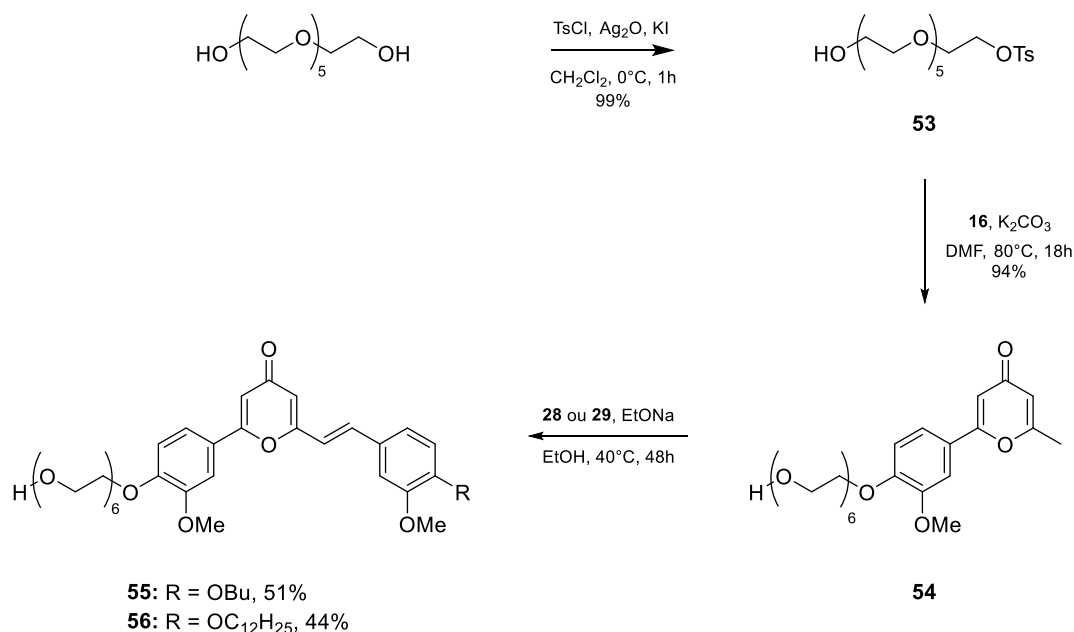


Schéma II. 17. Synthèse des composés Kéto amphiphiles 55 et 56

VI.2. Synthèse et introduction d'un bras de type PEG pour la formation de composés Malo amphiphiles

La synthèse des composés Malo amphiphiles n'a pas pu être conduite dans les mêmes conditions que celles employées pour former les amphiphiles 55 et 56. En effet, les conditions extrêmement rudes de la réaction de Knoevenagel (anhydride acétique à reflux et formation d'acide acétique dans le milieu durant la réaction) semblent entraîner la séparation du bras PEG du reste de la molécule. De plus, les composés Malo présentent une plus forte hydrophobicité que leurs analogues Kéto, du fait de la présence du groupement malonitrile. De ce fait, le greffage du bras PEG devrait atténuer cette hydrophobicité et permettre une bonne séparation des produits, c'est-à-dire les composés Malo amphiphiles, et les réactifs, à savoir les composés Malo non-amphiphiles. Par conséquent, le greffage du bras PEG monotosylé est effectué sur les composés Malo finaux 50 et 51 (Schéma II. 18).^{421,422} La réaction est réalisée dans l'acétone à reflux en présence de K₂CO₃ et permet la formation des composés Malo amphiphiles 57 et 58 avec de bons rendements (83 et 76%, respectivement).

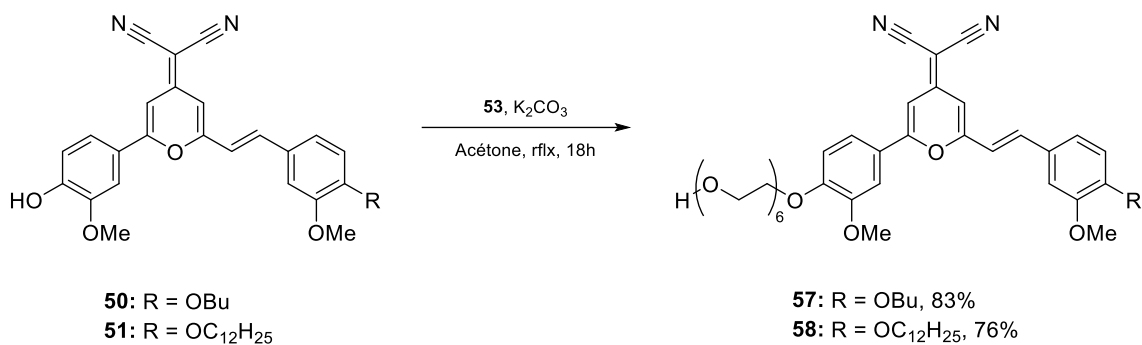


Schéma II. 18. Synthèses des composés Malo amphiphiles **57** et **58**

VI.3. Prémices de synthèse d'un photolipide

La seconde stratégie employée pour augmenter la solubilité et la biocompatibilité des molécules synthétisées, issues des familles Kéto et Malo, consiste à les greffer à un lipide. Les résultats préliminaires obtenus sont présentés ci-dessous. Pour cette synthèse, des linkers portant des groupements protecteurs variés (*tert*-butoxycarbone : Boc ou fluorénylméthoxycarbone : Fmoc), ont été utilisés (Schéma II. 19). Les éléments greffés étant très volumineux, il apparaît que les éloigner du lipide à l'aide d'un linker faciliterait la formation des photolipides finaux.

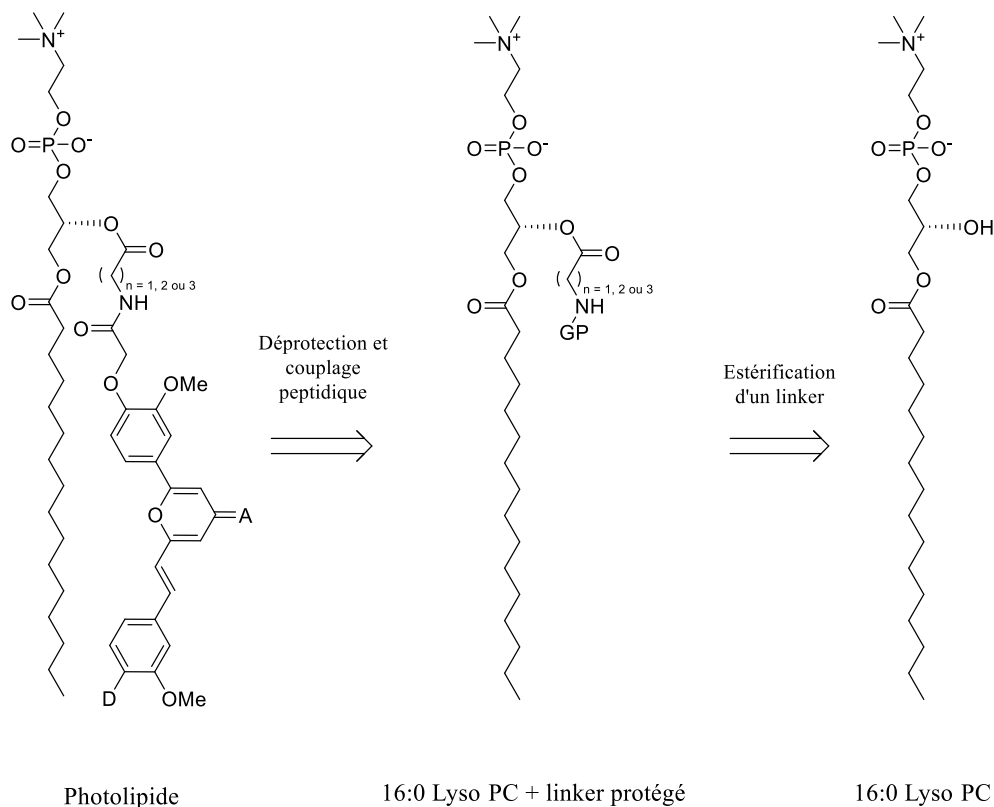


Schéma II. 19. Rétrosynthèse envisagée des photolipides (A : Groupement accepteur, D : Groupement donneur, GP : Groupement protecteur)

La structure lipidique servant de base pour la synthèse des photolipides est un dérivé du DPPC : le 1-palmitoyl-2-hydroxy-*sn*-glycero-3-phosphocholine (16:0 Lyso PC). Il s'agit d'un phospholipide ne présentant aucun acide gras porté par l'alcool secondaire du glycérol central, choisi afin que les photolipides synthétisés présentent une structure similaire à celle du DPPC, élément constituant les systèmes auto-assemblés étudiés dans le chapitre 4.

La première étape de la synthèse consiste à greffer, par une réaction d'estérification, un linker présentant une fonction amine protégée (Schéma II. 20). Puis, la déprotection suivie d'un couplage peptidique avec les molécules d'intérêt (MI), conduit aux composés cibles.^{316,423-427} De cette manière, le motif photoisomérisable n'intervient qu'à la dernière étape de la synthèse et le risque d'isomérisation par la lumière UV extérieure est limité.

Le premier linker étudié présente un groupement protecteur Fmoc. Sa mise en réaction, en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et de 16:0 Lyso PC dans le chloroforme à température ambiante, n'a conduit uniquement qu'à l'élimination du groupement Fmoc (Tableau II. 3, Entrée 1).^{426,427} L'impact de la diminution du nombre d'équivalent de DMAP, limitant idéalement toute réaction entre la base et le groupement Fmoc, a également été étudié. Quel que soit le nombre d'équivalent de DMAP, l'amine a systématiquement été déprotégé et le couplage n'a pas été observé (Tableau II. 3, Entrées 2 et 3). Afin de pallier ce problème, d'autres bases ont été utilisées comme la diisopropyléthylamine (DIPEA), l'imidazole ou la pyridine. Toutefois, le résultat obtenu est identique et aucun couplage n'a eu lieu (Tableau II. 3, Entrées 4 à 6). Ceci s'explique par la fragilité importante du groupement Fmoc en milieu basique. Par conséquent, le groupement protecteur du linker a été modifié.

Les réactions ont été réalisées dans les mêmes conditions que précédemment (DCC, DMAP, 16:0 Lyso PC) à l'aide d'un linker protégé par un groupement Boc très stable en milieu basique.^{316,425} Malheureusement, le résultat reste inchangé même si l'amine n'a pas été déprotégée (Tableau II. 3, Entrée 7). A la suite de ce résultat, un changement d'agent de couplage (A.C.) et l'utilisation du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide chlorhydrate (EDC.HCl) a été décidé. Les couplages avec ce nouvel agent seront prochainement étudiés (Tableau II. 3, Entrée 8).

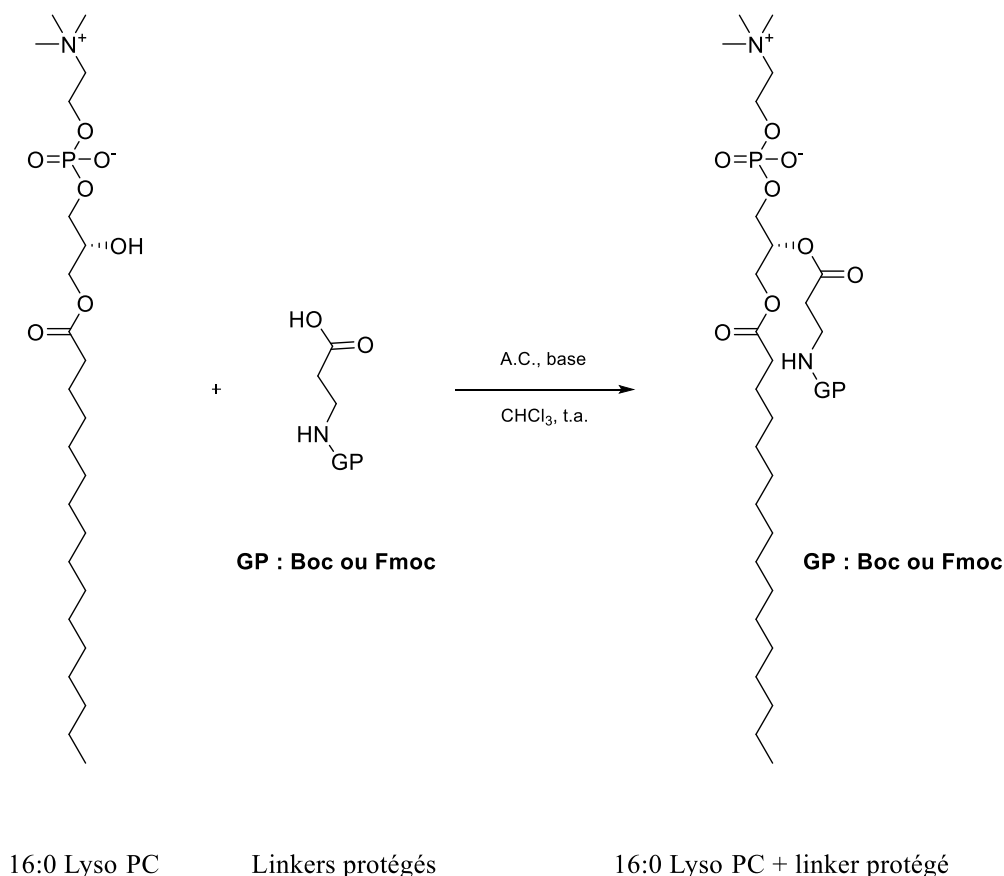


Schéma II. 20. Estérification de linkers protégés sur le 16:0 Lyso PC

Tableau II. 3. Conditions opératoires et conclusions (déprotection, rendement) des réactions d'estérification entre les linkers protégés et le 16:0 Lyso PC

Entrée	GP	A.C. (n éq.)	Base (n éq.)	Déprotection	Rendement (%)
1	Fmoc	DCC (2 éq.)	DMAP (3 éq.)	Oui	-
2	Fmoc	DCC (2 éq.)	DMAP (2 éq.)	Oui	-
3	Fmoc	DCC (2 éq.)	DMAP (1 éq.)	Oui	-
4	Fmoc	DCC (2 éq.)	DIPEA (3 éq.)	Oui	-
5	Fmoc	DCC (2 éq.)	Imidazole (3 éq.)	Oui	-
6	Fmoc	DCC (2 éq.)	Pyridine (3 éq.)	Oui	-
7	Boc	DCC (2 éq.)	DMAP (3 éq.)	Non	-
8	Boc	EDC.HCl (2 éq.)	DMAP (3 éq.)	Non	A venir

Après obtention du composé lipide-linker protégé, la déprotection de l'amine terminale du linker en milieu acide (HCl 4M dans le dioxane) est envisagée. La fonction phénol des molécules finales **39-40** et **49-50** sera fonctionnalisée par un second linker présentant une fonction ester en bout de chaîne,^{428,429} ester qui sera hydrolysé en présence de TFA pour former

l'acide carboxylique correspondant. Enfin, un couplage peptidique entre les deux linkers permettra l'obtention des photolipides cibles (Schéma II. 21).

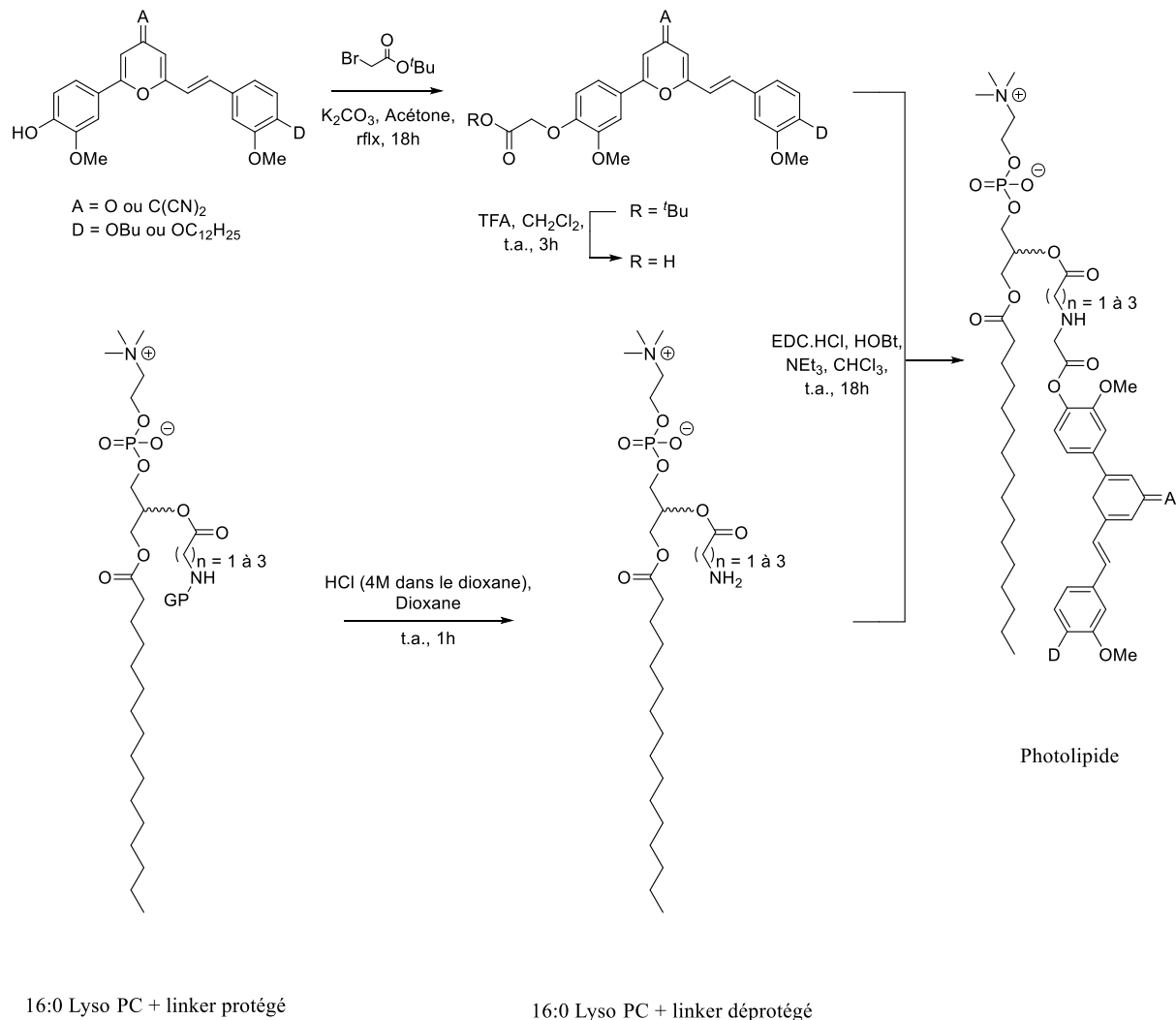


Schéma II. 21. Perspectives des synthèses des photolipides cibles.

VII. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'impact de l'ajout d'une double liaison au sein du motif pyrone sur les propriétés optiques de TPA de la molécule cible a tout d'abord été démontré de manière théorique. La planéité, la conjugaison et la symétrie de la molécule cible sont améliorées par rapport aux molécules de référence, la curcumine et la cyclocurcumine. Par conséquent, sa section efficace d'absorption à deux photons se retrouve augmentée par rapport à celle de la cyclocurcumine (159 GM vs 14 GM, respectivement). Ceci a permis de valider la modification structurelle envisagée.

Ensuite, une voie de synthèse du motif γ -pyrone **16** reposant sur la cyclisation d'une diynone en milieu acide a été développée. Cette dernière a été synthétisée de manière linéaire à partir d'un composé naturel, le guaiacol. Finalement, le composé **16** a été obtenu avec un bon rendement global de 52 % sur 7 étapes.

La réaction d'aldolisation/crotonisation en milieu basique (éthanolate de sodium préparé *in situ*) entre la γ -pyrone **16** et un aldéhyde protégé s'est avérée être l'élément clé de la formation de la double liaison isomérisable. A la suite d'une déprotection en milieu acide, l'analogue pyrone cible **1** de la cyclocurcumine a été obtenu majoritairement sous sa forme *E*. L'utilisation de dérivés de la vanilline portant des groupements donneurs variés (éthers ou amines) a permis la construction d'une famille de dérivés, tous analogues de la CC, nommée famille Kéto.

Afin de déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission des composés finaux vers le rouge, le groupement attracteur oxo de certains composés de la famille Kéto a été remplacé par un groupement malonitrile par une réaction de Knoevenagel et a permis l'obtention des composés de la famille Malo.

Enfin, la fonctionnalisation du groupement phénol libre des composés Kéto et Malo portant un groupement donneur éther linéaire (-OBu ou -OC₁₂H₂₅) à l'aide d'un bras PEG ou d'un lipide permettant l'obtention de molécules amphiphiles a été étudiée. Alors que le greffage de l'hexaéthylène glycol a pu être effectué de manière très aisée, celui d'un lipide à l'aide d'un linker est apparu bien plus complexe. En effet, quel que soit le groupement protecteur du linker (Fmoc ou Boc) et la base utilisée lors de la réaction de greffage, aucun lipide greffé n'a été obtenu avec la DCC comme agent de couplage. Un changement de ce dernier a été décidé (EDC.HCl) et les tests de couplage sont prévus, tout comme la suite de la synthèse conduisant au photolipide.

CHAPITRE 3

ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OPTIQUES
ET DES RÉPONSES PHOTOINDUITES
EN MILIEU LIBRE D'ANALOGUES

BIOMIMÉTIQUES DE LA
CYCLOCURCUMINE

I. Introduction et objectifs

Avant de déterminer les propriétés physicochimiques et les réponses photoinduites de l'ensemble des composés issus des familles Kéto et Malo, il est important de faire un rappel sur celles de la cyclocurcumine, le composé naturel à la base du design des structures photoactivables envisagées. Ces propriétés seront comparées entre elles, permettant de mettre en avant l'impact de l'ajout de la double liaison au sein du noyau pyrone et de la modification des groupements donneurs et accepteurs sur ces dites propriétés.

I.1. Rappels des propriétés de la cyclocurcumine

I.1.1. Propriétés physicochimiques

Comme pour toute molécule, les propriétés physicochimiques de la cyclocurcumine, et notamment ses propriétés optiques, sont gouvernées par la viscosité et la polarité du solvant dans lequel les analyses sont effectuées mais également, dans son cas, par la configuration de l'isomère majoritaire. La cyclocurcumine sous sa forme thermodynamiquement stable, c'est-à-dire sa forme *E*, est considérée. Dans ce cas, les spectres d'absorption expérimentaux présentent une bande d'absorption maximale à 350-375 nm (Figure III. 1-A).^{357,359} Cette longueur d'onde peut être déplacée de manière bathochrome avec l'augmentation de la polarité du solvant (380-385 nm). A la suite d'une irradiation à 370 nm, la cyclocurcumine se désexcite par émission de fluorescence. Alors que les spectres d'émission présentent de larges bandes d'émission maximale à environ 430 nm dans les solvants apolaires, ces maxima avoisinent les 480-520 nm dans des solvants plus polaires et plus visqueux (Figure III. 1-B). Sous une excitation de 370 nm, le rendement quantique de fluorescence de la cyclocurcumine en solution ne dépasse pas les 13% dans la majorité des solvants, à l'exception du glycérol, où une valeur de 23% est obtenue.

Ces faibles rendements quantiques de fluorescence dans les solvants polaires suggèrent que la cyclocurcumine se désexcite autrement que de manière radiative. En effet, des études théoriques et expérimentale ont mis en évidence une compétition entre deux voies de désexcitation possibles en fonction de la polarité du solvant : la fluorescence et la photoisomérisation.

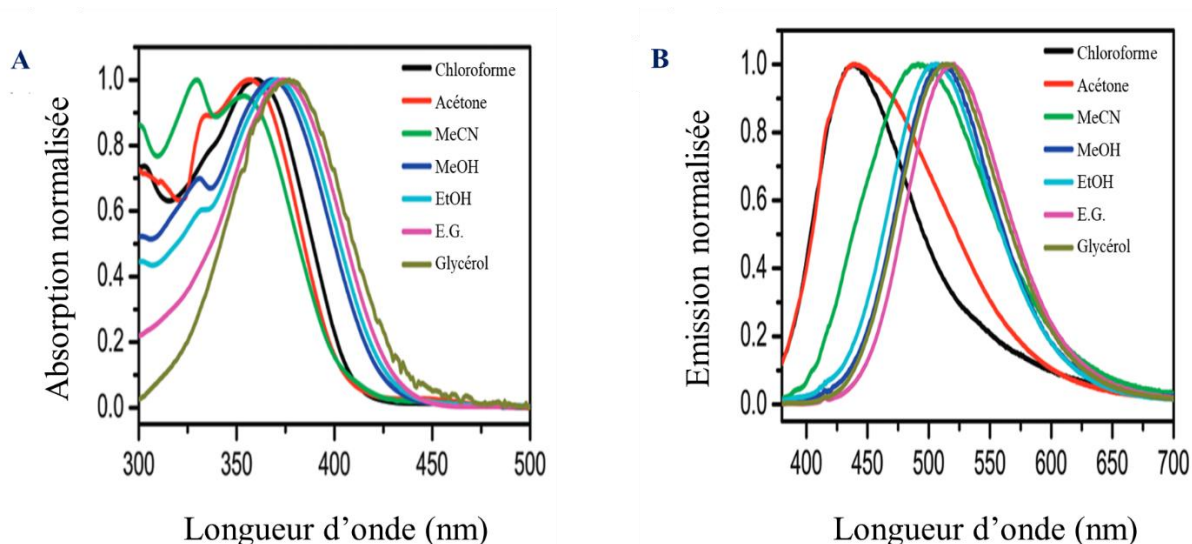


Figure III. 1. Spectres d'absorption (A) et d'émission (B) de la cyclocurcumine dans des solvants de polarités différentes, d'après Akdikary et al.³⁵⁷

I.1.2. Photoisomérisation

La cyclocurcumine est caractérisée par un motif dihydropyranone α,β -insaturée isomérisable sous irradiation UV. Cette structure cyclique limite tout phénomène de tautomérisation dicéto/céto-énol, comme dans le cas de la curcumine (Schéma III. 1-A).

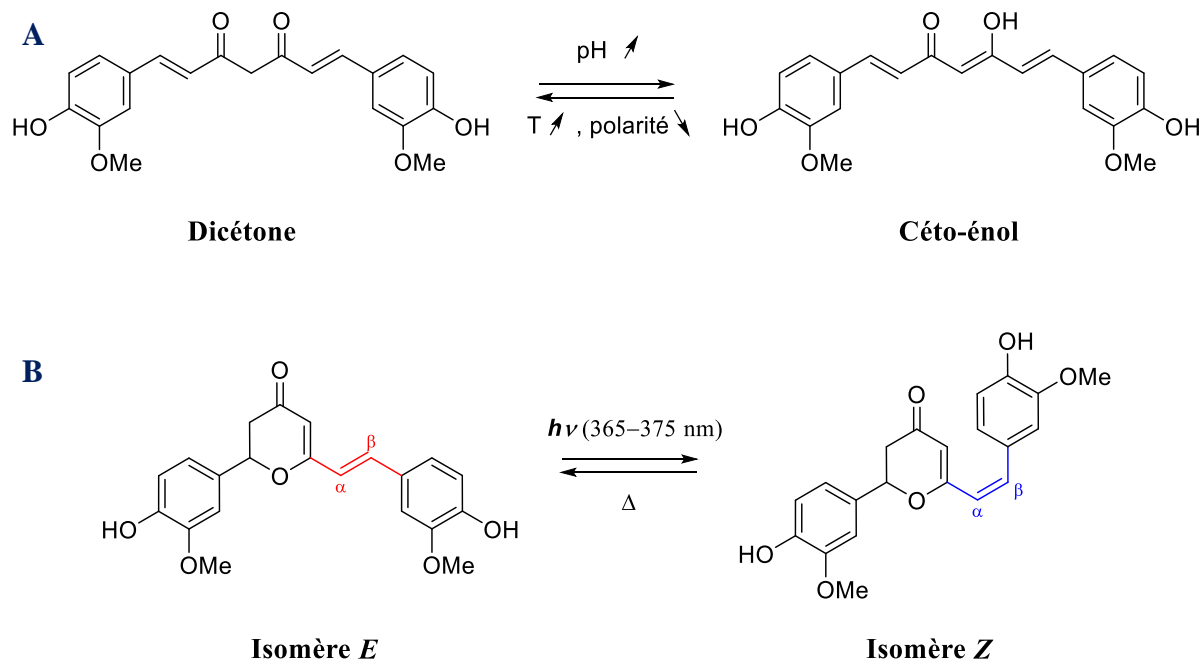


Schéma III. 1. Tautomérisation dicéto/céto-énol de la curcumine (A) et photoisomérisation réversible *E/Z* de la cyclocurcumine : isomérisation directe *E*→*Z* sous irradiation à 365 nm et isomérisation retour *Z*→*E* thermique dans l'obscurité (B)

Diverses études ont démontré la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ de la cyclocurcumine sous une irradiation à 365-375 nm (Schéma III. 1-B).^{357,359} Lors de cette réaction, une diminution de la bande d'absorption maximale est observée par analyses UV-Vis (Figure III. 2-A). La formation de l'isomère Z est justifiée par l'apparition de signaux en HPLC (Figure III. 2-B) et RMN. Après l'obtention de l'état photostationnaire (EPS), le taux de conversion de E en Z a été estimé à 44%.³⁵⁹ L'isomérisation retour $Z \rightarrow E$ est observée lorsque la solution est placée dans l'obscurité et éventuellement chauffée (Schéma III. 1). Alors que l'élévation de température induit l'augmentation de la cinétique de la réaction de photoisomérisation retour, elle provoque également la dégradation de la cyclocurcumine en curcumine.

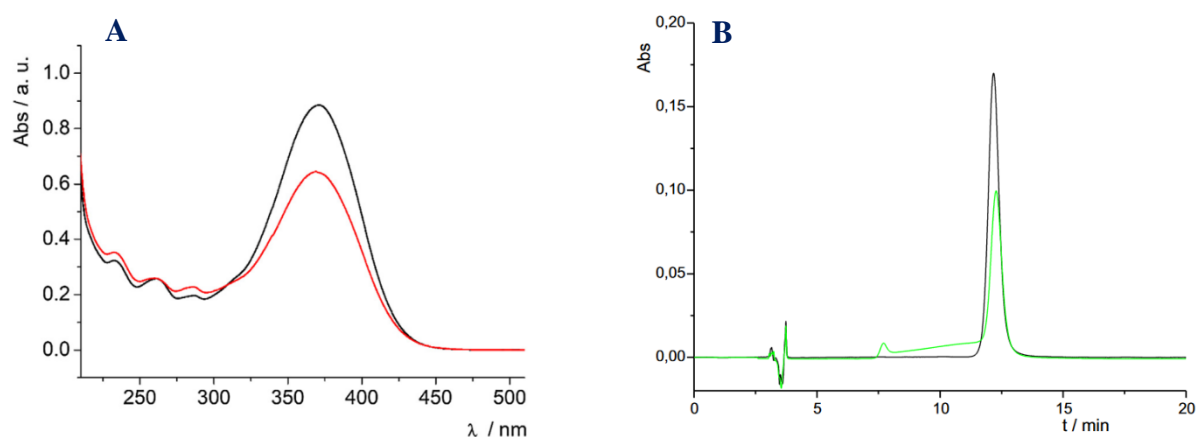


Figure III. 2. Spectres UV-Vis (A) et chromatographes HPLC (B) d'une solution de cyclocurcumine dans l'éthanol avant (noir) et après (rouge et vert) irradiation à 365 nm, d'après Angelini et al.³⁵⁹

Enfin, des études théoriques ont permis de déterminer certains paramètres structuraux de chaque isomère. Alors que le composé E présente une structure relativement plane avec un angle dièdre estimé à 180° , la forme Z est beaucoup plus torsadée et l'angle dièdre n'est que de 7° (Schéma III. 2).

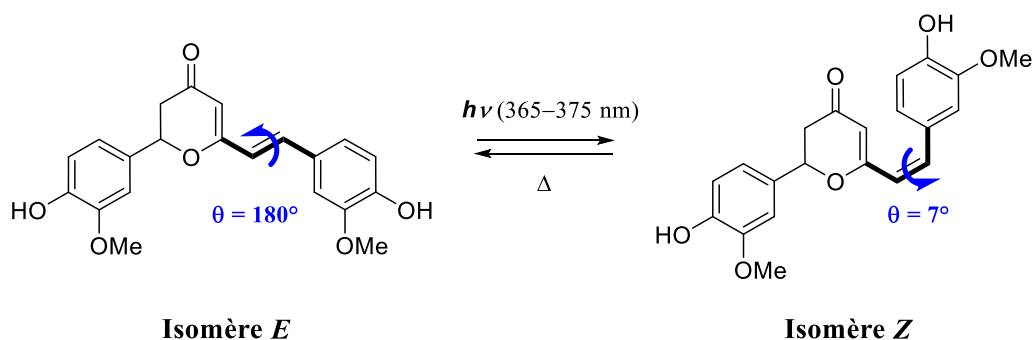


Schéma III. 2. Évolution de l'angle dièdre en fonction de l'isomère de la cyclocurcumine

I.2. Objectifs

Les objectifs de ce chapitre sont multiples. Tout d'abord, les propriétés optiques des molécules synthétisées seront caractérisées afin de déterminer l'impact de l'ajout de la double liaison au sein du noyau pyrone. L'efficacité des réactions de photoisomérisation sera évaluée au travers d'études RMN et UV. Alors que les premières permettront d'évaluer le ratio *E/Z* à l'état initial et à l'état photostationnaire, les secondes apporteront des informations sur les cinétiques photoinduites et/ou thermiques ainsi que sur la résistance à la fatigue. Ces mesures permettront de déterminer les paramètres optiques caractéristiques des isomères *Z* et les rendements quantiques de photoisomérisation. D'autres phénomènes photoinduits pourront également être caractérisés en cas d'absence de photoisomérisation. Enfin, l'ensemble de ces résultats sera comparé à ceux de la cyclocurcumine, présentés ci-dessus.

II. Propriétés optiques des composés Kéto et Malo

II.1. Simulation des spectres d'absorption et d'émission de l'analogue 1

La simulation des spectres d'absorption et d'émission des composés synthétisés a été réalisée par A. Monari et son équipe, selon la méthode décrite dans la partie expérimentale.

Dans le cas du composé **1** dans le vide, une absorption maximale est observée à environ 310 nm, alors que le spectre d'émission présente une bande à 375 nm (Figure III. 3-A). L'importante asymétrie de la bande d'absorption due au couplage vibronique et la bande d'émission large sans épaulement sont également à noter. Une forte similitude est observée entre les spectres d'absorption et d'émission théoriques et expérimentaux. La comparaison sera présentée dans la section suivante.

A la suite de la simulation des spectres d'absorption et d'émission en phase gazeuse, le solvatochromisme a été étudié en incluant les effets du solvant de manière implicite *via* un milieu diélectrique (Figure III. 3-B). Un léger décalage bathochrome de l'absorption maximale a été observé lorsque la polarité du solvant augmente. De plus, le spectre d'absorption de la molécule dans le chloroforme présente un épaulement notable à 345 nm, longueur d'onde supérieure à celle permettant d'obtenir l'absorbance maximale. Ce phénomène peut être engendré par un mélange des états les plus bas ($n-\pi^*$) et ($\pi-\pi^*$), tous deux dépendant fortement de la géométrie spécifique de la molécule.

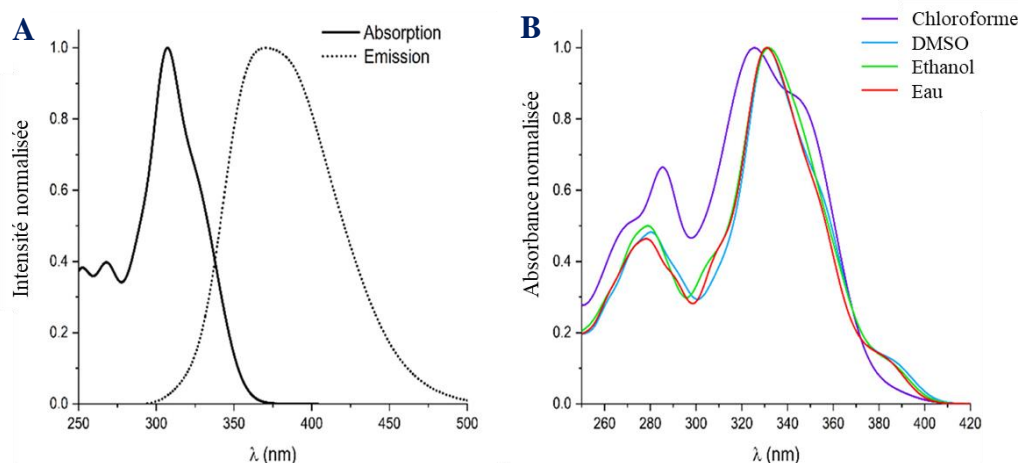


Figure III. 3. Spectre d'absorption et d'émission de l'analogue **1** en phase gazeuse (A) et spectre d'absorption de l'analogue **1** dans différents solvants (B)

Une seconde analyse portée sur la nature des états excités en considérant les orbitales naturelles de transition (*natural transition orbitals*, NTO) a été réalisée en phase gazeuse. Trois transitions principales ont été identifiées mais seulement deux s'avèrent jouer un rôle dans la photoisomérisation de la molécule. Alors que l'état de nature $n-\pi^*$ le plus bas présente une énergie de 3,96 eV et une force d'oscillateur inférieure à 0,02 ua, celles de l'état $\pi-\pi^*$ le plus bas s'avèrent être légèrement modifiées (3,89 eV pour une force de 1,037 ua) (Figure III. 4). Ce dernier correspond à un état centré sur la double liaison isomérisable. Enfin, une troisième contribution de nature $\pi-\pi^*$, impliquant la pyrone C=C couplée au chromophore principal en raison de la conjugaison étendue, a été envisagée. Toutefois, cette transition apparaît comme plus énergétique que la première le long de l'ensemble de la coordonnée de torsion de la double liaison. Ceci permet de négliger sa participation dans le processus de photoisomérisation.

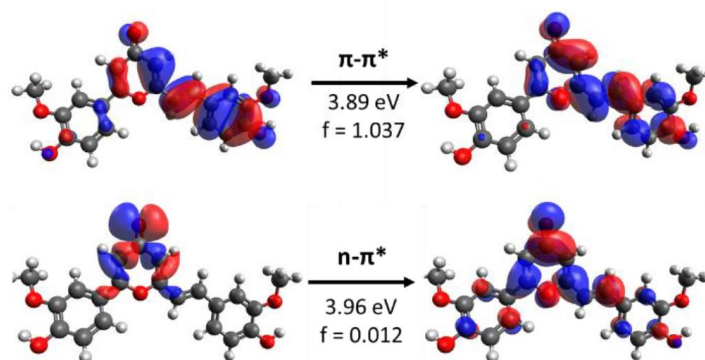


Figure III. 4. Orbitales naturelles de transitions des deux premiers états excités du composé **1** en phase gazeuse

Les spectres d'absorption et d'émission des différents composés Kéto et Malo ont également été déterminés expérimentalement, comparés aux résultats théoriques et sont présentés dans la partie II.2.

II.2. Spectres d'absorption et d'émission expérimentaux

Les propriétés photochromiques de l'ensemble des composés Kéto et Malo ont été étudiées dans des solvants protiques et aprotiques de polarités variées. Les spectres d'absorption et d'émission à l'état fondamental sont présentés dans les figures III. 5 et III. 6, et correspondent principalement à l'isomère *E*, comme le montrent les analyses RMN présentées dans la partie III.2. Sur les graphiques ci-dessous, seuls les spectres d'absorption et d'émission dans cinq solvants (chloroforme, acétonitrile, DMSO, éthanol et eau) sont représentés pour plus de lisibilité. Les spectres des composés **1**, **39-43** et **55-56**, dans l'ensemble des solvants, sont similaires. Ils présentent trois bandes d'absorption larges centrées sur les longueurs d'onde suivantes : 280-290, 310-325 et 355-375 nm (Figures III. 5-A à C et Annexe 1).

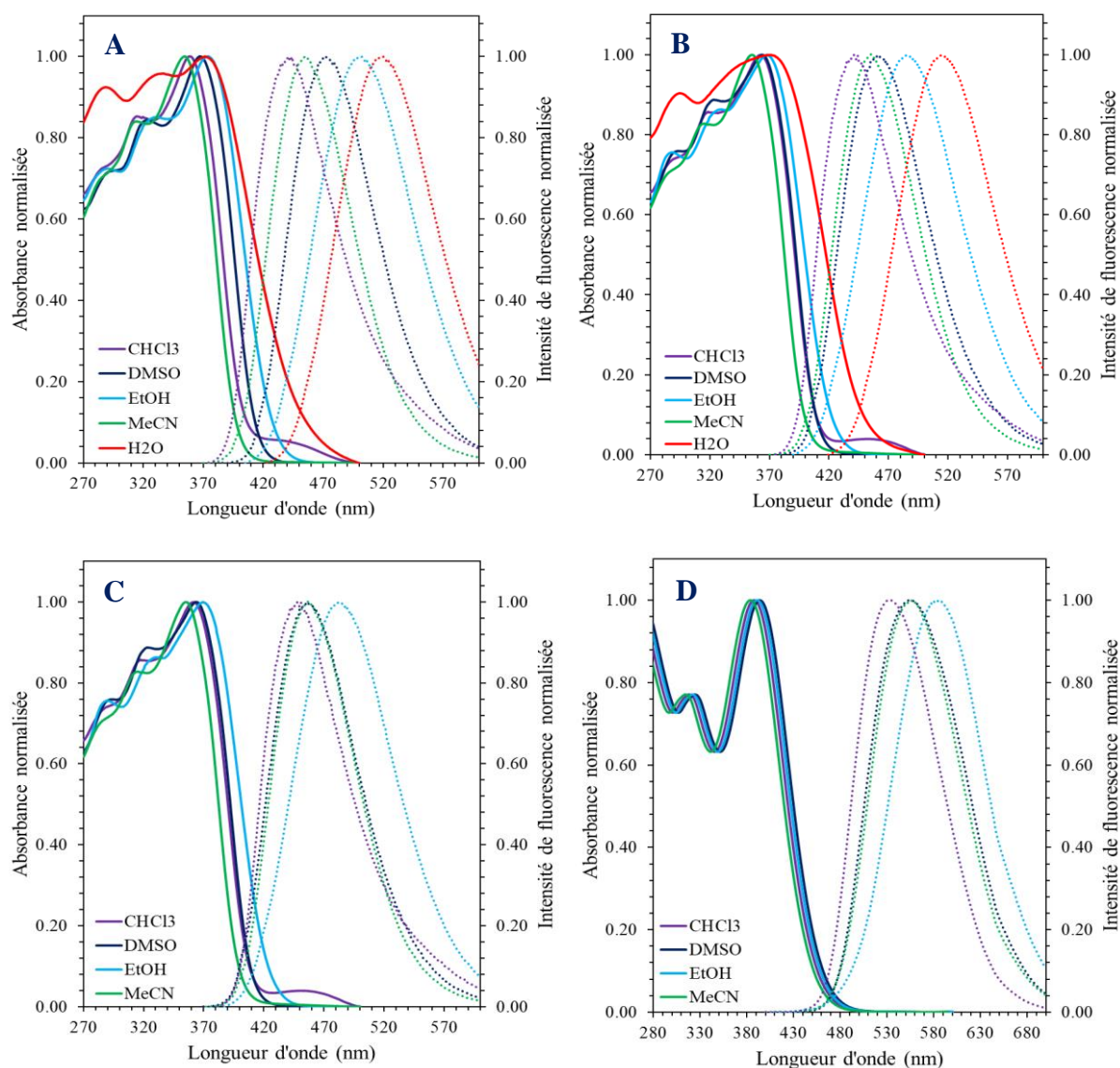


Figure III. 5. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Kéto **1** (A), **40** (B), **41** (C) et **44** (D) dans différents solvants

Chacune de ces bandes représente une partie bien spécifique de la structure des molécules (Figure III. 6). En effet, les bandes d'absorption d'énergie la plus élevée et la plus basse sont attribuées à la transition $\pi-\pi^*$ de la fraction phényl-pyrone ($D_1-\pi-A$) et de la fraction styryl-pyrone ($A-\pi-D_2$), respectivement. La bande d'absorption d'énergie intermédiaire est, quant à elle, attribuée à la transition $n-\pi^*$. Enfin, les valeurs liées à la fraction styryl-pyrone sont similaires à celles rapportées pour la cyclocurcumine, avec une bande d'absorption principale à environ 370 nm et un épaulement à environ 330 nm.⁴³⁰ En effet, l'ajout de la double liaison dans le cycle γ -pyrone n'induit aucune extension du système π sur la fraction styryl-pyrone ($A-\pi-D_2$) mais plutôt une extension de la planéité d'une extrémité à l'autre de la molécule.

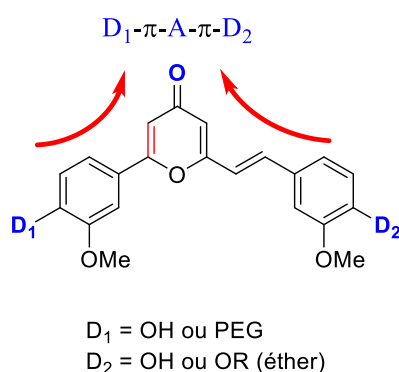


Figure III. 6. Représentation des structures $D_1-\pi-A-\pi-D_2$ des composés Kéto **1**, **39-43** et **55-56**

Un déplacement bathochrome de ces bandes est observé pour le composé **44** portant un groupement donneur diméthylamine (310-320 et 380-395 nm, Figure III. 5-D). Ce déplacement peut être expliqué par le caractère donneur plus prononcé de l'amine par rapport aux fonctions hydroxyle ou éther. Ces résultats sont également observés pour les composés Malo **49-52** et **57-58**, en raison de la permutation du groupement attracteur oxo par un groupement malonitrile, ce qui induit une élongation de la conjugaison au sein de la molécule. Les bandes d'absorption se retrouvent donc centrées aux alentours de 290 et 410-440 nm dans l'ensemble des solvants (Figure III. 7 et Annexe 2).

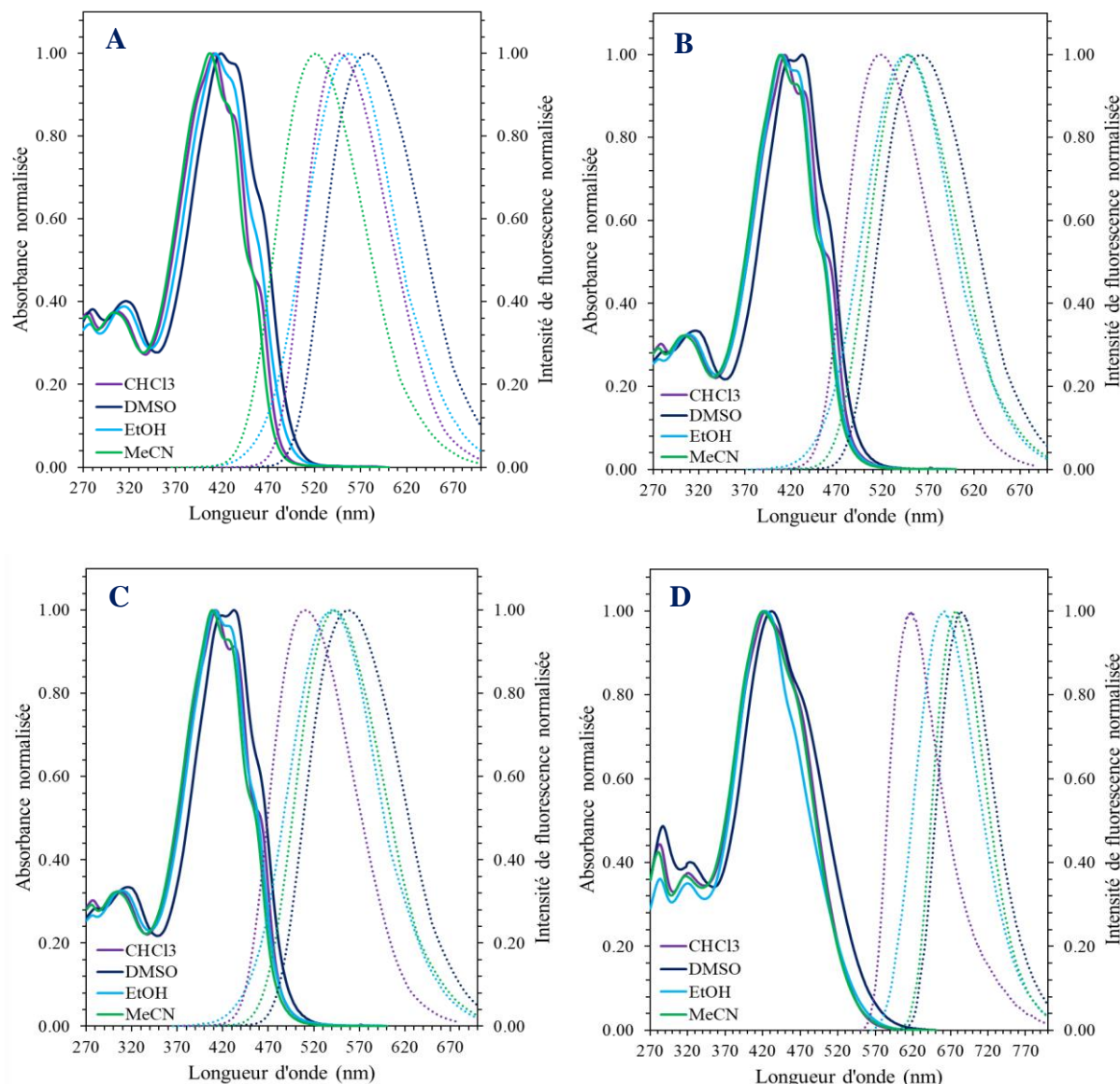


Figure III. 7. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Malo **49** (A), **50** (B), **51** (C) et **52** (D) dans différents solvants

Un solvatochromisme globalement positif, c'est-à-dire un déplacement bathochrome des bandes d'absorption en fonction de la polarité croissante des solvants utilisés, est observé pour l'ensemble des molécules. Ceci est dû à une stabilisation plus importante de l'état excité ($\pi-\pi^*$) en raison de son moment dipolaire plus élevé.

Les spectres de fluorescence sont obtenus sous excitation à la longueur d'onde d'absorption maximale (Figures III. 5 et III. 7). Quel que soit le solvant, un large spectre de fluorescence, dont la longueur d'onde d'émission maximale est d'autant plus déplacée vers le rouge que la polarité du solvant augmente, est observé. Cela indique que le moment dipolaire des composés à l'état excité est nettement plus grand que celui à l'état fondamental, ce qui est en accord avec les diagrammes de Lippert-Mataga (Figure III. 8).

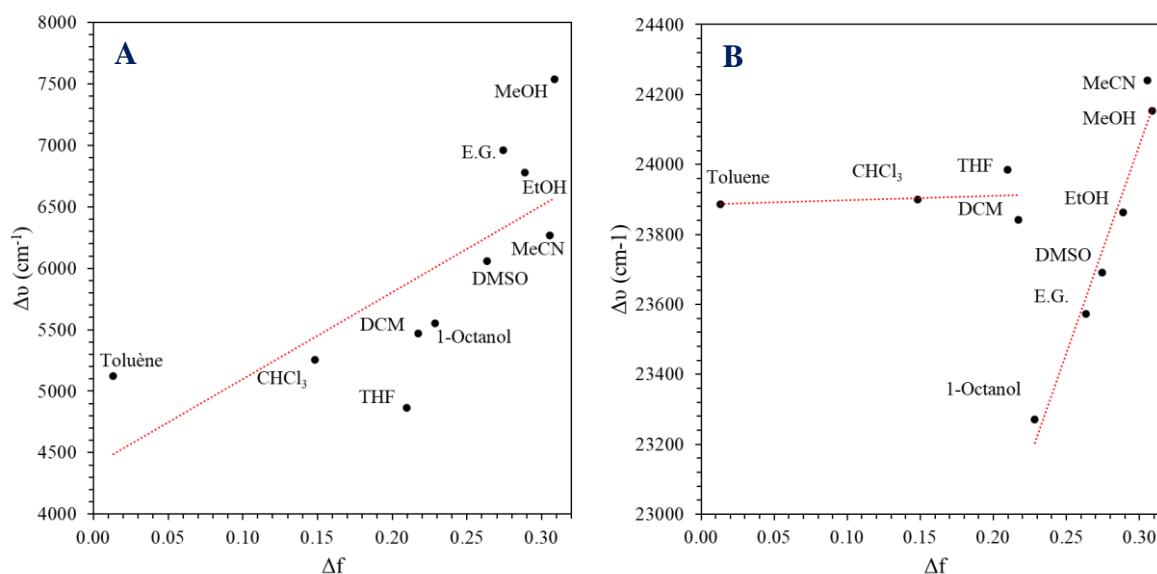


Figure III. 8. Diagrammes de Lippert-Mataga des composés 1 (A) et 44 (B)

En effet, ces derniers représentent le déplacement de Stokes en fonction du facteur de polarisabilité du solvant, Δf , et de la différence de moment dipolaire des composés entre leur état fondamental et leur état excité (Équation 1).

$$\Delta\nu_{Stokes} = \nu_{abs} - \nu_{em} = \frac{2(\mu_e - \mu_f)^2}{hca^3} \Delta f + constante \quad (\text{Équation 1})$$

Dans cette équation, ν_{abs} et ν_{em} sont les nombres d'onde aux absorptions et émissions maximales, μ_e et μ_f sont les moments dipolaires de la molécule à l'état fondamental et à l'état excité, h est la constante de Planck et c est la célérité de la lumière. Enfin, a est le rayon de la cavité d'Onsager, c'est-à-dire la cavité dans laquelle la molécule réside, puisque dans ce modèle, le fluorophore est assimilé à une sphère de rayon a . De plus, Δf tient compte de la permittivité diélectrique (ϵ) et de l'indice de réfraction (n) du solvant (Équation 2) :

$$\Delta f = \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (\text{Équation 2})$$

Ainsi, le tracé de $\Delta\nu_{Stokes}$ en fonction de Δf doit aboutir à une droite dont la pente p a pour expression (Équation 3) :

$$p = \frac{2(\mu_e - \mu_f)^2}{hca^3} \quad (\text{Équation 3})$$

Après avoir calculé les valeurs théoriques de μ_f et résolu cette dernière équation, les valeurs expérimentales de μ_e sont obtenues (Tableau III. 1). Dans chaque cas et comme attendu, μ_e est

supérieur à μ_f expliquant, par la même occasion, le déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'émission en fonction de la polarité du solvant. Par exemple, l'analogue pyrone **1** présente des moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité de 2,06 D et 11,10 D, respectivement (Tableau III. 1, Entrée 1). La même tendance est observée pour les molécules **40**, **49**, **50** et **52**, ce qui permet de faire l'hypothèse que cette différence de moments dipolaires est observée pour tous les composés portant des groupements donneurs hydroxyle et éther (Tableau III. 1, Entrées 2 et 4-6). Seul le composé **44** ne présente pas un comportement homogène dans l'ensemble des solvants (Tableau III. 1, Entrée 3). En effet, contrairement au composé **1** (Figure III. 8-A), le tracé du digramme de Lippert-Mataga dévie de la linéarité et deux pentes différentes sont obtenues en fonction de la polarité des solvants (325 cm^{-1} et 11913 cm^{-1} pour les solvants apolaires et polaires, respectivement, Figure III. 8-B). Ceci pourrait être expliqué par la présence d'interactions spécifiques avec les solvants polaires comme des liaisons hydrogènes.⁴³¹

Tableau III. 1. Moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité des composés Kéto (**1**, **40** et **44**) et Malo (**49**, **50** et **52**)

Entrée	Composé	p (cm^{-1})	a (Å)	$\mu_e - \mu_f$ (D)	μ_f (D)	μ_e (D)
1	1	7064	4,88	9,04	2,06	11,10
2	40	8938	5,21	11,21	5,21	16,42
3*	44	325/11913	5,06	2,05/12,39	11,73	13,78/24,12
4	49	4279	5,09	7,50	8,74	16,24
5	50	7095	5,41	10,57	10,44	21,01
6	52	6437	5,25	6,96	12,93	19,89

* Présence de deux valeurs pour p, $\mu_e - \mu_f$, μ_f et μ_e car dépendant de la polarité du solvant : apolaire/polaire.

L'ensemble des données physicochimiques dans les cinq solvants étudiés est présenté dans le Tableau III. 2. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission maximales (λ_{abs} et λ_{em} , respectivement) sont données en nm. Les coefficients d'extinction molaires ϵ , en $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, sont indiqués entre parenthèses, tout comme les rendements quantiques de fluorescence Φ_F . Les données des molécules non répertoriées ici sont présentées en annexe (Annexes 3 à 5), de même que les valeurs obtenues dans les autres solvants organiques utilisés : toluène, dichlorométhane, THF, méthanol, 1-octanol et éthylène glycol.

Tableau III. 2. Propriétés optiques des composés Kéto (**1**, **40**, **41** et **44**) et Malo (**49-52**)

Entrée	Composé	Propriétés	Solvants			
			<i>CHCl₃</i>	<i>MeCN</i>	<i>DMSO</i>	<i>EtOH</i>
1	1	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	358 (27)	354 (31,7)	367 (27,9)	374 (27,2)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	441 (0,02)	455 (0,01)	472 (0,02)	501 (0,02)
2	40	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	363 (34,6)	356 (31,2)	364 (31)	368 (29,5)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	451 (0,02)	457 (0,01)	459 (0,01)	485 (0,01)
3	41	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	362 (35,3)	356 (32,2)	364 (31)	370 (27,5)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{f}})$	448 (0,02)	457 (0,01)	456 (0,01)	483 (0,01)
4	44	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	388 (29)	384 (29)	394 (28,3)	391 (25,9)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	534 (0,09)	555 (0,08)	553 (0,11)	584 (0,09)
5	49	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	411 (55,1)	407 (53,4)	430 (54,9)	413 (52,2)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	548 (0,01)	521 (0,02)	575 (0,01)	557 (0,01)
6	50	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (51,1)	408 (49,9)	417 (51,3)	410 (50,7)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	519 (0,01)	548 (0,03)	560 (0,02)	546 (0,01)
7	51	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	412 (47,3)	408 (46,1)	416 (46,4)	411 (47)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	512 (0,01)	543 (0,02)	556 (0,01)	540 (0,01)
8	52	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	424 (58,6)	420 (57,7)	432 (58,9)	423 (57,2)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_{\text{F}})$	617 (0,11)	677 (0,04)	684 (0,08)	661 (0,06)

Outre le déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission en fonction de l'augmentation du caractère donneur ou attracteur des substituants (Tableau III. 2), il est important de remarquer la relative constance des coefficients d'extinction molaire des composés issus d'une même famille. En effet, l'ensemble de ces valeurs est compris entre 27000 et 35000 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour les composés Kéto (Tableau III. 2, Entrées 1 à 4) et entre 47000 et 55000 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour les composés Malo (Tableau III. 2, Entrées 5 à 8). A cause de la forte hydrophobicité des composés ci-dessus, seuls deux d'entre eux (composés **1** et **40**) ont été étudiés dans l'eau. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission maximales sont de l'ordre de 370 et 510 nm, respectivement. Toutefois, malgré une étape de sonication et l'utilisation de 1% volumique de DMSO dans la solution, les composés étudiés ne sont pas totalement solubilisés. C'est pourquoi les coefficients d'extinction molaire, d'une valeur de 14600 et 16000 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectivement, sont certainement sous-estimés.

Enfin, les rendements quantiques de fluorescence de l'ensemble des composés porteurs d'un groupement donneur hydroxyle ou éther sont inférieurs à 0,03 (Tableau III. 2, Entrées 1 à 3 et 5 à 7). Ces valeurs sont beaucoup plus faibles que celles de la cyclocurcumine, qui a un

rendement quantique de fluorescence de 0,09 dans le chloroforme et de 0,03 dans l'acétonitrile. De plus, tout comme les coefficients d'extinction molaire des deux composés étudiés dans l'eau, un certain recul doit être pris par rapport à leur rendement quantique de fluorescence, tous deux inférieurs à 0,01. Une élévation de ces valeurs dans les solvants organiques (jusqu'à 0,11) est observée pour les composés portant un groupement donneur diméthylamine (composés **44** et **52**), ce qui est cohérent avec l'augmentation du caractère donneur (Tableau III. 2, Entrées 4 et 8). Toutefois, elles restent bien inférieures à celles de molécules présentant des structures similaires, comme le 4-dicyanométhylène-2-méthyl-6-(*p*-diméthylamino-styryl)-4*H*-pyran (DCM). Ce fluorophore, très utilisé dans de nombreux domaines d'application comme la chimie et la biologie, présente des rendements quantiques de fluorescence d'une valeur de 0,08 et 0,80 dans le toluène et le DMSO, respectivement.⁴³²

La diminution de la fluorescence des composés ci-dessus, par rapport à la cyclocurcumine ou autres dérivés dont la structure se rapproche de celle des composés étudiés, peut être induite par l'augmentation des processus de désexcitation non radiative, tels que l'isomérisation de la double liaison styryl. Ce processus est d'autant plus favorisé que la conversion interne de la molécule est faible. Pour approfondir cette hypothèse, la photoisomérisation est caractérisée à l'aide d'expériences combinées d'absorption en régime permanent et de RMN, puis présentée dans la partie suivante.

III. Réponses photoinduites des composés Kéto

La photoisomérisation des composés Kéto est un processus réversible durant lequel l'isomérisation directe $E \rightarrow Z$ est induite par une irradiation à une longueur d'onde proche de celle de l'absorption maximale. Lors de ces études, une longueur d'onde de 375 nm est utilisée (Schéma III. 3). L'isomérisation retour, ou *switch back*, définie quant à elle, la transformation de l'isomère *Z* en isomère *E*. Cette réaction peut être réalisée par voie photonique (300 nm) ou par voie thermique, dans l'obscurité. Afin d'évaluer l'efficacité de ces réactions au travers des différents paramètres présentés dans le chapitre 1, une étude théorique de celle-ci, des mesures UV/Vis résolues dans le temps permettant le suivi de l'intensité de la bande à 375 nm, ainsi que des analyses RMN permettant, par exemple, la détermination du ratio E/Z ont été réalisées.

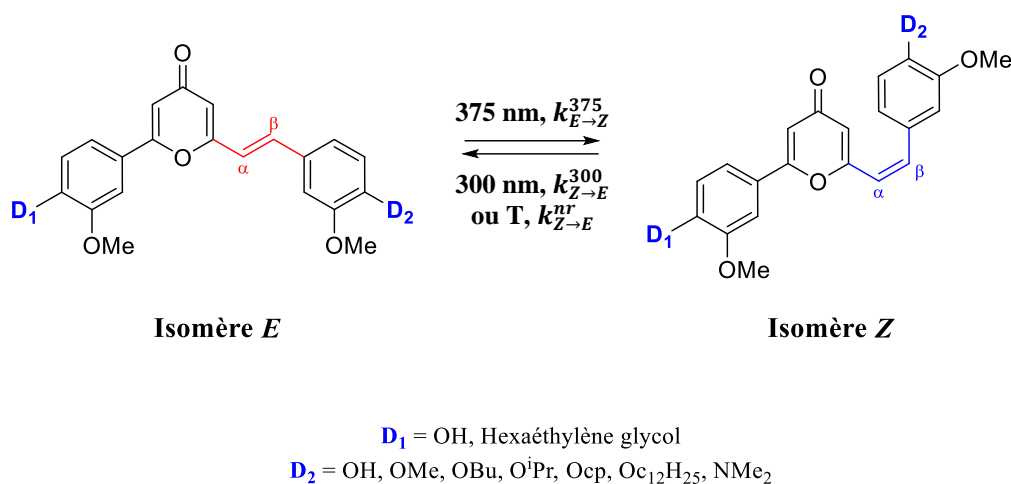


Schéma III. 3. Photoisomérisation réversible *E/Z* des composé Kéto : isomérisation directe *E*→*Z* sous irradiation à 375 nm et isomérisation retour *Z*→*E* sous irradiation à 300 nm ou thermique dans l'obscurité

III.1. Étude théorique de la photoisomérisation de l'analogue 1

Afin d'anticiper les résultats expérimentaux de photoisomérisation des composés Kéto, la topologie des surfaces d'énergie potentielle (SEP) autour de l'angle de torsion, formé par les deux groupements portés par la double liaison C=C, a été étudiée en phase gazeuse et dans différents solvants. Pour ce faire, une modélisation moléculaire a été utilisée afin de rationaliser les processus d'absorption et de relaxation énergétique ultérieure. Ces derniers conduisent à l'identification des caractéristiques critiques le long des SEP et aux propriétés photochimiques globales.

Le processus d'isomérisation a été suivi le long des états $n-\pi^*$ et $\pi-\pi^*$ les plus bas et les plus représentatifs de la molécule, pouvant être facilement peuplés par absorption de photons. Quel que soit le milieu, il apparaît que seule une barrière d'environ 0,1 eV limite la relaxation le long de l'état $\pi-\pi^*$. Par conséquent, cette voie de désexcitation conduit presque parfaitement à l'intersection conique, région de croisement entre l'état excité et l'état fondamental où l'angle de torsion a été évalué à 140° , puis à l'isomérisation. De plus, ce processus semble cohérent avec un processus rapide se produisant à l'échelle de temps des picosecondes. A l'inverse, l'état $n-\pi^*$ semble plus déstabilisé que celui de la CC. Ce phénomène est très encourageant car il favorise la population de l'état $\pi-\pi^*$, caractérisé par une isomérisation plus facile.

Contrairement à la CC, la polarité des solvants ne semble pas avoir d'impact sur la photoisomérisation des composés Kéto puisque la population de l'état $\pi-\pi^*$ s'effectue toujours de manière très favorable. De ce fait, la photoisomérisation semble être favorisée à défaut de la désexcitation par émission de fluorescence.

Aux vues des résultats précédents de rendements quantiques de fluorescence, les réactions de photoisomérisation des composés Kéto dans leur ensemble devraient montrer une efficacité très élevée. Afin de valider cette hypothèse, la photoisomérisation des composés Kéto est étudiée.

III.2. Ratio E/Z à l'état initial et aux états photostationnaires

Afin de quantifier la conversion des réactions de photoisomérisation et de déterminer le ratio E/Z à chaque instant, des analyses RMN sont réalisées à l'état initial (EI), avant irradiation, et à l'état photostationnaire (EPS), après irradiation. Comme le taux de conversion peut être dépendant de la polarité et de la viscosité du solvant, les analyses sont effectuées dans quatre solvants deutérés différents : chloroforme- d , acétonitrile- d_3 , DMSO- d_6 et éthanol- d_6 . La détermination du ratio E/Z est permise grâce à l'intégration de certains signaux RMN, comme les signaux éthyléniques, facilement identifiables par les différentes constantes de couplages de chaque isomère ($J_{H,H} = 12-18$ Hz pour l'isomère E et $J_{H,H} = 0-12$ Hz pour l'isomère Z). De manière générale, l'intensité des pics du fragment styryl E diminue sous irradiation à 375 nm alors qu'elle augmente sous excitation à 300 nm. Toutefois, leur intégration n'est pas idéale compte tenu des recouvrements avec d'autres signaux de la molécule. En revanche, les protons appartenant aux deux groupes méthoxy sont parfaitement résolus, facilement intégrables et ne présentent aucune superposition possible puisqu'environ 0,3 ppm séparent les pics de l'isomères E et ceux de l'isomère Z .

Le premier composé analysé est l'analogue pyrone **1** de la cyclocurcumine. Seuls les spectres RMN dans le DMSO- d_6 et l'éthanol- d_6 sont présentés car la molécule n'est pas soluble à forte concentration dans les deux autres solvants (Figure III. 9). A titre d'exemple, dans le DMSO- d_6 , les protons éthyléniques de l'isomère E sont situés à 7,52 (H_β^E) et 7,01 ppm (H_α^E), alors que ceux de l'isomère Z sont assignés à 6,94 (H_β^Z) et 6,32 (H_α^Z) ppm. Les signaux des groupes méthoxy sont, quant à eux, localisés à 3,94 et 3,89 ppm pour l'isomère E et à 3,62 et 3,56 ppm pour l'isomère Z . Après intégration de ces signaux à l'état fondamental et à l'état photostationnaire, il apparaît que les rapports E/Z de la molécule **1** évoluent de 100/0 à 47/53 dans le DMSO- d_6 et de 92/8 à 25/75 dans l'éthanol- d_6 . De plus, il est intéressant de noter que la photoisomérisation retour $Z \rightarrow E$ sous irradiation à 300 nm n'est pas totale puisque le ratio E/Z obtenu dans les deux solvants n'est que de 64/36. Dans les deux cas, la photoconversion non totale peut être expliquée par une superposition des spectres d'absorption de l'isomère E et de l'isomère Z à 300 et 375 nm. Avec des taux de conversion compris entre 50 et 70%,

contrairement aux 40% de la cyclocurcumine, les réactions de photoisomérisation de l'analogue pyrone **1** semblent être plus efficaces que celles de la molécule de référence. Toutefois, plusieurs autres critères, tels que le rendement quantique de photoisomérisation, la cinétique thermique et la résistance à la fatigue restent à étudier.

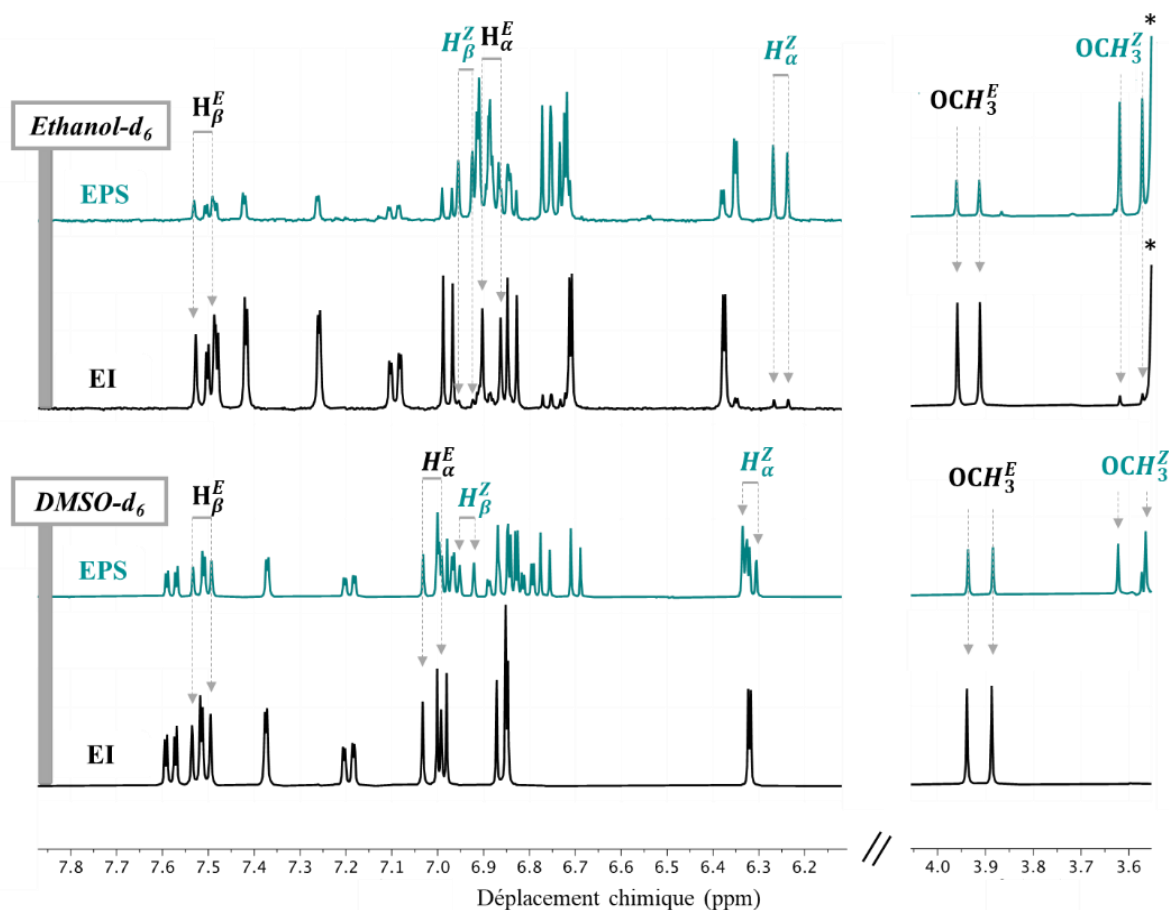


Figure III. 9. Zooms des spectres RMN ¹H du composé **1** dans l'éthanol-*d*₆ et le DMSO-*d*₆ à l'état initial (EI, ligne noire) et à l'état photostationnaire après irradiation à 375 nm (EPS, ligne bleue)

Les analyses RMN des autres composés Kéto ont permis d'étudier l'impact du caractère donneur et de l'encombrement stérique des groupements électrodonneurs sur les taux de conversion des réactions de photoisomérisation.

A l'état initial, le ratio *E/Z* est indépendant de la nature du solvant et du groupement donneur de la molécule puisque tous les composés sont présents à plus de 95% sous forme *E* (Tableau III. 3 et Annexe 6).

Après irradiation à 375 nm, il apparaît que la longueur de la chaîne alkyle n'impacte en rien le taux de conversion. Toutefois, ce dernier semble très dépendant du caractère donneur et de la nature du solvant. En effet, pour un solvant donné, les composés Kéto portant des

CHAPITRE 3. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OPTIQUES ET DES RÉPONSES PHOTOINDUITES EN MILIEU LIBRE D'ANALOGUES BIOMIMÉTIQUES DE LA CYCLOCURCUMINE

groupements donneurs hydroxyles (**1**) ou éthers (**40-41**) présentent des taux de conversion similaires (80% de conversion dans le chloroforme-*d* et l'acétonitrile-*d*₃, 50% dans le DMSO-*d*₆) (Tableau III. 3, Entrées 1 à 3 et Figure III. 10-A). Une diminution significative de l'efficacité de photoisomérisation est observée dans le cas de l'éthanol-*d*₆, en fonction de l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée du groupement donneur et, par conséquent, de l'hydrophobicité de la molécule. En effet, alors que le taux de conversion du composé **1** est de plus de 70%, ceux de **40** et **41** ne sont que de 65% et 50%, respectivement (Tableau III. 3, Entrées 1 à 3). Ceci peut être expliqué par la solubilisation limitée des composés et leurs éventuelles auto-agrégations.

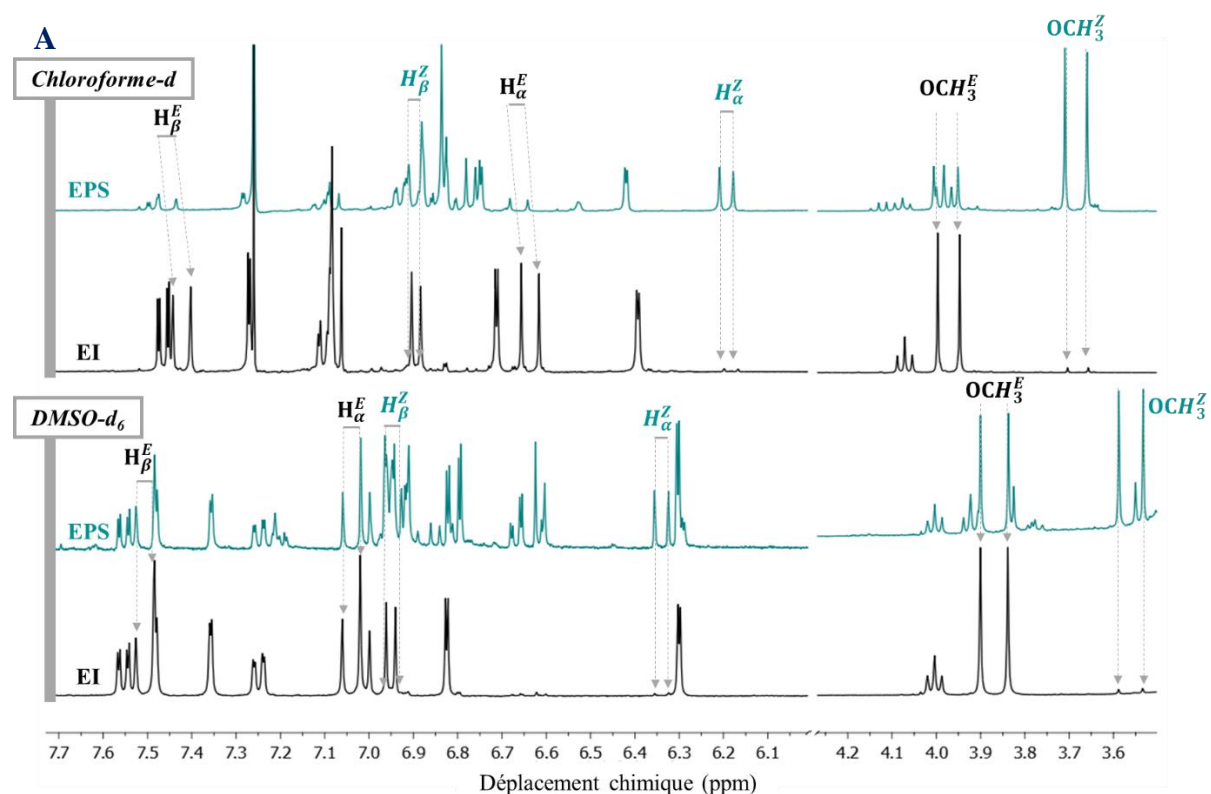
Tableau III. 3. Ratios *E/Z* des composés **1**, **40-41**, **44** et **55-56** dans différents solvants à l'état initial (EI) et après irradiation à 375 nm (EPS1) et à 300 nm (EPS2)

Entrée	Composé	Solvant	<i>E/Z</i> (EI)	<i>E/Z</i> (EPS1)	<i>E/Z</i> (EPS2)
1	1	Chloroforme- <i>d</i>	n.d.	n.d.	n.d.
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	n.d.	n.d.	n.d.
		DMSO- <i>d</i> ₆	100/0	47/53	64/36
		Éthanol- <i>d</i> ₆	92/8	25/75	64/36
2	40	Chloroforme- <i>d</i>	98/2	25/75	70/30
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	97/3	16/84	47/53
		DMSO- <i>d</i> ₆	95/5	50/50	85/15
		Éthanol- <i>d</i> ₆	95/5	35/65	60/40
3	41	Chloroforme- <i>d</i>	98/2	20/80	54/46
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	97/3	20/80	60/40
		DMSO- <i>d</i> ₆	96/4	50/50	85/15
		Éthanol- <i>d</i> ₆	97/3	47/53	80/20
4	55	Chloroforme- <i>d</i>	93/7	20/80	50/50
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	93/7	18/82	47/53
		DMSO- <i>d</i> ₆	95/5	19/81	48/52
		Éthanol- <i>d</i> ₆	94/6	18/82	48/52
5	56	Chloroforme- <i>d</i>	94/6	23/77	52/48
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	93/7	26/74	49/51
		DMSO- <i>d</i> ₆	94/6	22/78	49/51
		Éthanol- <i>d</i> ₆	93/7	30/70	55/45
6	44	Chloroforme- <i>d</i>	96/4	25/75	Degrad.
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	97/3	47/53	85/15
		DMSO- <i>d</i> ₆	97/3	63/37	83/17
		Éthanol- <i>d</i> ₆	95/5	84/16	95/5

Pour pallier ces problèmes, l'ajout d'un bras PEG a été envisagé. Ce dernier semble améliorer la réaction de photoisomérisation directe puisque la conversion des composés amphiphiles est supérieure à celle de leurs analogues non amphiphiles (Tableau III. 3, Entrées 4 et 5). Alors que tous les composés sont convertis à hauteur de 75-80% dans le chloroforme-*d*

et l'acétonitrile- d_3 , une nette augmentation de la conversion des composés amphiphiles dans le DMSO- d_6 (81% vs 50%, pour 40 et 55 respectivement) est mise en évidence. Enfin, le groupement hexaéthylène glycol semble améliorer la solubilisation des composés dans l'éthanol- d_6 puisque les taux de conversion des composés 55 et 56 sont 20% supérieurs à ceux des composés 40 et 41. Toutefois, l'impact de la longueur de la chaîne carbonée sur le taux de conversion est de nouveau observé (82% et 70% d'isomère Z des composés 55 et 56 obtenus après irradiation à 375 nm).

Enfin, un composé portant un groupement donneur plus fort que l'hydroxyle ou l'éther a été étudié. Le composé 44, portant une fonction diméthylamine, présente des taux de conversion très dépendant de la nature du solvant (Tableau III. 3, Entrée 6). Alors que 75% d'isomère Z sont obtenus dans le chloroforme- d après irradiation à 375 nm, seulement 37% et 16% sont formés dans le DMSO- d_6 et l'éthanol- d_6 , respectivement (Figure III. 10-B). Le fort système donneur-accepteur au sein du composé 44 a probablement conduit à un état de transfert de charge intramoléculaire qui inhibe les autres réactions photoinduites.^{433,434} De plus, la diméthylamine est capable de créer des liaisons hydrogènes avec les protons labiles des solvants, limitant par conséquent l'apport du doublet non liant de l'amine dans le mécanisme de photoisomérisation, et donc la conversion de la réaction.



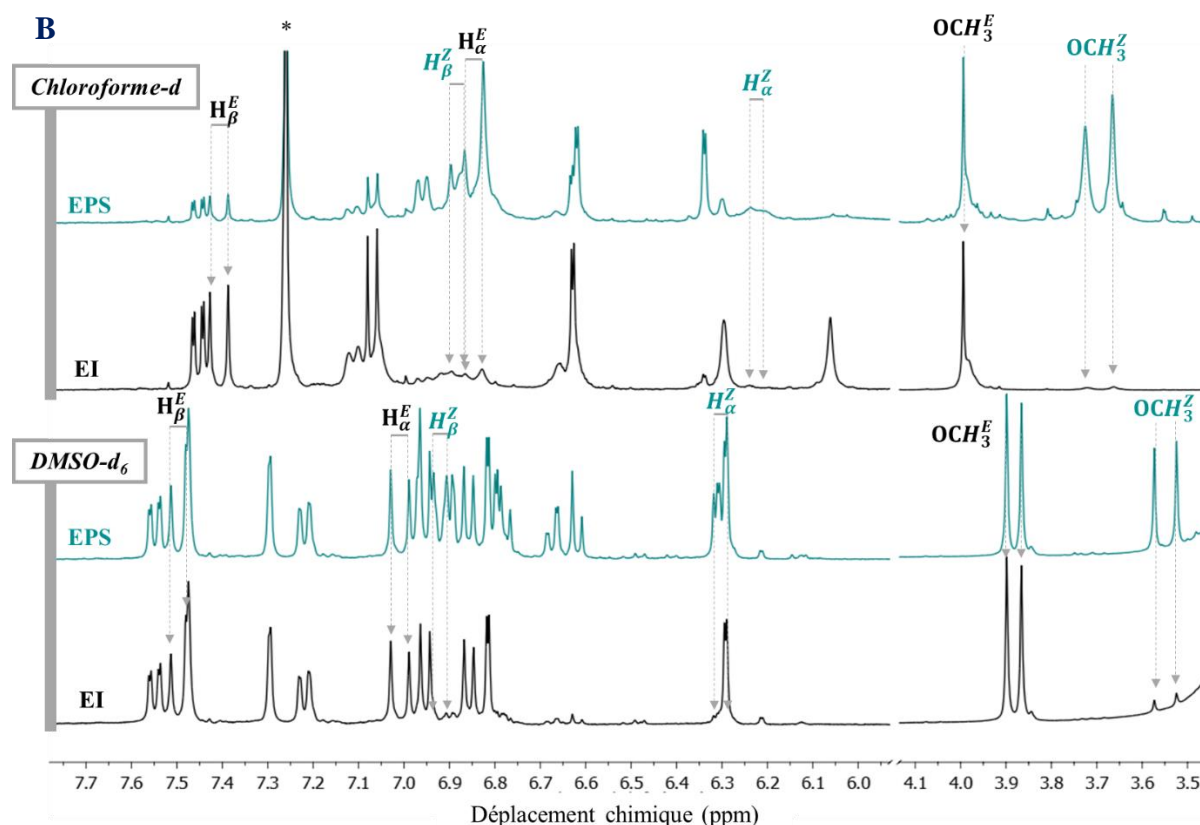


Figure III. 10. Zooms des spectres RMN ^1H des composés **40** (A) et **44** (B) dans le chloroforme- d et le DMSO- d_6 à l'état initial (EI, ligne noire) et à l'état photostationnaire après irradiation à 375 nm (EPS, ligne bleue)

La réaction de photoisomérisation retour, sous une irradiation à 300 nm, n'a pas permis de reformer en totalité l'isomère E de départ, et ce, pour l'ensemble des composés. Par exemple, le composé **40** n'est présent qu'à 70, 85 et 60% sous sa forme E dans le chloroforme- d , le DMSO- d_6 et l'éthanol- d_6 , respectivement (Tableau III. 3, Entrée 2). De même, les pourcentages de **41** ne s'élèvent qu'à 54, 85 et 80% dans les mêmes solvants (Tableau III. 3, Entrée 3).

L'ajout d'un bras PEG semble diminuer les ratios E/Z après irradiation à 300 nm. En effet, les deux composés amphiphiles **55** et **56** présentent un mélange 50/50 des deux isomères E et Z dans tous les solvants étudiés (Tableau III. 3, Entrées 4 et 5).

Enfin, il est intéressant de noter la dégradation complète du composé **44** dans le chloroforme- d (Tableau III. 3, Entrée 6). Ce résultat peut être expliqué par la dégradation du solvant sous irradiation à 300 nm en acide chlorhydrique.^{435,436} En effet, l'analyse par spectrométrie de masse du composé obtenu après irradiation, couplée à une analyse UV-Vis, a révélé l'addition d'une molécule de HCl sur la double liaison éthylénique du composé initial. Toutefois, l'isomère E est récupéré à plus de 85% dans les autres solvants lors de cette réaction. A cause des problèmes de dégradation rencontrés lors de la photoisomérisation retour, le

composé **44**, portant un groupement donneur amine, sera écarté et seuls les composés portant des groupements éthers seront utilisés pour les études de photoisomérisation en membranes modèles.

Des études de photoisomérisation thermique ont été réalisées afin d'étudier la résistance thermique des composés synthétisés. Les tubes RMN, précédemment irradiés à 375 nm et analysés, sont laissés dans l'appareil dans l'obscurité à différentes températures et des spectres RMN sont enregistrés de manière régulière pendant 24h. Alors que le composé **1** présente une isomérisation thermique notable dont la vitesse est dépendante de la température, les autres molécules ne montrent aucun signe d'évolution. Enfin, aucune dégradation thermique n'est observée malgré l'utilisation de températures très élevées (80°C) contrairement à la cyclocurcumine. Ces résultats sont approfondis et complétés à l'aide d'analyses UV-Vis permettant l'étude des cinétiques de photoisomérisation et thermiques.

III.3. Cinétiques de photoisomérisation et cinétiques thermiques

Les études de cinétique des réactions de photoisomérisation directe et retour ainsi que celles des cinétiques thermiques ont été réalisées à l'aide d'analyses UV-Vis. Les constantes de cinétiques des différentes réactions ont été déterminées dans les quatre mêmes solvants organiques que précédemment, à l'exception qu'ils ne sont pas deutérés. Les différents états photostationnaires sont atteints en quelques minutes d'irradiation malgré la très faible puissance de la LED utilisée comme source lumineuse. La figure III. 11 montre l'évolution temporelle générale du spectre d'absorption du composé **1** dans le chloroforme sous irradiation à 375 nm (Figure III. 11-A) et sous irradiation à 300 nm (Figure III. 11-B). Cette évolution est observée pour tous les composés Kéto dans l'ensemble des solvants. Lors de la photoisomérisation directe, la diminution de l'intensité de la bande à 375 nm diminue au cours du temps jusqu'à atteindre un état photostationnaire (EPS1). Ensuite, le mélange correspondant à l'EPS1 est irradié à 300 nm, provoquant ainsi l'augmentation de l'intensité de la bande à 375 nm jusqu'à atteindre un second état photostationnaire (EPS2).

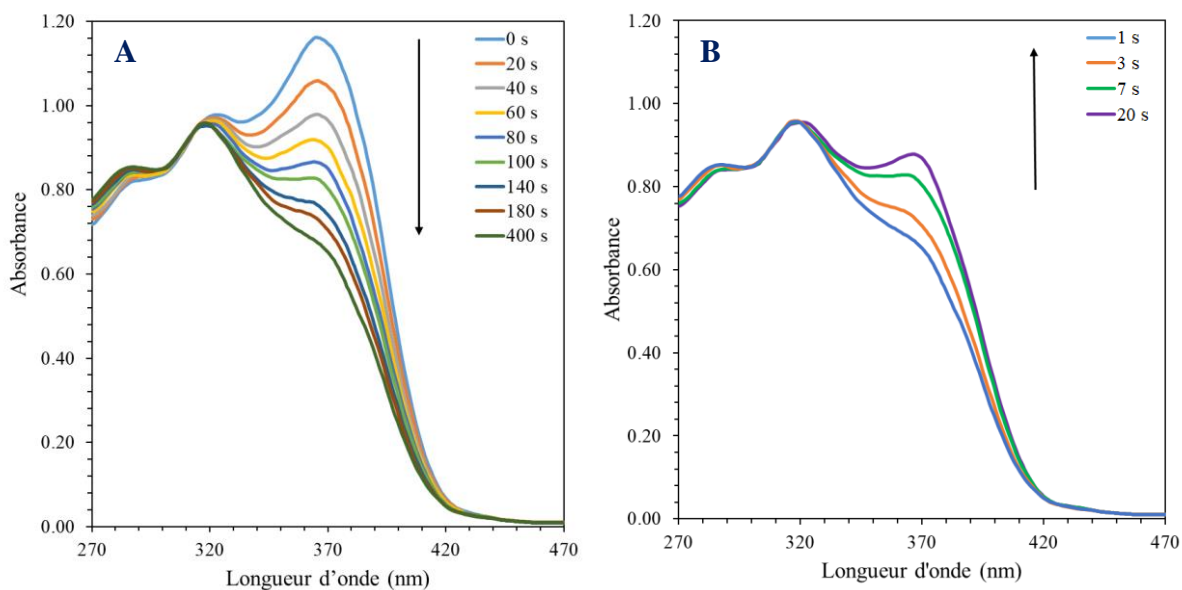


Figure III. 11. Évolutions spectrales de la réaction de photoisomérisation directe $E \rightarrow Z$ du composé **1**, de l'EI à l'EPS1, sous irradiation à 375 nm (A) et de la réaction de photoisomérisation retour $Z \rightarrow E$, de l'EPS1 à l'EPS2, sous irradiation à 300 nm (B), dans le DMSO

Les profils cinétiques des réactions de photoisomérisation directe et inverse, obtenus en traçant l'évolution de l'intensité d'absorbance à λ_{\max} en fonction du temps, ont permis de déterminer différents paramètres cinétiques, comme les constantes de vitesse et les temps de demi-vie (Figure III. 12). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau III. 4 et l'annexe 7.

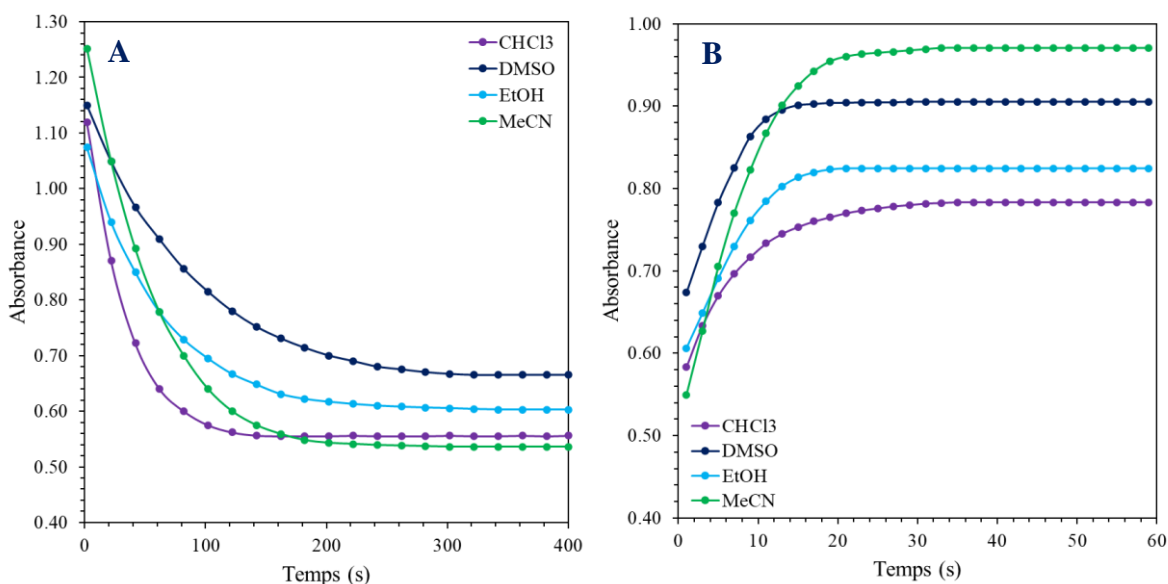


Figure III. 12. Variation d'absorption à λ_{\max} au cours des réactions de photoisomérisation directe $E \rightarrow Z$ sous irradiation à 375 nm (A) et retour $Z \rightarrow E$ sous irradiation à 300 nm (B) du composé **1** en fonction du temps

Tableau III. 4. Constantes de cinétique et temps de demi-vie des réactions de photoisomérisation des composés Kéto

Entrée	Composé	Solvant	$k_{E \rightarrow Z}^{375} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{375}$ (s)	$k_{Z \rightarrow E}^{300} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{300}$ (s)	$k_{Z \rightarrow E}^{nr} \cdot 10^6$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{nr}$ (s)
1	1	CHCl ₃	30	23	127	5,5	1,6/39	120/5,0
		MeCN	18	39	124	5,6	<1/2,7	>168/71
		DMSO	12	58	182	3,8	<1/15	>168/13
		EtOH	16	43	145	4,8	4,4/5,3	44/36
2	40	CHCl ₃	27	26	200	3,5	0/0	0/0
		MeCN	18	39	150	4,6	0/0	0/0
		DMSO	6	116	106	6,5	0/0	0/0
		EtOH	10	69	224	3,1	0/0	0/0
3	41	CHCl ₃	38	18	211	3,3	0/0	0/0
		MeCN	22	32	177	3,9	0/0	0/0
		DMSO	10	69	149	6,4	0/0	0/0
		EtOH	6	116	222	3,1	0/0	0/0
4	55	CHCl ₃	25	28	189	3,7	0/0	0/0
		MeCN	47	15	183	3,8	0/0	0/0
		DMSO	44	16	135	5,1	0/0	0/0
		EtOH	48	14	217	3,2	0/0	0/0
5	56	CHCl ₃	42	17	239	2,9	0/0	0/0
		MeCN	41	17	216	3,2	0/0	0/0
		DMSO	45	15	165	4,2	0/0	0/0
		EtOH	47	15	236	2,9	0/0	0/0
6	44	CHCl ₃	29	24	Degrad.	n.d.	0/0	0/0
		MeCN	13	53	185	3,7	0/0	0/0
		DMSO	10	69	117	5,9	0/0	0/0
		EtOH	5	139	192	3,6	0/0	0/0

Les constantes de vitesse de la photoisomérisation directe $E \rightarrow Z$ du composé **1** présentent une forte dépendance à la polarité et à la viscosité du solvant. Avec des valeurs allant de $30 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ dans le chloroforme à $16\text{-}18 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ dans l'éthanol et l'acétonitrile, la diminution des constantes de cinétique est observée lorsque la polarité du solvant augmente (Tableau III. 4, Entrée 1). La valeur la plus faible est obtenue dans le DMSO, solvant présentant la plus forte viscosité parmi les quatre étudiés ($\eta = 1,99 \text{ cP}$), avec $k_{E \rightarrow Z}^{375} = 12 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Les mêmes tendances sont observées pour les composés **40** et **41**, avec des valeurs 3 à 6 fois plus élevées dans le chloroforme que dans l'éthanol et le DMSO (Tableau III. 4, Entrées 2 et 3). L'ajout d'un bras PEG a permis d'accélérer les réactions de photoisomérisation puisque toutes les constantes de vitesse sont de l'ordre de $45 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, ne montrant plus aucune dépendance à la polarité et à la viscosité du solvant (Tableau III. 4, Entrées 4 et 5). Ceci peut être expliqué par une meilleure solubilisation des composés grâce au bras PEG, limitant par conséquent les phénomènes d'auto-agrégation qui peuvent ralentir la photoisomérisation. Enfin, la modification du groupement

donneur n'impacte pas les constantes de vitesse puisqu'elles sont similaires à celles du composé **1** (Tableau III. 4, Entrée 6).

Les photoisomérisations retour $Z \rightarrow E$ sous irradiation à 300 nm sont effectuées plus rapidement que les réactions directes. Cependant, les cinétiques des réactions directe et inverse ne peuvent pas être comparés puisque la puissance de la LED à 300 nm est plus forte que celle de la LED à 375 nm. Les constantes de vitesse minimales sont toutes obtenues dans le DMSO, à l'exception du composé **1**, où il s'agit de la valeur la plus élevée ($k_{Z \rightarrow E}^{300} = 182 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), mettant en avant une nouvelle fois le fort impact de la viscosité du solvant. Aucune tendance n'est observée dans les autres solvants. Du fait de sa dégradation sous irradiation à 300 nm dans le chloroforme, la constante de vitesse du composé **44** n'a pu être déterminée (Tableau III. 4, Entrée 6).

Enfin, seul le composé **1** s'apparente à un photoswitch T. En effet, lorsque les solutions irradiées à 375 nm sont placées dans l'obscurité à différentes températures, une isomérisation retour est observée (Tableau III. 4, Entrée 1). La réaction est extrêmement lente à 25°C, avec $k_{Z \rightarrow E}^{nr} < 1 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, puis est accélérée par l'augmentation de température à 40°C ($k_{Z \rightarrow E}^{nr} = 14,7 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$). Aucune dégradation n'est observée au cours de ce processus thermique. Toutefois, ces valeurs sont négligeables par rapport aux constantes obtenues sous irradiation et à celles observées pour la cyclocurcumine ($k_{Z \rightarrow E}^{nr} = 1,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ et $k_{Z \rightarrow E}^{nr} = 6,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, à 25°C et 41°C, respectivement). Aucune isomérisation n'a été détectée pour les autres composés après deux ans de mise en température dans l'obscurité (Tableau III. 4, Entrées 2 à 6). Cette isomérisation thermique négligeable est d'une importance capitale pour permettre un fort contrôle temporel du photoswitch, uniquement isomérisé sous irradiation.

Bien que la photoisomérisation ait été démontrée, il est intéressant de s'attarder sur sa répétabilité au cours du temps. Pour se faire, des expériences de photoisomérisation répétée ont été effectuées démontrant la résistance à la fatigue des réactions de photoisomérisation.

III.4. Résistance à la fatigue

La résistance à la fatigue est un paramètre très utilisé afin de caractériser un photoswitch moléculaire. En effet, il sera d'autant plus efficace que le nombre de cycle $E-Z$ est important, ce qui peut être souhaité pour des applications *in vivo* par exemple. Afin d'étudier la résistance à la fatigue des composés Kéto, des études UV-Vis sont réalisées. Les solutions initiales, comportant presque exclusivement des molécules sous leur forme E , sont irradiées de manière

cyclique (375 nm - 300 nm) jusqu'à atteindre les états photostationnaires respectifs. L'absorption à λ_{\max} est relevée à l'état initial et entre chaque irradiation, puis représentée en fonction du nombre de cycle.

La figure III. 13 représente l'évolution de l'absorbance à λ_{\max} du composé **1** au cours des cycles d'irradiation. Tous les composés présentent une résistance à la fatigue élevée avec une photoisomérisation parfaitement réversible pendant 10 cycles d'irradiation consécutifs et une absence de dégradation (à l'exception du composé **44**). Cela fait de ces composés de parfaits candidats pour des études en membranes modèles ou *in vivo*.

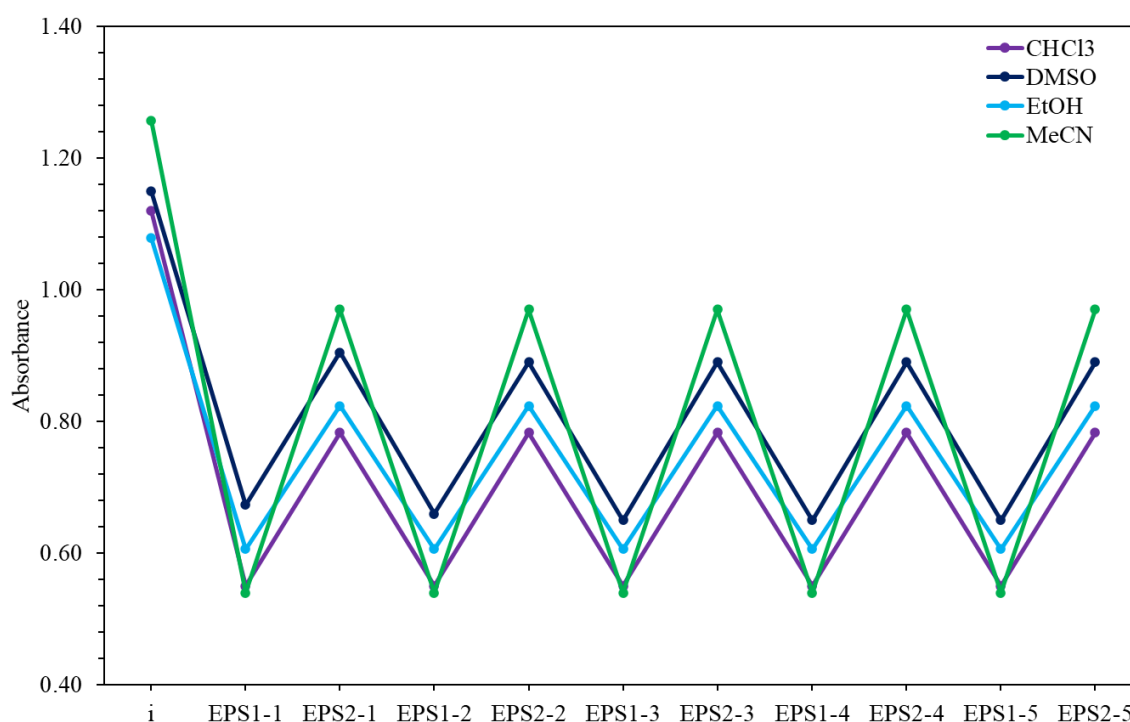


Figure III. 13. Variation d'absorption à λ_{\max} au cours des irradiations successives à 375 et 300 nm

III.5. Rendements quantiques de photoisomérisation

Le dernier paramètre étudié, permettant l'évaluation de l'efficacité des réactions de photoisomérisation, est le rendement quantique de photoisomérisation. Pour le déterminer, diverses analyses RMN et UV-Vis des composés Kéto sont réalisées. Tout comme lors de l'évaluation du rendement quantique de fluorescence, l'utilisation d'une référence, ici l'ortho nitrobenzaldéhyde (*o*-NB), est nécessaire afin de quantifier le flux de photons produit par la LED 375 nm au cours des différentes expériences. Enfin, un modèle mathématique reposant

sur des équations de flux de matière, exposées ci-dessous, conduit aux valeurs de rendements quantiques de photoisomérisation.^{437,438}

III.5.1. Modèle mathématique

Comme présenté précédemment, l'irradiation continue à 375 nm des échantillons contenant les composés essentiellement sous leur forme *E* conduit à un état photostationnaire, noté EPS1. Entre les deux états stationnaires, le système passe par un état de non-équilibre où les taux d'isomérisation *E*→*Z* dépassent les taux d'isomérisation *Z*→*E*, entraînant la diminution de la concentration en isomère *E* et l'augmentation de celle en isomère *Z*. Toutefois, les isomérisations photoinduites ne sont pas les seuls processus intervenant au cours des réactions. En effet, il faut tenir compte des isomérisations thermiques. Les lois de vitesse qui en résultent sont présentées ci-dessous :^{437,438}

$$\frac{dC_Z}{dt} = -\frac{dC_E}{dt} = \Phi_{E \rightarrow Z} \cdot I_E^{abs}(\lambda_{irr}, t) + k_{E \rightarrow Z} \cdot c_E - (\Phi_{Z \rightarrow E} \cdot I_Z^{abs}(\lambda_{abs}, t) + k_{Z \rightarrow E} \cdot c_Z) \quad (\text{Équation 4})$$

où $\Phi_{E \rightarrow Z}$ et $\Phi_{Z \rightarrow E}$ sont les rendements quantiques de photoisomérisation *E*→*Z* et *Z*→*E*, respectivement, I^{abs} est le nombre de moles de photons absorbés par le composé en fonction du temps à la longueur d'irradiation λ_{irr} , $k_{E \rightarrow Z}$ et $k_{Z \rightarrow E}$ sont les constantes de cinétique des réactions d'isomérisation *E*→*Z* et *Z*→*E*, respectivement, et c est la concentration de chaque composé.

Puisque les réactions d'isomérisation thermique présentent des constantes de vitesse extrêmement faibles dans tous les solvants, elles sont considérées comme négligeable sur l'échelle de temps des mesures de photocinétique. Par conséquent, l'équation précédente peut être simplifiée :

$$\frac{dC_Z}{dt} = -\frac{dC_E}{dt} = \Phi_{EZ} \cdot I_E^{abs}(\lambda_{irr}, t) - \Phi_{ZE} \cdot I_Z^{abs}(\lambda_{abs}, t) \quad (\text{Équation 5})$$

Les nombres de moles de photons absorbés par le composé en fonction du temps à la longueur d'irradiation λ_{irr} sont exprimés :

$$I_E^{abs}(\lambda_{abs}, t) = \left[\frac{1 - 10^{-Abs(\lambda_{irr}, t)}}{Abs(\lambda_{irr}, t)} \right] \cdot I_0(\lambda_{irr}) \varepsilon_E(\lambda_{irr}) l c_E(t) \quad (\text{Équation 6})$$

$$I_Z^{abs}(\lambda_{abs}, t) = \left[\frac{1 - 10^{-Abs(\lambda_{irr}, t)}}{Abs(\lambda_{irr}, t)} \right] \cdot I_0(\lambda_{irr}) \varepsilon_Z(\lambda_{irr}) l c_Z(t) \quad (\text{Équation 7})$$

Avec $Abs(\lambda_{irr}, t)$, l'absorbance de l'échantillon à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} à un temps t donné et $I_0(\lambda_{irr})$ l'intensité d'irradiation incidente exprimée en $\mu\text{einstein}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. En ne considérant que le début de la réaction de photoisomérisation $E\rightarrow Z$ où le taux de conversion est faible, l'impact de la réaction retour $Z\rightarrow E$ peut être négligé, simplifiant par conséquent l'équation 5 en :

$$\frac{dC_Z}{dt} = -\frac{dC_E}{dt} = I_0(\lambda_{irr}) \cdot \Phi_{E\rightarrow Z} \cdot (1 - 10^{\varepsilon_E l C_E(t)}) \quad (\text{Équation 8})$$

L'intensité lumineuse absorbée au cours des réactions de photoisomérisation à λ_{irr} peut être déterminée expérimentalement à l'aide de l'appareillage décrit dans la partie « Matériel et méthodes » ou à l'aide de l'équation 9 :

$$I^{abs}(\lambda_{irr}) = I_0(\lambda_{irr}) - I_T(\lambda_{irr}) \quad (\text{Équation 9})$$

où $I_T(\lambda_{irr})$ est l'intensité lumineuse transmise non absorbée par l'échantillon. Dans les conditions expérimentales choisies, c'est-à-dire avec de faibles intensités d'irradiation, on suppose que l'absorption lumineuse est totale. De ce fait, le terme $I_T(\lambda_{irr})$ est négligeable. Comme présenté précédemment, l'*o*-nitrobenzaldéhyde (*o*-NB) est utilisé comme référence et actinomètre chimique dans le but de déterminer $I_0(\lambda_{irr})$ à 375 nm.

L'*o*-nitrobenzaldéhyde est transformé en acide *o*-nitrobenzoïque sous irradiation à 405 nm. L'intensité d'irradiation à 405 nm est exprimée :

$$I_{0\ 405\ o-NB} = \frac{k}{2.303\varepsilon_{o-NB\ 405}\Phi_{o-NB\ 405}l} \quad (\text{Équation 10})$$

avec $\varepsilon_{o-NB\ 405}$ le coefficient d'extinction molaire de l'*o*-NB à 405 nm, $\Phi_{o-NB\ 405}$ le rendement quantique de photoisomérisation de l'*o*-NB à 405 nm, l est la largeur de la cuve, en quartz, utilisée lors de l'expérience et k est le coefficient directeur de la courbe de cinétique du premier ordre de la phototransformation de l'*o*-NB obtenu en traçant :

$$\ln\left(\frac{[o\text{-nitrobenzaldehyde}]_t}{[o\text{-nitrobenzaldehyde}]_0}\right) = -kt \quad (\text{Équation 11})$$

Enfin, l'intensité lumineuse incidente $I_0(\lambda_{irr})$ à 375 nm est obtenue à l'aide de l'équation 12 :

$$I_0(\lambda_{irr}) = I_{0\ 405\ o-NB} \cdot \frac{(I_0(\lambda_{irr}))_W}{(I_0\ 405)_W} \cdot \frac{E_{photon\ 405}}{E_{photon\ \lambda_{irr}}} \quad (\text{Équation 12})$$

où $E_{\text{photon } \lambda_{\text{irr}}}$ est l'énergie d'un photon à la longueur d'onde d'irradiation correspondante. De plus, $I_0(\lambda_{\text{irr}})$ et $I_{0\ 405\ \text{o-NB}}$ sont exprimés en $\mu\text{einstein}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ alors que $(I_0(\lambda_{\text{irr}}))_{\text{W}}$ et $(I_{0\ 405})_{\text{W}}$ sont en watt.

La détermination de $I^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}})$ et la résolution graphique de l'équation 8 conduisent à l'obtention des rendements quantiques de photoisomérisation $\Phi_{E\rightarrow Z}$, alors que $\Phi_{Z\rightarrow E}$ est obtenu à l'état photostationnaire EPS1. En effet, à cet instant, aucune variation de concentration en isomères E et Z n'est observée, simplifiant par la même occasion l'équation 5 en :

$$\frac{C_{Z,PSS}}{C_{E,PSS}} \approx \frac{\Phi_{E\rightarrow Z}\varepsilon_{E,\lambda}}{\Phi_{Z\rightarrow E}\varepsilon_{Z,\lambda}} \quad (\text{Équation 13})$$

Enfin, les paramètres physicochimiques des isomères Z ont été déterminés afin d'être utilisés lors des calculs des rendements quantiques de photoisomérisation. L'ensemble des valeurs numériques est présenté ci-dessous.

III.5.2. Détermination des spectres d'absorption des isomères Z

La détermination des rendements quantiques de photoisomérisation, et plus précisément $\Phi_{Z\rightarrow E}$, nécessite l'utilisation des coefficients d'extinction molaire des isomères Z à 375 nm, obtenus à partir de leur spectre d'absorption. Toutefois, comme les conversions des réactions de photoisomérisation directe $E\rightarrow Z$ ne sont pas totales, il est impossible d'obtenir les spectres des isomères Z sous irradiation uniquement. Il est cependant possible de les déterminer en combinant les spectres d'absorption des isomères E , à l'état initial (EI) et à l'état photostationnaire (EPS1), ainsi que le taux de conversion de E en Z à l'EPS1 (α_Z), obtenu par RMN au travers de l'équation 14 :

$$A_Z(\lambda) = A_E(\lambda) + \frac{A_{EPS1}(\lambda) - A_E(\lambda)}{\alpha_Z} \quad (\text{Équation 14})$$

Les spectres d'absorption des isomères Z des composés **40** et **44** dans le chloroforme sont présentés en figure III. 14 et révèlent, comme attendu, une absorption plus faible à 375 nm que leur homologue E . L'ensemble des valeurs de coefficient d'extinction molaire des isomères Z sont rapportés dans le tableau III. 5. L'intensité d'absorption est d'autant plus faible que le caractère donneur du groupement correspondant, porté par les composés Kéto, est faible (Tableau III. 5, Entrées 1 à 8). En effet, les valeurs obtenues pour le composé **44** dans le chloroforme, l'acétonitrile et l'éthanol, sont environ deux fois plus élevées que celles des autres composés alors qu'aucune tendance n'est observée dans le DMSO (Tableau III. 5, Entrée 9).

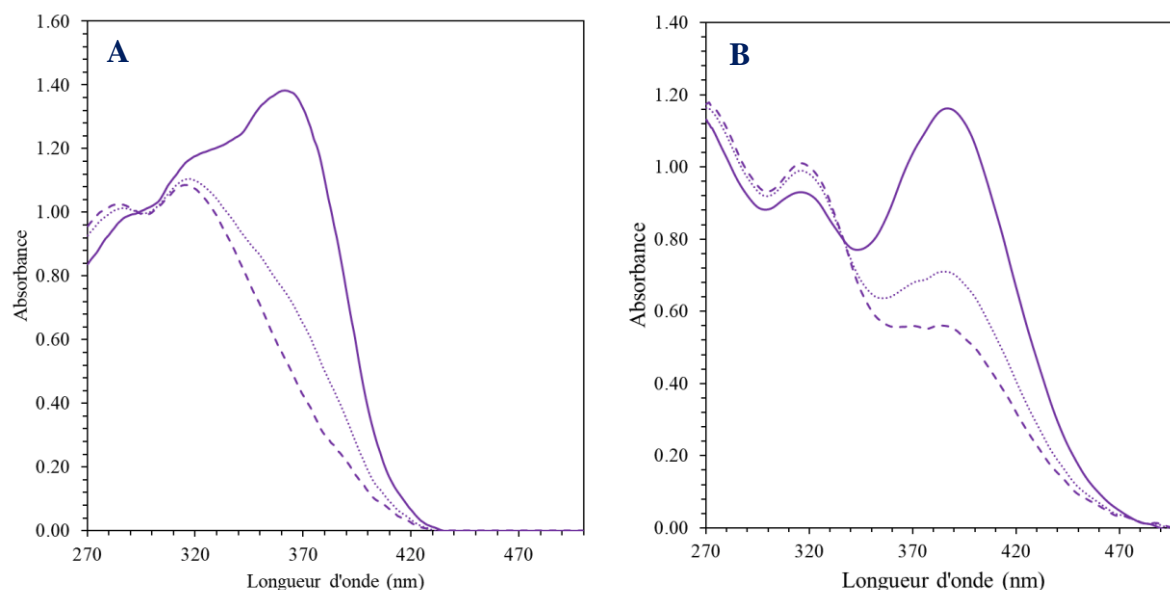


Figure III. 14. Spectres d'absorption des composés **40** (A) et **44** (B) dans le chloroforme à l'EI (ligne pleine), à l'EPSI (ligne en pointillés) et de l'isomère Z (ligne en tirets)

Tableau III. 5. Coefficients d'extinction molaire des isomères Z des composés Kéto à 375 nm

Entrée	Composé	Chloroforme	Acétonitrile	DMSO	Ethanol
1	1	n.d.	n.d.	4250	10300
2	39	10300	4000	9200	11600
3	40	9100	4200	9300	10400
4	41	8200	4300	8600	7800
5	42	8400	5500	9800	11900
6	43	8300	7000	10000	11100
7	55	7000	6600	7200	10700
8	56	7600	4200	6900	5700
9	44	13800	12900	11200	17500

III.5.3. Mesures des rendements quantiques de photoisomérisation

En utilisant les équations précédentes (Équations 9 à 12), l'intensité lumineuse incidente absorbée, $I^{abs}(\lambda_{irr})$, a été évaluée à $6 \mu\text{einstein}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. Après avoir reporté cette valeur dans l'équation 8 et en utilisant un fit graphique, l'ensemble des valeurs de rendements quantiques de photoisomérisation a été obtenu et est présenté dans le tableau III. 6.

Tableau III. 6. Rendements quantiques de photoisomérisation des composés Kéto ($\Phi_{E\rightarrow Z}/\Phi_{Z\rightarrow E}$)

Entrée	Composé	Chloroforme	Acétonitrile	DMSO	Ethanol
--------	---------	-------------	--------------	------	---------

1	1	n.d./n.d.	n.d./n.d.	0,08/0,47	0,10/0,08
2	39	0,09/0,04	0,13/0,13	0,05/0,13	0,08/0,09
3	40	0,17/0,19	0,12/0,15	0,05/0,13	0,07/0,17
4	41	0,25/0,23	0,16/0,23	0,08/0,25	0,06/0,19
5	42	0,11/0,08	0,14/0,11	0,05/0,13	0,08/0,09
6	43	0,12/0,13	0,14/0,12	0,05/0,11	0,08/0,11
7	55	0,15/0,17	0,18/0,21	0,19/0,22	0,17/0,19
8	56	0,19/0,24	0,22/0,25	0,20/0,27	0,19/0,24
9	44	0,20/0,13	0,09/0,17	0,07/0,25	0,04/0,25

Toutes les valeurs présentées ci-dessus s'avèrent être plus faibles que celles présentées dans la littérature pour des composés similaires comme les stilbènes ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0.2-0.6$, $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0.3-0.5$)^{14,15} ou les azobenzènes ($\Phi_{E \rightarrow Z} = 0.1-0.5$, $\Phi_{Z \rightarrow E} = 0.2-0.6$).^{72,73} De plus, aucune comparaison ne peut être réalisée avec la cyclocurcumine puisqu'aucune valeur n'est référencée.

De manière générale, les rendements quantiques de photoisomérisation retour, $\Phi_{Z \rightarrow E}$, sont entre 1,5 et 5 fois plus élevés que ceux de l'isomérisation directe, $\Phi_{E \rightarrow Z}$. Ces derniers apparaissent également comme étant dépendant de la polarité du solvant. En effet, les valeurs $\Phi_{E \rightarrow Z}$ sont 2 à 5 fois supérieures dans le chloroforme que dans l'éthanol. Inversement, pour un composé portant un groupement donneur éther, $\Phi_{Z \rightarrow E}$ ne semble pas dépendre de la polarité du solvant (Tableau III. 6, Entrées 1 à 6). De plus, l'ajout du bras PEG induit une légère augmentation des rendements quantiques de photoisomérisation (Tableau III. 6, Entrées 7 et 8). Enfin, le composé **44** présente des rendements quantiques de photoisomérisation directe évoluant de manière inverse avec la polarité du solvant (Tableau III. 6, Entrée 9). Ceci peut être, une nouvelle fois, expliqué par le transfert de charge intramoléculaire et l'absence de liaison hydrogène entre l'atome d'azote et le solvant dans le chloroforme, au contraire de l'éthanol, ce qui ne freine pas l'isomérisation.

Finalement, l'efficacité des réactions de photoisomérisation des composés Kéto, basée entre autres sur des taux de conversion élevés, l'absence d'isomérisation thermique et une excellente résistance à la fatigue, a été démontrée. Même si les rendements quantiques de photoisomérisation sont plus faibles que ceux de composés similaires, cela n'altère en rien l'intérêt porté à ces analogues pyrones de la cyclocurcumine. Toutefois, il a été observé que la présence d'un groupement donneur fort sur la molécule en question pouvait diminuer l'efficacité de sa photoisomérisation au profit d'un transfert de charge intramoléculaire important et donc d'une fluorescence plus élevée. Dans cette continuité, l'effet d'un groupement accepteur fort est évalué au travers des réponses photoinduites des composés Malo.

IV. Réponses photoinduites des composés Malo

Les composés Malo ont été irradiés à leurs longueurs d'onde d'absorption maximale dans l'ensemble des solvants. Il est intéressant de noter qu'aucune isomérisation n'a été observée, ni par RMN ni par spectroscopie UV-Vis. La désexcitation de ces composés, *via* des canaux de relaxation compétitifs, a alors été considérée. En effet, après irradiation, une élévation de la température de la solution a été observée. C'est pourquoi une étude théorique a, dans un premier temps, été réalisée afin d'étudier la compétition de ces deux différentes voies de désexcitation. Ensuite, afin de définir les composés Malo comme de bons agents de PTT, l'efficacité de conversion et la résistance à la fatigue photothermiques ont été étudiées.

IV.1. Étude théorique de la compétition des réponses photoinduites : photoisomérisation vs photothermie

Afin d'étudier la compétition entre ces deux voies de désexcitation, des études théoriques portant sur les orbitales naturelles de transition pour les états excités de plus basse énergie ont été réalisées en phase gazeuse. Ces dernières montrent un comportement différent selon la présence du groupement attracteur oxo ou malonitrile. En effet, le composé **44** montre un spectre de basse énergie dominé par une transition $n-\pi^*$ et une transition $\pi-\pi^*$ (Figure III. 15-A). Ce schéma est absolument cohérent avec le comportement de l'analogue **1** (Figure III. 4). De plus, comme présenté ci-dessous, la réorganisation de la densité électronique impliquant la population d'orbitales antiliantes et la double liaison carbone-carbone aliphatique est également cohérente avec une possible photoisomérisation.

A l'inverse, la présence du malonitrile sur le composé **52** modifie significativement le paysage des états excités (Figure III. 15-B). Alors que le premier est maintenant décrit comme un état $\pi-\pi^*$ impliquant les groupes $C(CN)_2$ et la double liaison isomérisable, le deuxième accumule la densité électronique sur le cycle phényle directement relié au noyau pyrone. Enfin, le troisième apparaît comme étant plus localisé sur le groupement malonitrile. Cette première analyse qualitative permet de démontrer un comportement photochimique différent. Toutefois, une seconde étude, plus approfondie, basée sur l'exploration des surfaces d'énergie potentielle significatives, a été réalisée.

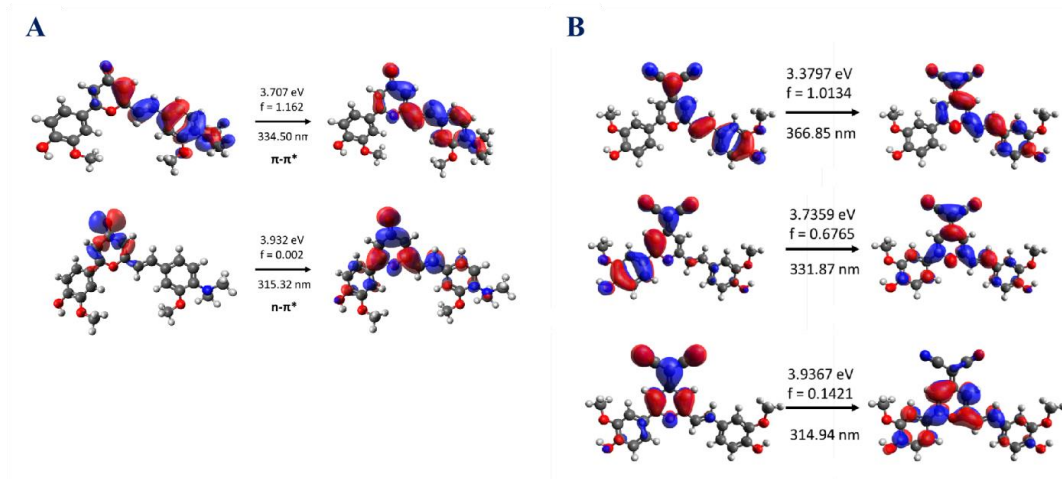


Figure III. 15. Orbitales naturelles de transition caractéristiques des états excités de plus basse énergie des composés **44** (A) et **52** (B)

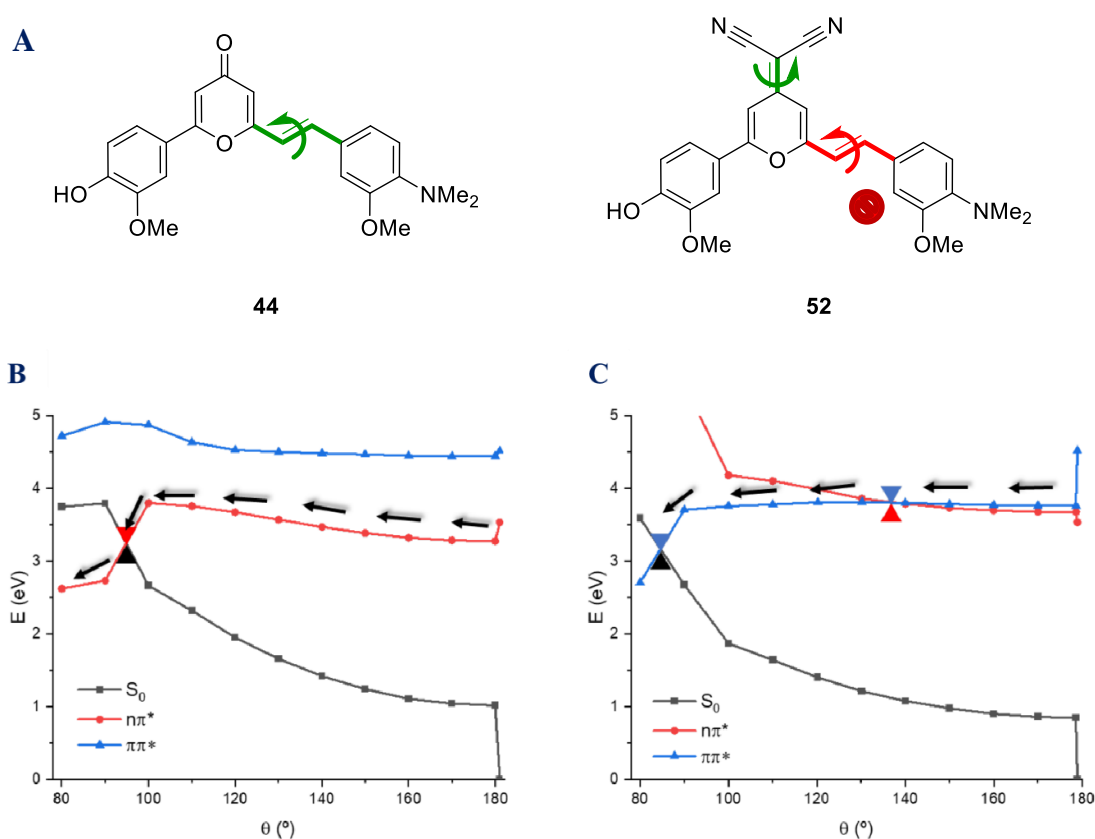


Figure III. 16. Identification des degrés de libertés les plus importants des composés **44** et **52** (A). Les degrés de libertés favorables et défavorables sont représentés en vert et en rouge, respectivement. Surfaces d'énergie potentielle pour la photoisomérisation du composé **49** via la voie n- π^* (B) et π - π^* (C)

Étant donné la rotation à l'état excité de la liaison C-C correspondante à la double liaison portant le groupement malonitrile, un nouveau degré de liberté doit être considéré en plus de la rotation à l'état excité de la liaison C-C correspondante à la liaison éthylénique (Figure III. 16-A).

Tout d'abord, il a été observé que la présence d'un groupement donneur fort, tel qu'une amine, ne modifie que très légèrement la topologie des SEP. En effet, les résultats obtenus pour le composé **44** sont similaires à ceux de l'analogue **1** (Figures III. 16-B et C).

D'autre part, les SEP de **49** et **52** sont étonnamment différentes (Figure III. 17). En effet, l'isomérisation de la liaison éthylénique, bien que toujours possible et impliquant une intersection conique S₁/S₀ est maintenant accompagnée d'une barrière beaucoup plus élevée énergétiquement, qui bloque cette voie. A l'inverse, une voie presque sans barrière, traversant la SEP de l'isomérisation de la liaison C=C et menant à une seconde intersection conique S₁/S₀, impliquant la rotation autour du plan du malonitrile, est observée. Par conséquent, l'ajout du groupement malonitrile offre une nouvelle voie de désexcitation impliquant l'activation de la rotation des groupes périphériques CN. Cette dernière semble donc cohérente avec les effets photothermiques observés. Enfin, il est intéressant de noter que, comme précédemment, le groupement donneur ne présente aucune influence sur les propriétés physicochimiques des composés Malo.

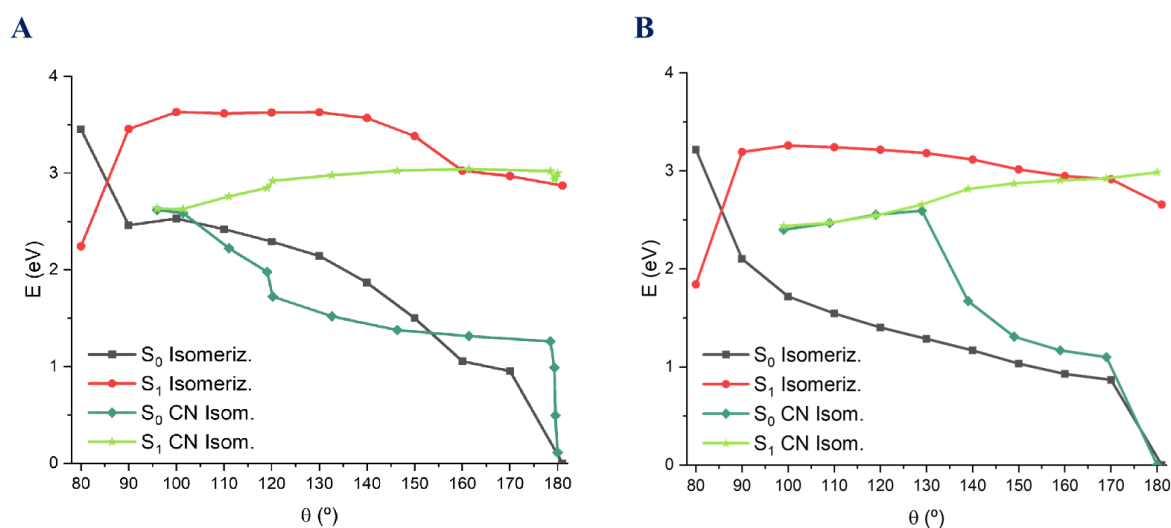


Figure III. 17. Surfaces d'énergie potentielle montrant la compétition entre la photoisomérisation et l'activation de la rotation du groupement malonitrile pour les composés **49** (A) et **52** (B)

IV.2. Évolution de la température sous irradiation

L'existence de mouvements intramoléculaires activés par la lumière, tels que la rotation, la vibration et la torsion, favorise une désexcitation non radiative efficace par dégagement de chaleur. Comme présenté précédemment, la rotation autour de la liaison C-C formée sous irradiation et portant le groupement malonitrile est privilégiée à celle isomérisée chez les

composés Kéto. A la suite de ces résultats, les propriétés photothermiques des composés Malo ont été étudiées par le biais de l'efficacité de conversion photothermique (η). Pour cela, ils ont été solubilisés dans du DMSO à différentes concentrations, puis l'évolution temporelle de la température des solutions, sous irradiation laser à 470 nm, et les spectres d'absorption des composés au début de chaque cycle thermique ont été enregistrés. Aux vues des résultats, il apparaît clairement que la température maximale atteinte est d'autant plus élevée que le caractère donneur du groupement porté par les composés est prononcé. En effet, pour une concentration de 40 μM et une irradianance de $0,68 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$, les composés **50-51** et **57-58**, portant un groupement donneur éther, présentent des températures maximales comprises entre 43 et 50°C après 400 s d'irradiation à 470 nm (Figure III. 18-A). Alors que celle de **49**, composé avec un groupement hydroxyle, atteint les 53°C, l'élévation de température maximale est observée pour le composé **52**, avec des valeurs évoluant de 25°C à 72°C. Afin d'exclure toute réaction photothermique de la part du solvant, le DMSO a lui aussi été irradié dans les mêmes conditions que précédemment, et une augmentation de température de l'ordre de 1,5°C est observée.

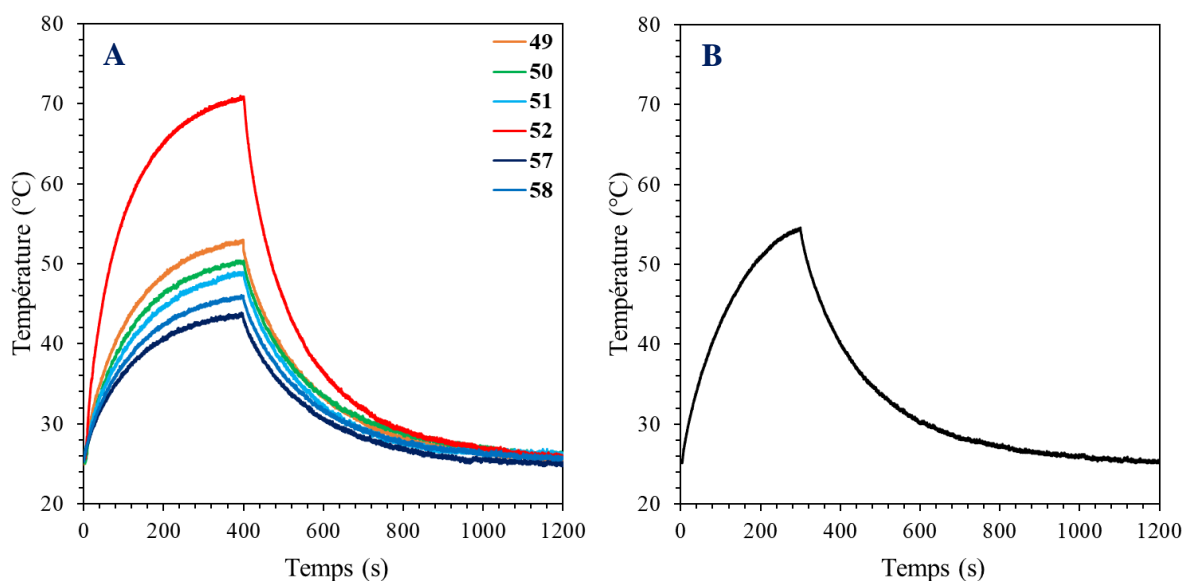


Figure III. 18. Évolution de la température des solutions des composés **49-52** et **57-58** (A) et du DCM commercial (B) au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm (DMSO, 40 μM , $0,68 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$)

Puisque aucune molécule présentant de structure similaire à celle des composés synthétisés n'est référencée dans la littérature pour ses propriétés photothermiques, nous avons décidé d'étudier celles du DCM commercial dans les mêmes conditions de concentration et d'irradiance (Figure III. 19). Le temps d'irradiation de ce composé n'a été que de 300 s puisqu'au-delà une diminution de la température a été observée. Ceci peut être expliqué par une

dégradation ou une transformation chimique du composé, même si sa nature reste à ce jour non déterminée. Dans ces conditions opératoires, l'élévation de température du DCM a été évaluée à un peu moins de 30°C, ce qui est bien plus faible que les 55°C du composé **52** (Figure III. 18-B). Une hypothèse explicative serait que le noyau aromatique qui différencie les deux structures participe à la conversion de l'énergie en chaleur par une rotation autour de la liaison C-C qui le relie à la pyrone.

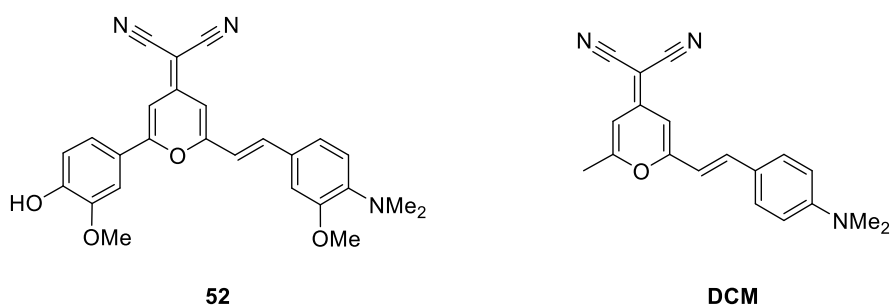


Figure III. 19. Structures du composé **52** et du DCM commercial

D'autres études ont permis de mettre en évidence la dépendance de la température à la concentration de la solution et à l'irradiance du laser. En effet, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, l'augmentation de 5 à 40 μM entraîne des évolutions de température de 6,8 à 27°C (Figure III. 20-A) et de 10,9 à 45,5°C (Figure III. 20-B), par rapport à la température ambiante, pour les composés **49-51** et **57-58**, d'une part, ainsi que pour la molécule **52**, respectivement. De plus, l'élévation de température est presque doublée lorsque la puissance du laser est multipliée par deux. Alors que le composé **50** présente des accroissements de température de 25°C à 53°C pour une irradiance de 0,68 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ et 1,36 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$, respectivement, ceux du composé **52** sont évalués à 45°C et 88°C pour les mêmes irradiances (Figures III. 20-C et III. 20-D).

L'ensemble de ces expériences ont permis de déterminer l'efficacité de conversion photothermique, paramètre caractéristique des molécules photothermiques.

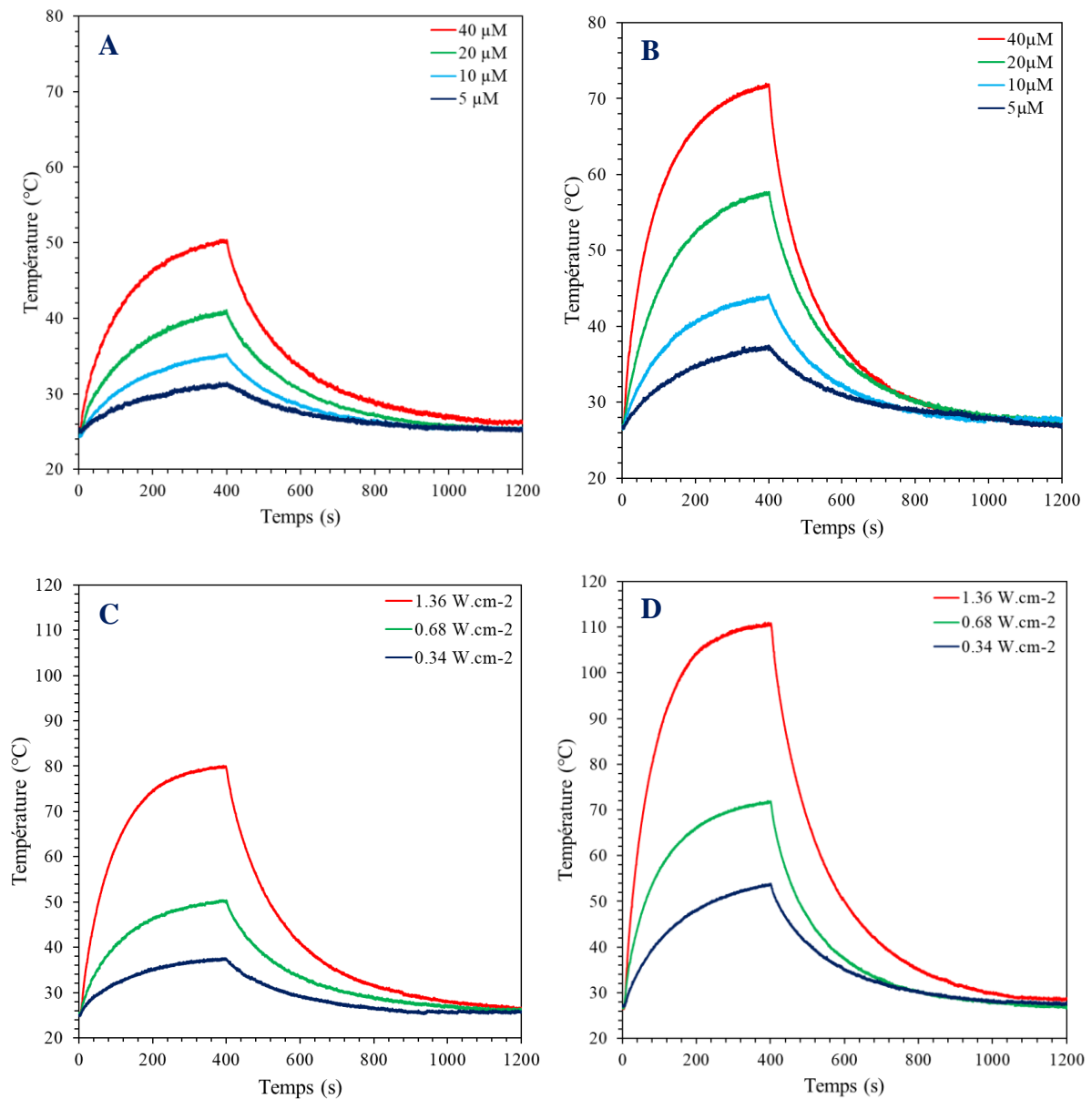


Figure III. 20. Évolution de la température des solutions de **50** (A) et **52** (B) à différentes concentrations au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm. Evolution de la température des solutions de **50** (C) et **52** (D) à 40 μM durant un cycle on/off d'irradiation à différentes irradiances

IV.3. Efficacité de conversion photothermique

Un bon agent PTT est une molécule convertissant l'énergie absorbée en chaleur, possédant une conversion photothermique élevée ainsi qu'une bonne résistance à la fatigue. Ces propriétés sont notamment recherchées pour des applications en thérapie photothermique.

Puisque les courbes ci-dessus mettent en avant la capacité de ces composés à se désexciter en produisant de la chaleur, il est possible de déterminer la conversion photothermique des composés Malo. Pour ce faire, l'équation 15 est utilisée :

$$\eta = \frac{hS(T_{Max}-T_{Surr})-Q_{Dis}}{I(1-10^{-A_{470}})} \quad (\text{Équation 15})$$

avec h le coefficient de transfert thermique, S (0,36 cm²) la surface du puit contenant la solution, $T_{Max} - T_{Surr}$ la différence de température des solutions des composés Malo entre la température maximale obtenue et la température ambiante, I la puissance du laser irradiant la surface du puit contenant la solution, A_{470} l'absorbance des solutions à 470 nm et Q_{Dis} la dissipation de la chaleur à la suite de l'absorption de lumière par le DMSO et le contenant.

La valeur hS est obtenue à l'aide l'équation 16 :

$$\tau_s = \frac{m_{DMSO}C_{DMSO}}{hS} \quad (\text{Équation 16})$$

où τ_s est la constante de temps du refroidissement du système après arrêt de l'irradiation, m_{DMSO} et C_{DMSO} sont la masse (0,22 g) et la capacité thermique molaire du DMSO (1912 J·°C⁻¹·kg⁻¹) utilisé comme solvant, respectivement. Q_{Dis} (3,2 mW) a été évalué en utilisant la même méthode que précédemment sur le DMSO indépendamment de tous composés Malo.

La détermination de τ_s est réalisée graphiquement en traçant l'évolution linéaire du temps en fonction du logarithme du rapport de l'élévation de la température sur la différence de température maximale au cours de l'expérience (Équation 17). Les graphiques sur lesquels les valeurs de τ_s , égales à 199,3 s et 184,1 s sont obtenues pour les composés **50** et **52**, respectivement (Figures III. 21-A et III. 21-B).

$$t = f\left(-\ln\left(\frac{T-T_{Surr}}{T_{Max}-T_{Surr}}\right)\right) \quad (\text{Équation 17})$$

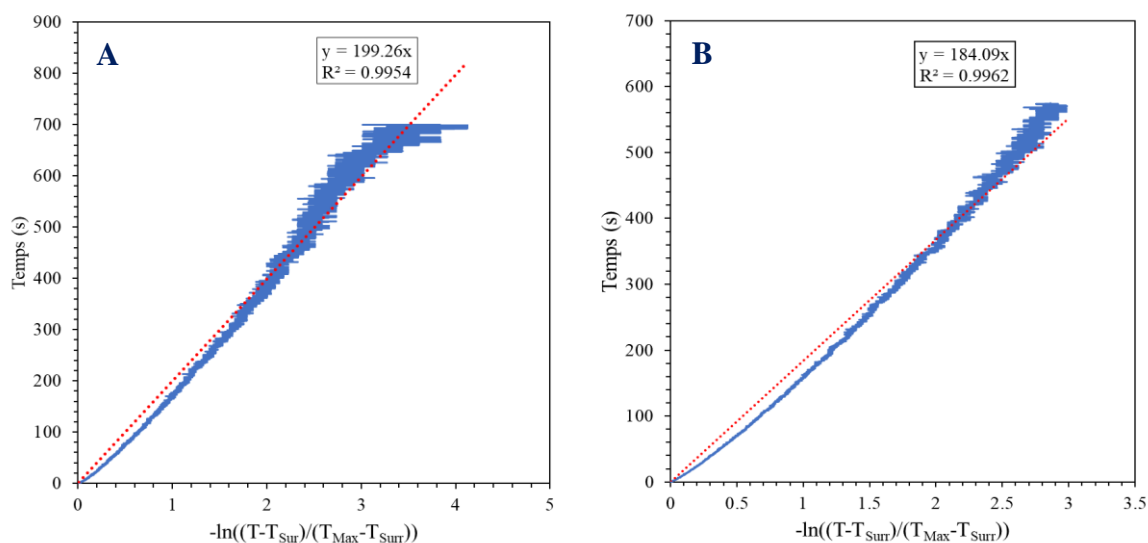


Figure III. 21. Évolution linéaire du temps en fonction de la température conduisant aux constantes de temps τ_s du refroidissement du système pour les composés **50** et **52**

Afin de déterminer la conversion photothermique, une concentration de 20 μM et une irradiance de $0,68 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ ont été utilisées. Dans ces conditions, les valeurs obtenues sont comprises entre 25 et 34% pour les composés **49-51** et **57-58** et de 50% pour la molécule **52** (Tableau III. 7, Entrées 1 à 6), alors que celle du DCM commercial est évaluée à 28% (Tableau III. 7, Entrée 7). Ainsi, si les valeurs des dérivés portant un groupement donneur éther sont similaires à celle du DCM, il apparaît que pour un groupement diméthylamine commun, la conversion photothermique du DCM est moins efficace que celle du composé **52**.

Tableau III. 7. Conversions photothermiques des composés Malo et du DCM commercial

Entrée	Composé	A ₄₇₀	T _{Max} – T _{Surr} (°C)	τ_s (s)	hS (mW·°C ⁻¹)	η (%)
1	49	0,371	19,5	172,2	2,45	32
2	50	0,335	17	199,3	2,11	25
3	51	0,282	15,9	177,7	2,37	30
4	52	0,36	31,5	184,1	2,27	50
5	57	0,266	14,4	196,5	2,14	25
6	58	0,263	13,9	186,6	2,25	25
7	DCM	0,439	20,7	184,9	2,27	28

Bien que la réponse photothermique ait été démontrée, il est intéressant de s'attarder sur sa répétabilité au cours du temps. Pour se faire, des expériences de production de chaleur sous irradiation répétée ont été effectuées démontrant leur résistance à la fatigue photothermique.

IV.4. Résistance à la fatigue photothermique

Outre l'efficacité de conversion photothermique, un autre paramètre qui permet de définir un composé comme étant un bon agent PTT est la résistance à la fatigue. En effet, l'utilisation d'une molécule dont la production de chaleur est constante dans le temps sera privilégiée à celle d'un composé qui se dégrade facilement et dont l'élévation de température diminue fortement au cours des cycles d'irradiation, surtout pour des applications thérapeutiques.

Pour étudier cette propriété, les solutions utilisées pour la caractérisation de l'efficacité de conversion photothermique ont été irradiées dans les mêmes conditions que précédemment et une mesure d'absorption a été réalisée entre chaque cycle, le tout sur 5 cycles. D'après la figure III. 22-A, les composés Malo présentent une bonne stabilité puisque l'élévation de température au cours des cycles d'irradiation reste pratiquement constante, avec une diminution totale de seulement 2 à 4°C. Les analyses UV-Vis révèlent une modification chimique lente des composés Malo, ce qui n'est pas le cas du DCM (Figure III. 22-B). En effet, ce dernier présente

une stabilité beaucoup plus faible, avec une perte de 10°C entre le premier et le deuxième cycle, suivi d'une diminution continue au cours des cycles suivants, jusqu'à atteindre 30°C au cinquième (Figure III. 22-C). De plus, l'intensité de la bande d'absorbance maximale du DCM, située à environ 485 nm dans le DMSO, diminue de plus de 90% (Figure III. 22-D). Dans les deux cas, les évolutions observées sur les spectres d'absorption peuvent être expliquées par l'isomérisation de ce composé, comme référencé dans la littérature.⁴³⁹

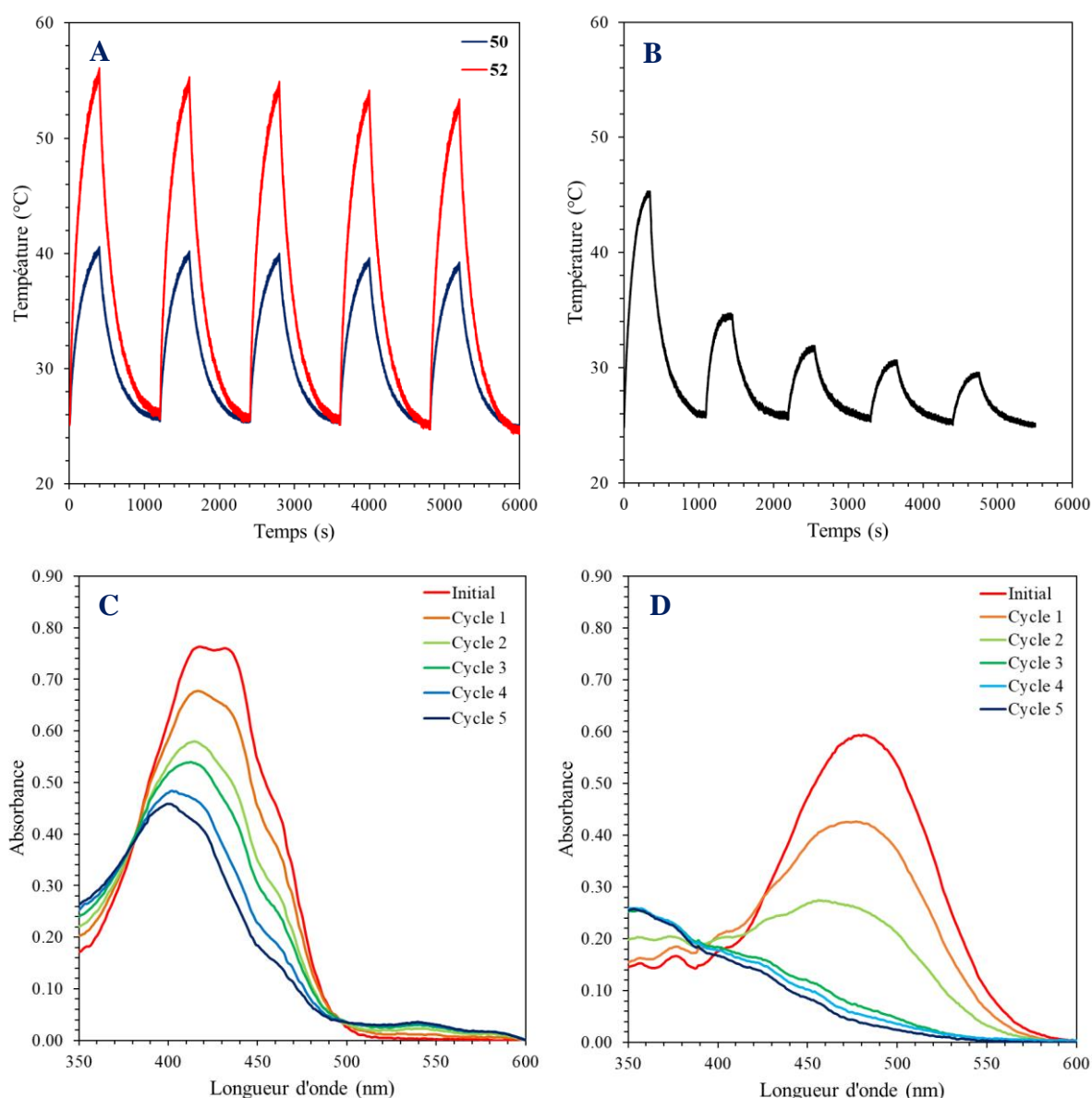


Figure III. 22. Résistance photothermique des composés **50** et **52** (A) ainsi que du DCM commercial (B) sur 5 cycles on/off d'irradiation à 470 nm (DMSO, 20µM, 0,68 W.cm⁻²). Spectres d'absorption du composé **50** (C) et du DCM (D) entre chaque cycle d'irradiation

Afin de démontrer cette hypothèse, des analyses RMN avant et après irradiation sur le composé **50** et le DCM ont été réalisées après les avoir solubilisés dans du DMSO-*d*₆. Même si

un changement visuel de la couleur de la solution a été observé, les analyses RMN du DCM n'ont pu démontrer de manière significative la nature de la modification chimique envisagée. De plus, des problèmes de concentration et d'irradiance ont été rencontrés lors des expériences sur le composé **50**. Puisque les analyses RMN nécessitent des concentrations en composés Malo plus élevées que pour les analyses UV-Vis, l'irradiation de ces solutions a entraîné une élévation de température telle que le DMSO s'est évaporé. Pour pallier ce problème, l'irradiance du laser a été fortement diminuée ($0,2 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$), mais la réaction photothermique s'en est retrouvée extrêmement ralentie. Plusieurs jours d'irradiation auraient été nécessaires afin d'atteindre le taux de conversion maximal, ce qui n'a malheureusement pas été possible expérimentalement.

V. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'étude des différentes propriétés optiques caractérisant les analogues de la cyclocurcumine, issus des deux familles Kéto et Malo a été réalisée. Les deux séries de molécules présentent la même dépendance à la polarité et à la viscosité du solvant, mais également au caractère donneur du groupement en question, induisant un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Inversement, l'introduction d'un bras PEG n'impacte en rien les propriétés des composés qui le portent. Alors que les composés Kéto présentent une absorption et une émission maximale comprises entre 350-390 et 440-590 nm, respectivement, celles des composés Malo s'avèrent être déplacées vers le rouge, soit 410-435 et 520-690 nm, respectivement. Les rendements quantiques de fluorescence de ces composés sont extrêmement faibles ($<0,03$), étant même plus faibles que ceux de la cyclocurcumine. Seuls les composés portant un groupement donneur amine démontrent des propriétés de fluorescence acceptables, avec des rendements évalués à environ 0,10. Aux vues de ces résultats, l'hypothèse que les composés se désexcitaient via un processus non radiatif tel que l'isomérisation de la double liaison styryl a été émise.

Des analyses RMN et UV-Vis dans le temps ont permis de démontrer l'isomérisation des composés Kéto sous irradiation. De plus, l'efficacité des réactions de photoisomérisation a été caractérisée par des taux de conversion élevés ($>80\%$), l'absence d'isomérisation thermique et de dégradations notables à l'exception du composé **44**, ainsi qu'une excellente résistance à la fatigue. Même si les rendements quantiques de photoisomérisation sont plus faibles que ceux de composés similaires, comme les stilbènes (0,05-0,20 vs 0,20-0,60), cela n'altère en rien l'intérêt porté à ces analogues pyrones de la cyclocurcumine. Toutefois, il a été observé que la

présence de groupement donneur fort pouvait nuire à sa photoisomérisation au profit d'un transfert de charge intramoléculaire important et donc d'une fluorescence plus élevée. Par conséquent, la désexcitation par fluorescence et celle par photoisomérisation apparaissent comme peu compatibles. Aux vues de ces résultats, l'efficacité de photoisomérisation des composés Kéto apparaît comme plus importante que celle de la CC.

Contrairement à la photoisomérisation attendue, l'irradiation des composés Malo a permis de mettre en avant leurs propriétés photothermiques avec une élévation importante de la température, comprise entre 20 et 50°C. Cette augmentation apparaît comme dépendante du groupement donneur porté par la molécule et de la structure globale de cette dernière. De plus, la proportionnalité de la production de chaleur à la concentration de la solution et de l'irradiance utilisée a été démontrée. Avec des efficacités de conversion photothermique comprises entre 25 et 34% pour les composés **49-51** et **57-58**, allant même jusqu'à 50% pour la molécule **52**, et une résistance photothermique élevée, les composés Malo sont présentés comme étant de meilleurs agents PTT que le DCM, composé commercial présentant une structure similaire. Les modifications observées sur les spectres d'absorption au cours des cycles d'irradiation laissent penser à une dégradation éventuelle ou à une photoisomérisation des composés Malo, non démontrée jusqu'à aujourd'hui.

CHAPITRE 4

ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OPTIQUES

ET DES RÉPONSES PHOTOINDUITES

EN MILIEU CONFINÉ

D'ANALOGUES BIOMIMÉTIQUES DE

LA CYCLOCURCUMINE

I. Introduction et objectifs

La membrane cellulaire joue un rôle clé dans la super-résistance des bactéries aux antibiotiques et dans le cas de cellules cancéreuses, peut induire une résistance aux ligands de mort cellulaire. En raison de sa nature hautement conservée, la membrane est difficilement modifiable par de simples mutations génétiques mais elle peut l'être par des perturbations à action irréversible comme une forte élévation de température (PTT), la création de pores (photoswitches et moteurs moléculaires) ou la formation de ROS toxiques (PDT).

Les résultats précédents concernant l'efficacité des réactions de photoisomérisation d'une part et des réactions photothermiques d'autre part, nous ont encouragé à envisager l'utilisation de ces composés dans diverses études thérapeutiques. Nous nous sommes plus précisément concentrés sur la perturbation de la fluidité membranaire (pour de potentielles applications anticancéreuses et/ou antibactériennes comme présentées dans le chapitre 1), étudiée à l'aide de deux modèles de membrane biologique : les liposomes et les monocouches lipidiques, ou films de Langmuir.

Les effets de réponses photoinduites sur membranes modèles sont divers et variés. En effet, une isomérisation pourra conduire à la compression des constituants membranaires ou à la création de pores alors qu'une réaction photothermique engendrera la fluidisation de la membrane. Toutefois, l'efficacité des réponses photoinduites peut être influencée par différents paramètres, tels que la stabilité des membranes formées (interactions entre les constituants qui la composent) ou le confinement du milieu. En effet, l'isomérisation et la production de chaleur sont définies ou engendrées par la rotation ou la vibration d'un groupement (ou d'une partie) de la molécule irradiée. Cependant, confiner cette dernière revient à limiter sa mobilité et donc l'efficacité des réactions et leurs effets potentiels. En conséquence, cette étude préliminaire sur des membranes modèles est une étape essentielle pour évaluer le comportement et l'effet perturbateur des composés synthétisés en milieu confiné. Ainsi les résultats obtenus permettront d'envisager une étude sur cellules (*in vitro*) ou une modification des structures le cas échéant.

Dans ce contexte, la première étude porte sur l'évaluation de l'efficacité d'internalisation des composés au sein de bicouches lipidiques et sur la caractérisation des liposomes obtenus. Ensuite, après avoir réalisé une étude théorique sur les interactions entre le composé **40** et les lipides membranaires, les réponses photoinduites (photoisomérisation et photothermie) seront caractérisées et leurs efficacités seront éprouvées sur les deux modèles de membranes. L'irradiation de liposomes permettra l'étude des cinétiques d'isomérisation et l'évaluation de

la production de chaleur alors que celle des films de Langmuir contribuera au suivi de la variation de fluidité membranaire.

I.1. Internalisation des composés et caractérisations des liposomes

L'encapsulation ou l'internalisation de composés, ou principes actifs, est souvent considérée comme une étape clé pour la vectorisation de ces derniers en milieu biologique dans un but thérapeutique. La stabilité des liposomes est particulièrement dépendante de la nature et des propriétés physicochimiques de ses propres constituants. C'est pourquoi, avant d'étudier l'efficacité des processus d'internalisation et d'encapsulation, des généralités sur les phospholipides et les liposomes sont présentées.

I.2. Généralités sur les liposomes

Les liposomes sont des structures uni ou multilamellaires pouvant être constituées d'un ou plusieurs types de phospholipides, mais également d'autres composés amphiphiles comme le cholestérol. Ces structures complexes sont caractérisées par diverses propriétés, telles que leur structure et leur taille.

I.2.1. Structure et taille d'un liposome

Grâce à leur caractère amphiphile et leur géométrie, les phospholipides s'organisent principalement sous forme de bicouche dont le modèle le plus simple est le liposome unilamellaire. En fonction de la méthode de préparation, la taille et la structure interne des liposomes peuvent varier, menant à des organisations différentes. En effet, les vésicules multilamellaires (*multilamellar vesicles* ou MLV) sont constituées de plusieurs bicouches concentriques, plus communément appelées structure en oignon,⁴⁴⁰ entourant un même compartiment aqueux. A l'inverse, les liposomes formés d'une seule bicouche concentrique sont appelés vésicules unilamellaires. Ces dernières peuvent être classées selon leur taille :^{441,442}

- ✚ les petites dont la taille varie de 20 à 100 nm (*small unilamellar vesicles* ou SUV),
- ✚ les grandes avec une taille comprise entre 100 nm et 1 µm (*large unilammellar vesicles* ou LUV),
- ✚ les géantes présentant une taille supérieure à 1 µm (*giant unilamellar vesicles* ou GUV).

Les bicouches lipidiques peuvent adopter différents états physiques, appelés phases lipidiques, qui varient, entre autres, en fonction de la température du milieu et de la température de transition de phase des phospholipides (Figure IV. 1).

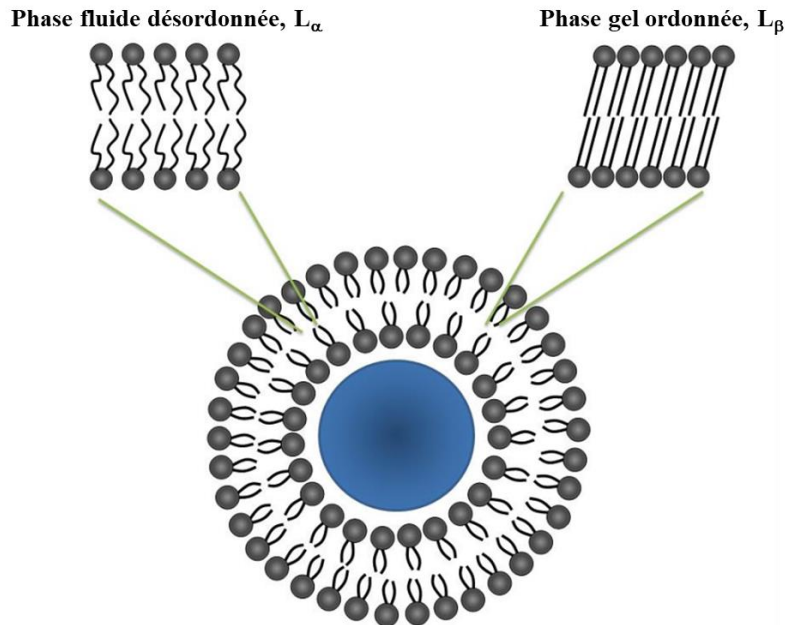


Figure IV. 1. Représentation schématique d'un liposome unilamellaire avec des zooms représentant une phase fluide désordonnée (ou L_α) et une phase gel ordonnée (ou L_β)

I.2.2. Température de transition de phase des phospholipides

Lorsque les vésicules sont composées d'un seul type de lipide, l'augmentation de la température du système (T_s) conduit à une transition de phase et à une réorganisation réversible des lipides. Ces derniers passent alors d'une phase gel ordonnée (L_β) à une phase fluide désordonnée (L_α) (Figure IV. 1). La température à laquelle apparaît cette transition est appelée température de transition de phase, ou T_m .

- ✚ Lorsque $T_s < T_m$, les chaînes carbonées des lipides sont ordonnées, étirées au maximum, parallèles entre elles et peu mobiles.
- ✚ Lorsque $T_s \approx T_m$, la mobilité moléculaire et la probabilité d'une isomérisation *trans*-gauche augmentent.
- ✚ Lorsque $T_s > T_m$, les chaînes carbonées des lipides sont totalement désordonnées.

Enfin, la température de transition de phase varie en fonction de la longueur et du nombre de saturation des chaînes des lipides. En effet, plus ces dernières sont longues, non ramifiées et

insaturées, plus T_m sera élevée. C'est pourquoi le DOPC, phospholipide insaturé, présente une température de transition de phase de -17°C , alors que celle du DPPC, phospholipide saturé, est de l'ordre de 41°C .

I.2.3. Fluidité membranaire

Les liposomes sont des structures dynamiques en solution. En effet, les phospholipides peuvent diffuser librement dans la membrane, tourner librement autour de leur axe perpendiculaire au plan de la membrane ou diffuser latéralement. Ils sont, de plus, capables de passer d'une monocouche à une autre par des mouvements de diffusion transversale, aussi appelés mouvements de « flip-flop ». Grâce à l'action des flipases, ce processus est plus fréquent et plus rapide dans les membranes biologique que dans les liposomes synthétiques. Enfin, des échanges de phospholipides entre liposomes sont également observables.⁴⁴³ L'ensemble de ces aptitudes et de ces mouvements intramembranaires définit la fluidité membranaire.

Cette dernière apparaît comme étant fortement dépendante de la température du système. En effet, la phase gel se caractérise par une diminution de la fluidité à l'inverse de la phase fluide désordonnée. Par conséquent, une température supérieure à la T_m entrainerait à la fois une augmentation de la fluidité mais également de la perméabilité membranaire, qui à terme, pourrait provoquer un relargage prématuré d'un principe actif ou la mort cellulaire.⁴⁴³ La fluidité membranaire peut également être modifiée par l'utilisation de fluidifiants ou de « tampons » de fluidité.

I.2.4. Addition de « tampons » de fluidité

La variation du ratio entre lipides saturés et insaturés ainsi que l'ajout de molécules pouvant s'insérer entre les chaînes grasses ou entre les têtes polaires sont présentées comme les deux grandes méthodes utilisées pour modifier la fluidité membranaire.

Les molécules intercalées ne sont pas nécessairement de nature lipidique même s'il reste plutôt commun d'utiliser le cholestérol. Ce dernier, très utilisé dans les suspensions liposomales, permet à la fois d'augmenter ou de diminuer la fluidité selon la nature des phospholipides qui constituent la membrane. Pour se faire, il s'insère en exposant son groupement hydroxyle vers la phase aqueuse et sa partie apolaire parallèlement aux chaînes hydrocarbonées.⁴⁴⁴ De ce fait, il améliore l'empilement des lipides en phase fluide, augmentant

par conséquent la rigidité de cette dernière. Inversement, il fluidifie la membrane en limitant l'empilement des lipides en phase gel.⁴⁴⁵

I.3. Internalisation des composés Kéto et Malo

Afin de placer une molécule au cœur d'une bicouche lipidique, deux méthodes différentes sont souvent utilisées et décrites dans la littérature. Alors que la première repose sur l'idée qu'une molécule fortement hydrophobe préférera s'internaliser dans la partie lipophile d'une membrane plutôt que de rester dans le milieu aqueux environnant, la seconde utilise le principe de l'internalisation lors de la formation de membrane modèle (Figure IV. 2).

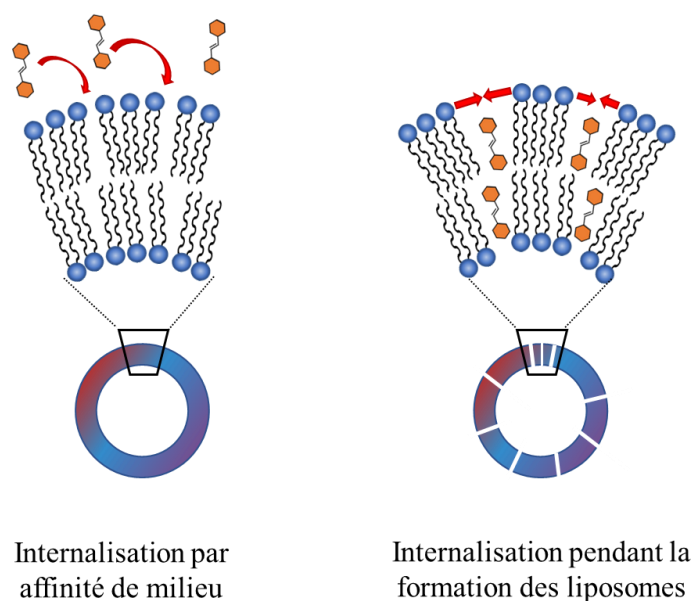


Figure IV. 2. Différentes voies d'internalisation des composés dans des liposomes

Pour cette étude, les composés présentant des groupements donneurs éthers avec des chaînes carbonées linéaires et des groupements hexaéthylène glycol (Figure IV. 3) ont été sélectionnés. Les molécules ne portant pas le bras PEG seront également étudiées. Ces différents composés ont été choisis du fait de leur caractère amphiphile et de leur structure, se rapprochant de ceux des phospholipides utilisés par la suite.

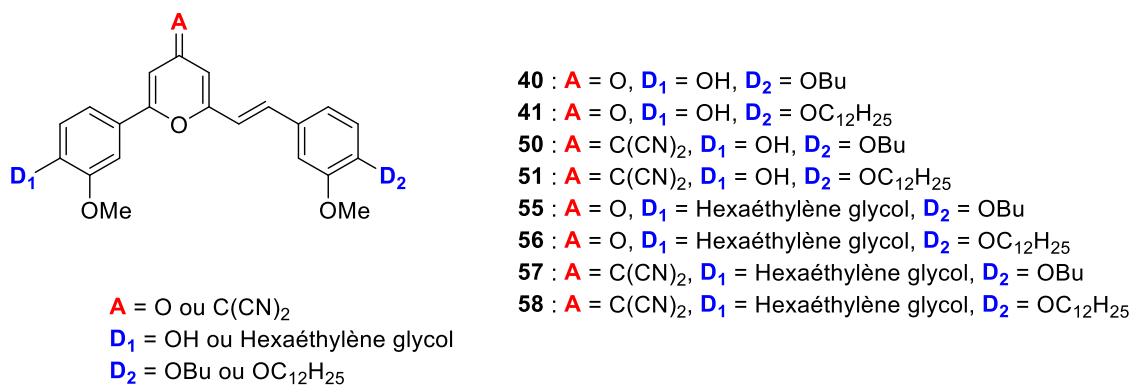


Figure IV. 3. Structures des composés internalisés dans les membranes modèles

I.3.1. Internalisation par affinité avec les liposomes

Une première voie permettant l'internalisation au sein des bicouches liposomales consiste en l'ajout d'une solution de switches (à une concentration proche de leur concentration de saturation) à une dispersion de liposomes préalablement formés. Les composés présentant un caractère hydrophobe fort devraient, par affinité, facilement s'intégrer, dans les milieux lipophiles, comme décrit dans les travaux de Giuseppone *et al.*⁴⁴⁶ Il en est de même pour les structures amphiphiles même si leur internalisation entrera en compétition avec leur auto-arrangement sous forme de micelles.

Pour se faire, des liposomes composés de DPPC et de DSPE-PEG(2000), selon un ratio molaire DPPC/DSPE-PEG(2000) 9:1 et une concentration finale en DPPC de 0,5 mg·mL⁻¹, ont été formés en accord avec le protocole décrit dans la partie « Matériel et méthodes ». Les molécules d'intérêt (MI), c'est-à-dire les composés Kéto et Malo étudiés, sont solubilisés dans du DMSO à une concentration de 100 mM. Ensuite, 2 µL de chaque solution ont été ajoutés à 2998 µL de milieu liposomal ou d'eau déionisée (conduisant à une concentration finale en MI de 70 µM). Les mélanges ainsi obtenus ont été analysés par spectroscopie UV-Vis, à différents intervalles de temps (0h, 1h, 3h, 6h et 24h) et à température ambiante, afin de suivre la cinétique d'internalisation des MI.

La figure IV. 2 représente l'évolution, en fonction du temps, de l'absorption des mélanges précédents dans lesquels les composés **40** (Figure IV. 4-A) et **50** (Figure IV. 4-B) ont été injectés. Premièrement, une légère augmentation de l'absorption maximale (<0,03) a été observée en fonction de la composition de la phase aqueuse (présence ou absence de liposomes) pour l'ensemble des MI. Deuxièmement, la même observation a été réalisée par rapport aux spectres enregistrés aux différents temps d'analyse. Par conséquent, en plus de sembler peu

efficaces, les internalisations des MI dans des liposomes, sur 24h, apparaissent comme extrêmement lentes, ce qui nous a conduit à abandonner cette méthode.

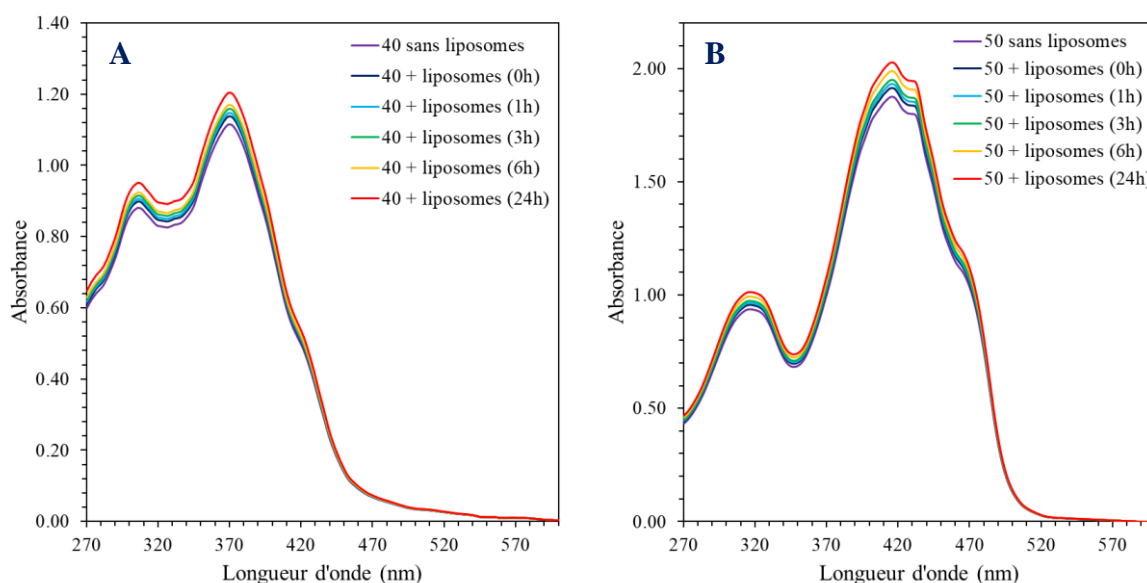


Figure IV. 4. Spectres d'absorption des composés **40** (A) et **50** (B) ($70 \mu\text{M}$) en milieu aqueux, en présence (rouge) ou absence (bleu) de liposomes

I.3.2. Internalisation pendant la formation des liposomes

La seconde stratégie envisagée pour encapsuler les différents composés dans les liposomes est basée sur l'hydratation et la sonication d'un film lipidique mince, ce dernier étant obtenu après évaporation d'un mélange DPPC/DSPE-PEG(2000)/MI dans le chloroforme. Le protocole détaillé est décrit dans la partie « Matériels et méthodes ».

Afin de prouver l'encapsulation des différents composés dans les liposomes, il faut tout d'abord s'assurer de leur insolubilité dans des milieux aqueux. Pour cela, des solutions initiales de MI à une concentration de $1,72 \text{ mM}$ dans du chloroforme sont réalisées puis un volume précis (dépendant de la concentration finale souhaitée) de chacune d'elles est évaporé, hydraté (10 mL d'eau déionisée à 60°C) puis ultrasoniqué pendant 30 minutes. Après un retour à température ambiante pendant une nuit, les surnageants des solutions aqueuses de MI obtenues, présentant différentes concentrations comprises entre 10 et $150 \mu\text{M}$, sont analysées par spectroscopie UV-Vis. Ensuite, leur lyophilisation et leur solubilisation dans de l'éthanol conduisent, après de nouvelles mesures d'absorbance, à la concentration maximale de produit solubilisé.

Les spectres UV-Vis des composés Kéto solubilisés dans l'eau, comme ici la molécule **40**, présentent une large bande d'absorption centrée sur 371 nm (Figure IV. 5-A). Un léger décalage

hypsochrome de cette bande est mis en avant lorsque le produit est solubilisé dans l'éthanol après lyophilisation ($\lambda_{\max} = 368$ nm, Figure IV. 5-B). Ces résultats sont également observés pour les composés Malo avec un pic large centré aux environs des 410-420 nm (Figures IV. 5-C et IV. 5-D).

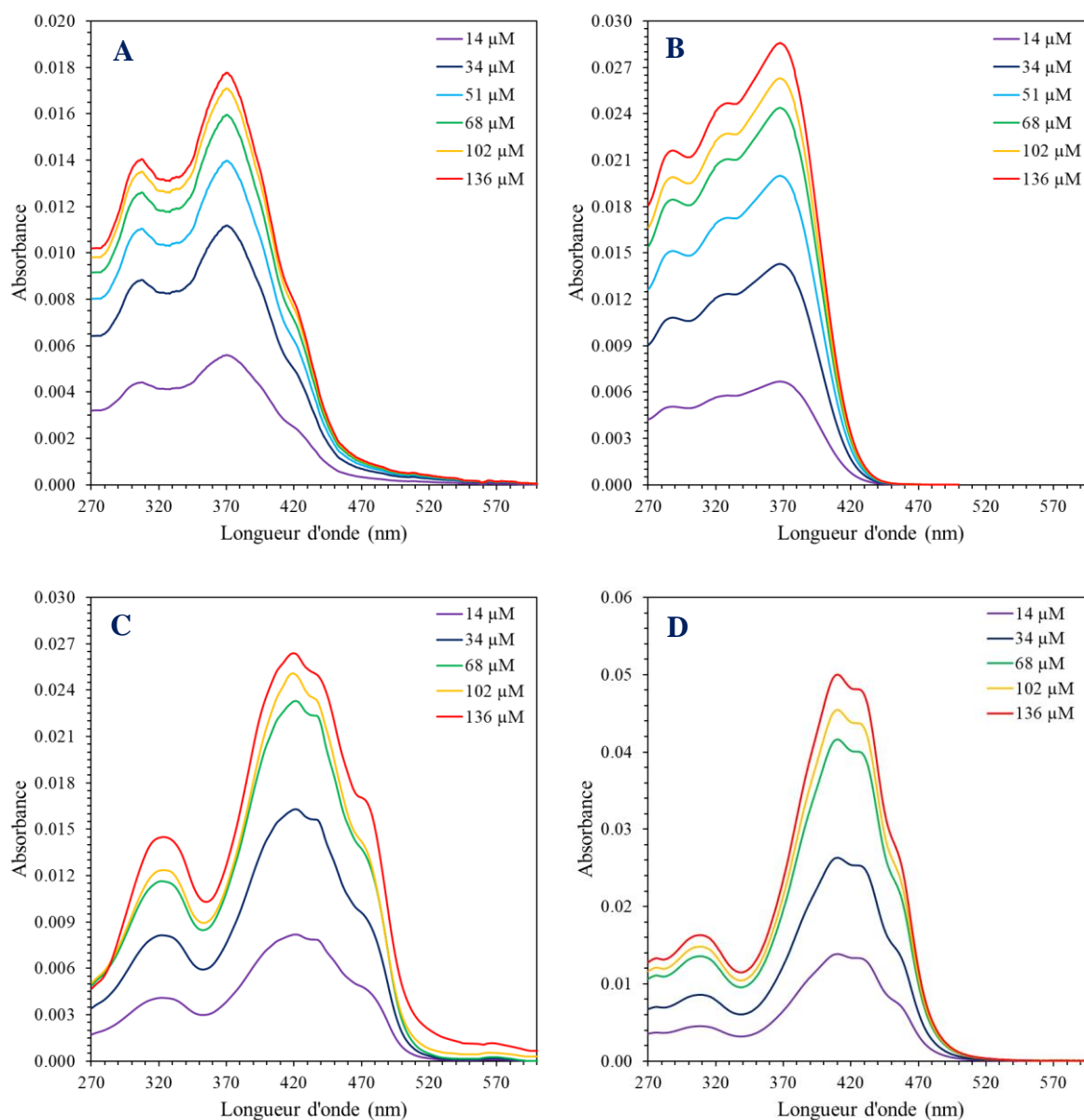


Figure IV. 5. Spectres d'absorption des composés **40** (A, B) et **50** (C, D) dans l'eau (A, C), puis après lyophilisation et solubilisation dans l'éthanol (B, D) à différentes concentrations

Aux vues de l'évolution de ces spectres, la solubilisation en milieu aqueux semble atteindre un plateau lorsque la concentration théorique en MI est supérieure à 70 μM (Figure IV. 6). En effet, l'absorbance maximale obtenue est de l'ordre de 0,01 pour les quatre composés Malo ainsi que pour les Kéto non amphiphiles (**40** et **41**). D'autre part, les molécules **55** et **56** semblent être les plus solubles dans l'eau, avec des absorbances mesurées de 0,07 et 0,04,

respectivement. A l'aide des coefficients d'absorption molaire déterminés dans le chapitre précédent et de l'évolution de l'absorption dans l'éthanol, les concentrations maximales des produits solubilisés ont été déterminées. Ces dernières sont évaluées à 2 et 1 μM pour les composés Kéto amphiphiles **55** et **56**, respectivement, alors que celles des autres composés sont inférieures à 500 nM. De ce fait, ces concentrations et ces absorbances ont été considérées comme négligeables pour l'étude envisagée.

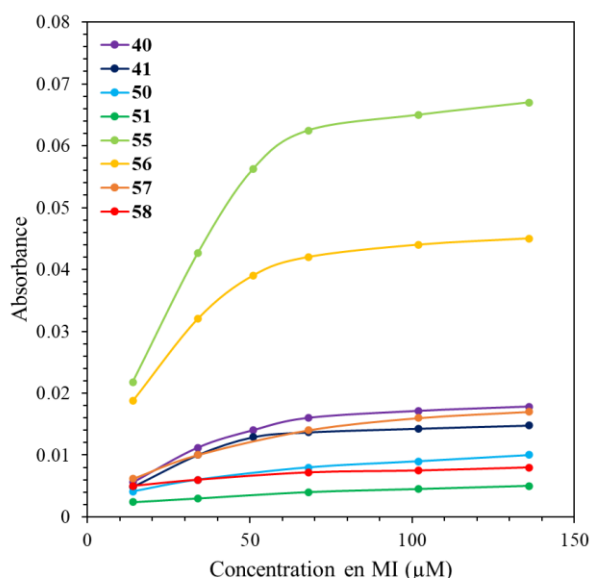


Figure IV. 6. Évolution de l'absorption à λ_{max} des MI (Kéto : 371 nm ; Malo : 415 nm) en fonction de leur concentration théorique en solution aqueuse

Du fait d'une solubilisation très faible, les solutions aqueuses de **55** et **56**, d'une concentration de 136 μM , se sont avérées être troubles. Une analyse DLS a permis de mettre en avant la formation d'objets d'une taille d'environ 70 nm à partir de **56**, alors qu'aucune mesure ou observation n'a été possible dans le cas de **55**. Des analyses SAXS sont en cours afin de caractériser les agrégats formés. Enfin, il est intéressant de noter l'instabilité de ces objets dans le temps puisqu'après une semaine à 4°C, ils ont atteint des tailles d'environ 1 μm .

Puisque les MI ne s'avèrent être que très partiellement solubles en milieu aqueux, des différences significatives d'absorbance maximale, dans le cas où ils sont encapsulés dans les liposomes, sont attendues. Ces derniers présentent un ratio molaire DPPC/DSPE-PEG(2000) de 95/5 et une concentration massique finale en DPPC dans l'eau de 0,5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. Plusieurs ratios molaires DPPC/MI, compris entre 100/0 et 80/20 et conduisant aux mêmes concentrations finales en MI dans l'eau que précédemment (entre 10 et 150 μM), sont étudiés.

Ces différents mélanges sont analysés par spectroscopie UV-Vis en prenant une solution de liposomes vides comme blanc.

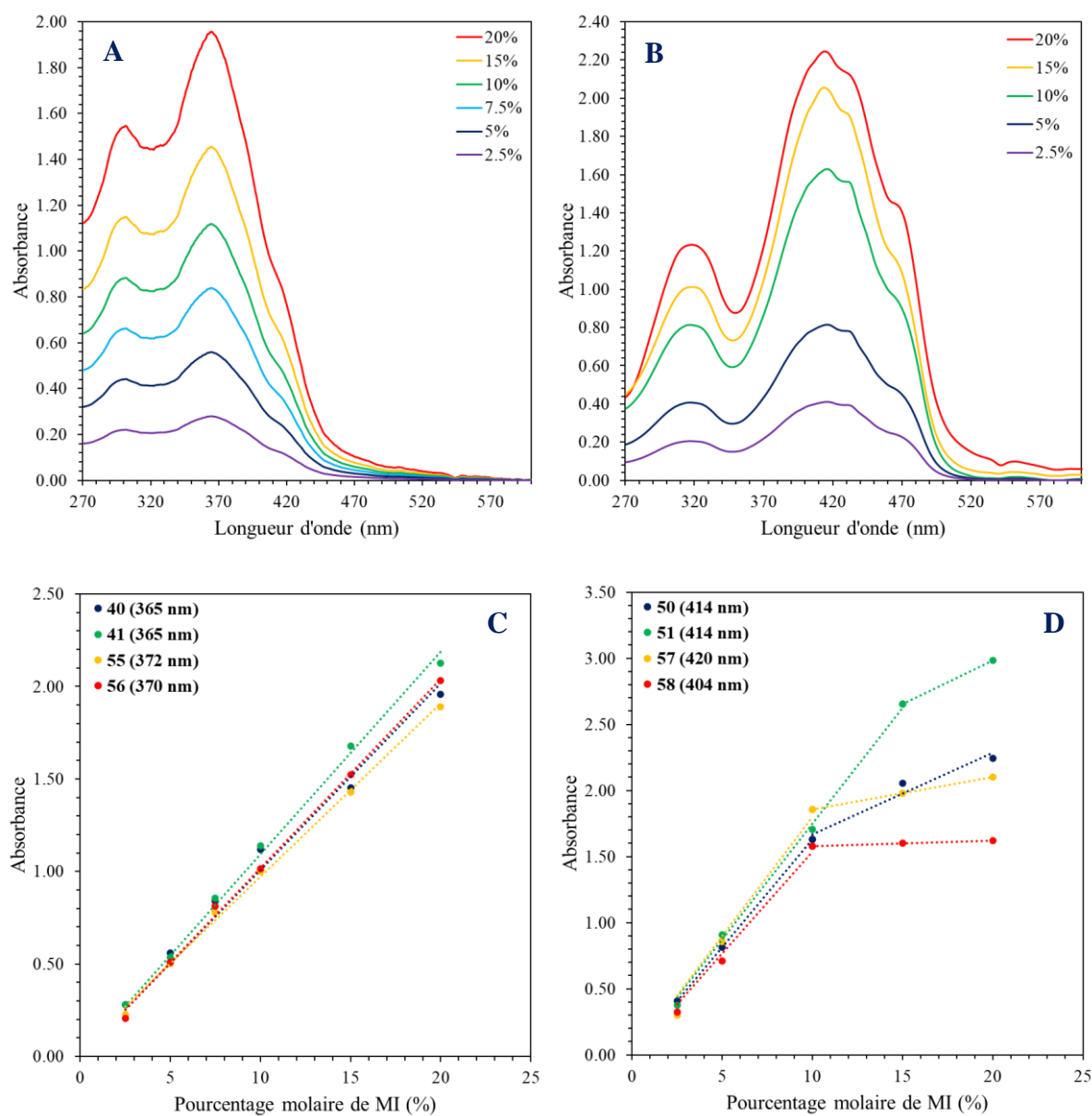


Figure IV. 7. Évolution des spectres d'absorption des composés **40** (A) et **49** (B) ainsi que de l'absorbance à λ_{max} des composés Kéto (C) et Malo (D) en fonction de leur pourcentage molaire théorique dans les liposomes

Les spectres d'absorption des différents mélanges obtenus présentent les mêmes bandes caractéristiques que ceux des MI obtenus en milieu aqueux. Toutefois, pour un pourcentage molaire théorique de MI donné, l'intensité d'absorption maximale s'avère être 50 fois supérieure (Figures IV. 7-A et IV. 7-B). Pour les composés Kéto, une large bande d'absorption centrée sur 365-372 nm (Figure IV. 7-A), dont l'intensité augmente de manière linéaire, est observée, démontrant ainsi une efficacité d'encapsulation constante en fonction du pourcentage molaire théorique initial (Figure IV. 7-C). A l'inverse, on peut remarquer que l'encapsulation

des composés Malo n'est pas constante, puisque l'absorbance au λ_{\max} (comprise entre 404 et 420 nm, Figure IV. 7-B), n'augmente pas linéairement pour des pourcentages molaires supérieurs à 10% (Figure IV. 7-D). Malgré cela, l'encapsulation des différents composés semble efficace. Par conséquent, cette méthode est retenue comme méthode de choix pour l'encapsulation des MI.

I.4. Détermination de la taille des liposomes chargés en MI

La taille des liposomes obtenus précédemment a été mesurée par une technique basée sur la mesure de l'intensité de la lumière diffusée, appelée DLS. Cette méthode révèle l'obtention d'une population monodisperse de liposomes (*PolyDispersityIndex*, $PDI < 0,3$) centrées sur des tailles comprises entre 50 et 270 nm en fonction du pourcentage molaire théorique et de la structure de la MI (Figure IV. 8).

En effet, l'internalisation de composés Kéto non amphiphiles (**40** et **41**) provoque l'augmentation de la taille des liposomes, évoluant de 85 nm (liposomes vides) à 95 nm (5% de **40**), pour finalement atteindre un plateau à 165 et 120 nm pour des pourcentages molaires de **40** et **41**, respectivement, compris entre 10 et 20% (Figure IV. 8-A). Inversement, la taille des particules reste constante à 85 nm pour le composé **55** à 20% et diminue à 54 nm pour le composé **56** à cette même concentration. Ceci peut être expliqué par le positionnement et les interactions de la molécule au sein de la membrane, tous deux induits par le groupement PEG et la chaîne alkyle. En effet, la molécule **56** présente le caractère amphiphile le plus fort (motif hydrophile PEG et chaîne alkyle en C₁₂), et est donc, susceptible d'interagir le plus fortement avec les lipides des liposomes.

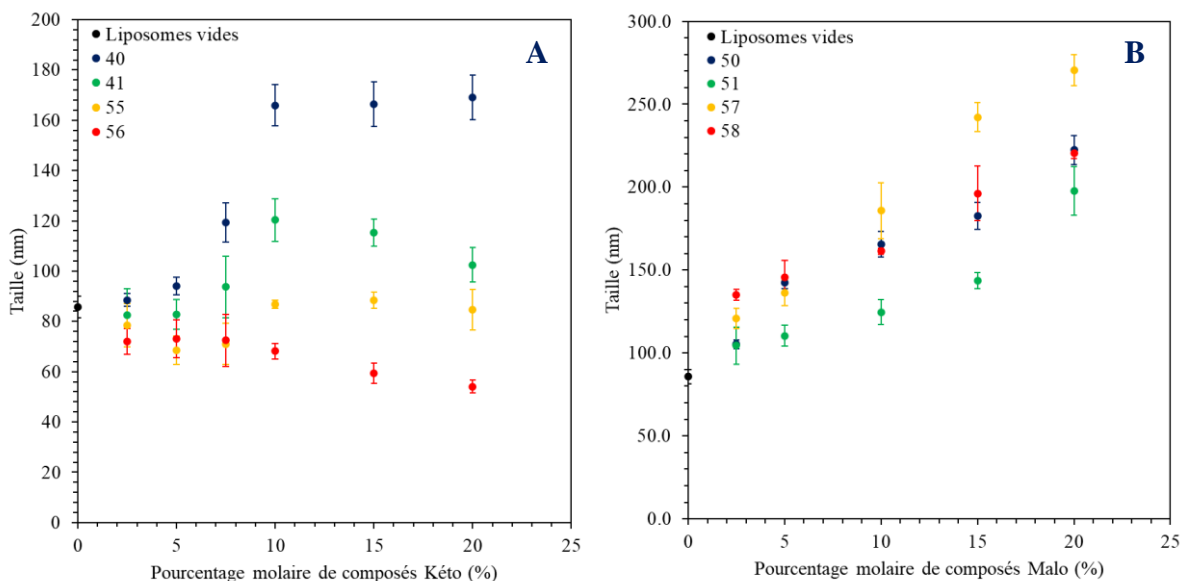


Figure IV. 8. Évolution de la taille des liposomes en fonction du pourcentage molaire en composés Kéto (A) et Malo (B) déterminée par DLS

Contrairement aux tendances observées lors de l'encapsulation des composés Kéto, la taille des liposomes augmente de manière continue avec le pourcentage molaire de composé Malo (Figure IV. 8-B). En effet, elle évolue de 85 nm, pour des liposomes vides, à plus de 190 nm, pour l'ensemble des composés. De plus, il est important de noter que pour une tête polaire donnée (phénol ou PEG), l'élongation de la chaîne alkyle induit la diminution de la taille des particules. Ce phénomène peut être expliqué de la même manière que dans le cas des composés Kéto.

La taille des liposomes chargés étant dépendante de la nature et de la concentration des composés internalisés, les interactions de ces familles avec les lipides membranaires doivent être différentes. Afin de vérifier cette hypothèse, une première étude portant sur la caractérisation de l'efficacité (EE) et du taux (TE) d'encapsulation a été réalisée.

I.5. Efficacité et taux d'encapsulation

Les valeurs de EE et de TE ont été déterminées par la solubilisation des liposomes et de leur contenu dans un solvant dans lequel les propriétés physicochimiques des MI étaient connues. La concentration de MI encapsulée a été obtenue par des mesures de spectroscopie UV-Vis.

Plus concrètement, 200 μ L du surnageant de chaque solution liposomale précédemment étudiée sont mélangés à 1,8 mL d'éthanol. Pour simplifier les calculs, l'hypothèse que les

coefficients d'extinction molaire de chaque composé solubilisé dans 100% d'éthanol ou dans un mélange éthanol/eau 9:1 volumique étaient similaires a été émise. Les résultats, obtenus grâce aux équations 1 et 2, sont présentés dans les tableaux IV. 1 et IV. 2.

$$EE (\%) = \frac{C_{MI \text{ encapsulée}}}{C_{MI \text{ totale}}} \times 100 \quad (\text{Équation 1})$$

$$TE (\%) = \frac{C_{MI \text{ encapsulée}}}{C_{Lipide \text{ totale}}} \times 100 \quad (\text{Équation 2})$$

Dans un premier temps, l'EE des composés Kéto s'avère être relativement constante malgré l'augmentation des pourcentages molaires de ces derniers. En effet, les valeurs moyennes d'EE ont été évaluées à 60-62% pour les composés **40**, **55** et **56** (Tableau IV. 1, Entrées 1, 3 et 4), alors que celle de **41** est de l'ordre de 92% (Tableau IV. 1, Entrée 2). Comme attendu, les TE augmentent linéairement, de 2 à 10%, avec le pourcentage molaire théorique de composés Kéto (Tableau IV. 1, Entrées 1, 3 et 4). Seul le composé **41** présente un TE maximal de 18% (Tableau IV. 1, Entrée 2). Aux vues de l'ensemble de ces résultats, le composé présentant l'internalisation la plus efficace est le composé **41**, ce qui peut être expliqué par son comportement très hydrophobe et sa grande affinité avec les milieux lipophiles.

Tableau IV. 1. Évolution de l'EE et du TE des composés Kéto en fonction de leur pourcentage molaire théorique

Entrée	Composé	Propriétés	Pourcentage molaire théorique					
			2,5	5	7,5	10	15	20
1	40	EE (%)	63	58	64	66	60	57
		TE (%)	2	3	5	7	8	10
2	41	EE (%)	86	93	98	93	92	97
		TE (%)	2	4	6	8	13	18
3	55	EE (%)	71	68	72	64	70	61
		TE (%)	2	3	5	6	7	9
4	56	EE (%)	65	61	71	66	59	57
		TE (%)	2	3	5	6	8	10

Dans un second temps, il est important de noter que les composés Malo ne se comportent pas de la même manière que leurs analogues Kéto. En effet, les composés **50**, **57** et **58** présentent des valeurs d'EE constantes (62, 76 et 77%, respectivement) lorsque les pourcentages molaires théoriques de ces derniers sont inférieurs ou égaux à 10% (Tableau IV. 2, Entrées 1, 3 et 4). Une forte diminution de l'EE est observée au-delà. En effet, à 20% molaire, les EE ne sont plus

que de 47, 50 et 28%, respectivement. Toutefois, cette tendance n'est pas observée pour le composé **51** puisque son EE est évaluée à 87% en moyenne sur l'ensemble des pourcentages molaires (Tableau IV. 2, Entrée 2). De manière logique, l'évolution du TE est similaire à celle de l'EE. En effet, les valeurs obtenues pour le composé **51** augmentent de manière linéaire, de 2 à 15%, avec le pourcentage molaire théorique (Tableau IV. 2, Entrée 2). Cette même observation est réalisée pour les autres composés mais uniquement lorsque les pourcentages molaires sont compris entre 2,5 et 10%, où le TE évolue de 2 à 6-9% (Tableau IV. 2, Entrées 1, 3 et 4).

Tableau IV. 2. Évolution de l'EE et du TE des composés Malo en fonction de leur pourcentage molaire théorique

Entrée	Composé	Propriétés	Pourcentage molaire théorique				
			2,5	5	10	15	20
1	50	EE (%)	60	61	63	52	47
		TE (%)	2	4	6	7	8
2	51	EE (%)	80	89	85	92	84
		TE (%)	2	5	8	13	15
3	57	EE (%)	73	77	80	62	50
		TE (%)	2	4	7	8	9
4	58	EE (%)	81	74	76	41	28
		TE (%)	2	4	6	6	5

Afin de concentrer l'étude des différentes réponses photoinduites en fonction de la structure des composés irradiés, le pourcentage molaire théorique des MI sera fixé, par la suite, à 10%. Ceci permet de se soustraire à d'éventuelles diminutions d'EE et de TE, tout en étudiant des structures liposomales présentant les tailles maximales.

I.6. Coefficients d'extinction molaire des composés Kéto en liposomes

Puisque l'EE des composés Kéto a été déterminée, il est possible de calculer la concentration réelle internalisée/encapsulée, et par conséquent, d'en déduire leur coefficient d'extinction molaire à λ_{\max} en milieu confiné. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau IV. 3).

Tableau IV. 3. Coefficients d'extinction molaire des composés Kéto et Malo encapsulés en liposomes

Composé Kéto	ϵ ($M^{-1}\cdot cm^{-1}$)	Composé Malo	ϵ ($M^{-1}\cdot cm^{-1}$)
40	24800	50	38800
41	16900	51	29700
55	22200	57	33500
56	25000	58	30400

Pour une même famille de composés, les valeurs apparaissent toutes du même ordre de grandeur. En effet, les coefficients des composés Kéto sont compris entre 17000 et 25000 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$, alors que ceux des composés Malo varient de 30000 à 39000 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$. De plus, ils sont tous 40% plus faibles que ceux obtenus lorsque les composés sont solubilisés dans le chloroforme. Malgré cela, les résultats obtenus confirment une nouvelle fois l'efficacité de la méthode d'encapsulation de ces composés dans des liposomes. Ces derniers vont donc maintenant être irradiés et leur réponse photoinduite sera étudiée et présentée.

II. Études des réponses photoinduites sur des liposomes

Dans la perspective d'une thérapie assistée par la lumière basée sur la modification des propriétés de la membrane lipidique par des photoswitches moléculaires, il est essentiel de caractériser les interactions du composé avec la bicouche lipidique et les différents effets provoqués par la présence des deux isomères en son sein. Dans ce contexte, des études théoriques, concentrées sur les interactions entre les lipides et des photoswitches moléculaires (CC, **1** et **40**), ont été réalisées en collaboration avec A. Monari. Ensuite, des solutions liposomales contenant 10% molaire de composés Kéto seront irradiées et leurs réponses photoinduites seront étudiées. L'effet du confinement de ces molécules sera mis en avant.

II.1. Études théoriques des interactions entre des lipides et des photoswitches moléculaires

Afin d'étudier les interactions entre les différents constituants de la membrane, et plus précisément, entre les photoswitches moléculaires et les lipides, un modèle de bicouche lipidique, constitué DPPC entouré d'une couche d'eau et d'ions afin de mimer les conditions physiologiques, a été réalisé. Dans un premier temps, la cyclocurcumine naturelle et l'analogue pyrone **1** ont été étudiés. Après les avoir placés au sein de la phase aqueuse du modèle, des simulations classiques de dynamique moléculaire (DM) à l'équilibre ont été réalisées. Bien

qu'une interaction de courte durée entre les photoswitches et la région des têtes polaires lipidiques soit observée, aucune pénétration spontanée de la membrane lipidique ou formation d'agrégat stable à l'interface eau/membrane n'a pu être appréciée sur le temps d'étude couvert par les simulations, et ce, quel que soit l'isomère utilisé. Il se peut que la durée nécessaire pour observer ce phénomène de pénétration de la membrane soit plus long que celle couverte par les simulations DM à l'équilibre.

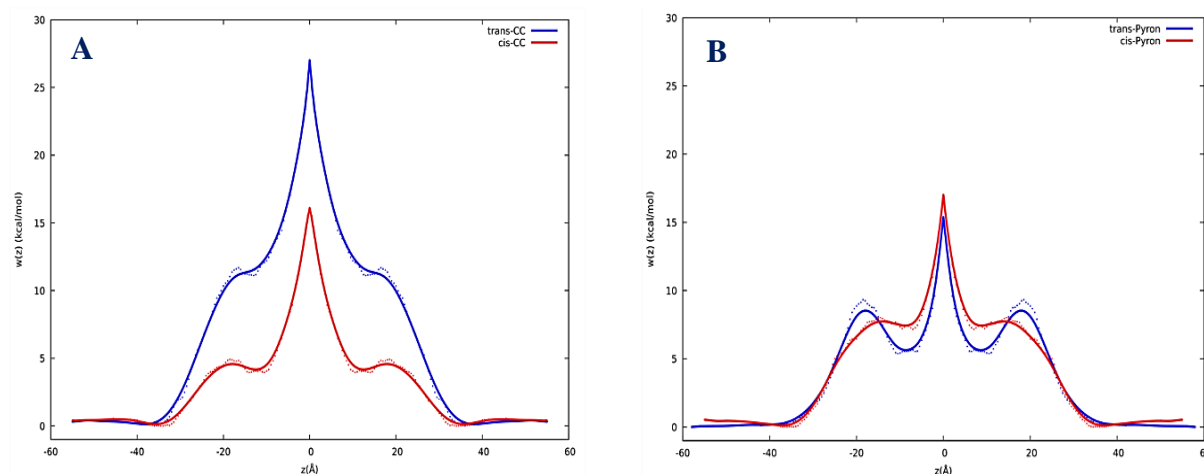


Figure IV. 9. Profil d'énergie libre de pénétration de la membrane de la CC (A) et de l'analogue γ -pyrone **1** (B)

Pour pallier ce problème, un échantillonnage amélioré des isomères *E* et *Z* de la CC et du composé **1** interagissant avec une bicouche de DPPC a été réalisé. Pour se faire, une technique récemment développée, nommée metaeABF, a été utilisée pour obtenir le profil d'énergie libre (PEL) lié à la pénétration des photoswitches au sein de la bicouche lipidique.^{447,448} La distance entre les centres des composés et de la bicouche lipidique a été choisi comme variable d'étude.

Aux vues des énergies libres de pénétration de la membrane (Figure IV. 9-A), les isomères *E* et *Z* de la CC ne semblent pas pouvoir s'y insérer. Alors qu'un minimum d'énergie libre, d'environ $2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, est observé à l'interface eau-tête polaire pour les deux isomères, le PEL de la CC sous forme *E* augmente régulièrement pour atteindre les $27 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ au centre de la bicouche lipidique. Seul un plateau, correspondant à une légère stabilisation au niveau de la région tête polaire/cœur hydrophobe, peut être observé à une distance d'environ $15\text{-}20 \text{ \AA}$ du centre. L'isomère *Z* présente, quant à lui, un profil globalement similaire à celui de l'isomère *E*. Toutefois, la barrière d'énergie libre de pénétration de la membrane est réduite à environ $15 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ et un minimum apparaît à la région tête polaire/cœur hydrophobe indiquant un état métastable.

L'analogue **1** présente un comportement légèrement différent, comme présenté sur la figure IV. 9-B. Dans les deux cas, la conformation globale d'énergie libre minimale est toujours atteinte lorsque le composé réside dans la phase aqueuse. Alors que la pénétration de la membrane par l'isomère *Z* semble encore défavorable, avec un PEL imitant celui de la CC, celle de l'isomère *E* s'avère être plus favorable. En effet, un minimum légèrement plus profond, d'environ 2-3 kcal·mol⁻¹, peut être observé au niveau des têtes polaires, indiquant, une nouvelle fois, la formation d'un état métastable. Bien que les structures des deux composés précédents soient similaires, il est important de noter que les états métastables sont formés par le même isomère. Tout comme dans le cas de la CC, l'état lié à la membrane devrait être de courte durée aux vues des barrières d'énergie libre relativement faibles.

Afin de pallier ce problème, une solution, basée sur la fonctionnalisation du composé **1** à l'aide d'un groupe latéral hydrophobe, tel que le *n*-butyle (**40**), a été envisagée puisque cette modification structurelle bouleverse totalement le PEL, en particulier pour l'isomère *E* (Figure IV. 10-A). En effet, cet isomère présente un minimum d'énergie libre assez profond, à l'interface tête polaire/cœur hydrophobe, atteint en franchissant une barrière relativement faible d'environ 2-3 kcal·mol⁻¹. Bien qu'une pénétration complète de la membrane ne puisse pas être prévue, en raison de la barrière d'énergie libre élevée pour le franchissement de la membrane, dépassant 12 kcal·mol⁻¹, le composé **40** apparaît comme un candidat prometteur afin de modifier les paramètres physiques de la membrane.

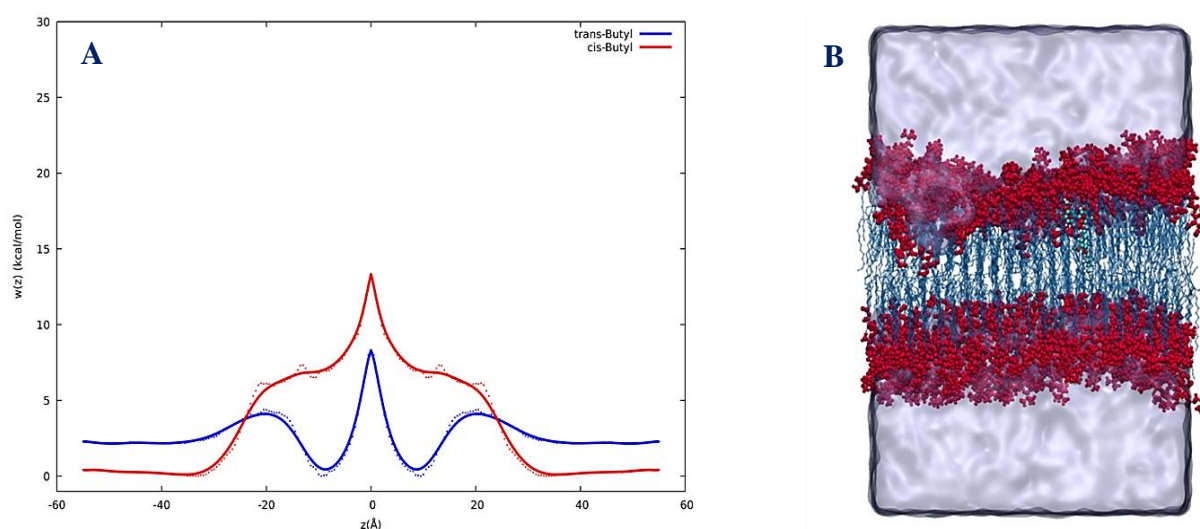


Figure IV. 10. Profil d'énergie libre de pénétration de la membrane du composé **40** (A) et représentation des interactions de l'isomère *E* avec les têtes polaires des lipides au sein d'une membrane (B)

La formation de systèmes DPPC/**40** compacts ainsi que le positionnement précis du photoswitch dans la membrane sont favorisés par différentes interactions entre les deux

constituants (Figure IV. 10-B). Alors que la première est une interaction entre la partie butyle de **40** avec le cœur hydrophobe de la membrane, la seconde est caractérisée par la formation d'un réseau favorable de liaisons hydrogène avec les groupes polaires (Figure IV. 11-A). En effet, le groupe hydroxyle porté par **40** interagit avec les atomes d'oxygène les plus proches des esters lipidiques. Il est important de noter que, sur l'évolution temporelle des distances entre les deux parties, ces dernières restent stables malgré la présence d'autres interactions avec des lipides vicinaux (Figure IV. 11-B). Enfin, certaines molécules d'eau semblent former des liaisons hydrogène auxiliaires avec l'atome d'oxygène carbonyle du noyau pyrone, ce qui contribue à la stabilité globale du système.

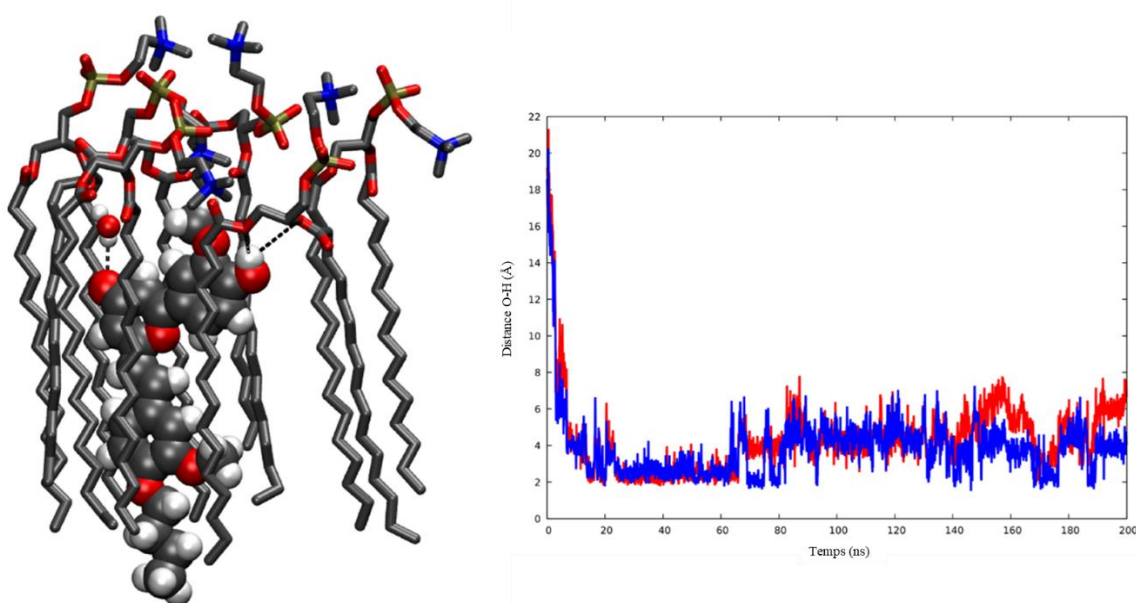


Figure IV. 11. Interactions entre le composé **40** et le DPPC (A) et évolution des distances Oxygène(ester)-Hydrogène correspondantes en fonction du temps (B)

A l'inverse, le PEL de l'isomère *Z* du composé **40** est similaire à celui de l'analogue **1**. Seuls des états liés métastables de courte durée peuvent être mis en évidence.

Aux vues de l'ensemble de ces résultats, l'utilisation de photoswitches moléculaires de type γ -pyrone, amphiphiles ou non et portant des chaînes grasses, apparaît comme un moyen efficace de perturber sélectivement les propriétés des membranes lipidiques et biologiques. Alors que l'isomère *E* est plus stable dans la partie lipophile que dans la phase aqueuse, l'isomère *Z* est à la fois expulsé de la membrane et repoussé par celle-ci, une fois à l'extérieur. Afin de mettre ces phénomènes en évidence, les réponses photoinduites des composés Kéto, encapsulés dans des liposomes, ainsi que les interactions entre ces deux constituants ont été étudiées. L'impact du confinement de ces molécules a notamment été mis en avant.

II.2. Photoisomérisation des composés Kéto

Afin d'étudier l'influence du confinement sur les réactions d'isomérisation des composés Kéto, des solutions liposomales contenant chacune 10% molaire de photoswitch moléculaires ont été irradiées à 375 nm puis à 300 nm. Ces expériences ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires, notamment de puissance d'irradiation (28 et 350 mW, respectivement), que précédemment. Comme dans le cas des photoisomérisations en solvant organique, l'évolution de l'absorption sous irradiation a été enregistrée en fonction du temps. Cela permettra de déterminer les paramètres cinétiques des deux réactions (isomérisations directe et inverse) pour chaque composé.

La première observation effectuée, au cours du suivi temporel de l'absorption des réactions d'isomérisation directe, $E \rightarrow Z$, de l'ensemble des composés, est le ralentissement de ces dernières dû au confinement des MI dans des liposomes. Alors que l'EPS1 en solvant organique est obtenu en quelques minutes, celui en milieu confiné est atteint en plusieurs heures. De plus, les constantes de vitesse des réactions de photoisomérisation directe chutent de $27 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ et $42 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour les composés **40** et **56**, respectivement, dans le chloroforme, à $0,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ et $2,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ en milieu liposomal (Tableau IV. 4, Entrées 1 et 4).

Il est intéressant de noter que les constantes de vitesse de photoisomérisation directe en milieu confiné varient en fonction de la structure des composés. Plus la molécule présente un caractère amphiphile et plus la cinétique de la réaction d'isomérisation $E \rightarrow Z$ est rapide. En effet, les constantes de vitesse de photoisomérisation directe augmentent de $0,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour la molécule **40** à $2,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour **58**, en passant par $0,7 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ lors de l'ajout d'une chaîne grasse à 12 atomes de carbone (composé **41**), et par $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ en fonctionnalisant le groupement hydroxyle par un bras PEG (composé **57**) (Tableau IV. 4, Entrées 2 et 3). Ceci est en accord avec les résultats théoriques portant sur le positionnement et les interactions des molécules amphiphiles avec les lipides dans les membranes.

Tableau IV. 4. Constantes de vitesse de photoisomérisation directe des composés Kéto en milieu liposomal et variations de la taille des liposomes avant et après irradiation à 375 nm

Entrée	Composé	$k_{E \rightarrow Z}^{375} \cdot 10^3 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	Taille avant irr. (nm)	Taille après irr. (nm)
1	40	0,2	165	95
2	41	0,7	120	90
3	55	1,5	87	82
4	56	2,8	68	79

Au cours d'une irradiation prolongée à 375 nm, deux phénomènes participent à la diminution de l'absorption totale de la solution liposomale contenant le composé **40** (Figure IV. 12). Alors que le premier correspond à l'isomérisation des photoswitches moléculaires (Figure IV. 12-B, courbe bleue), le second est attribué à la libération lente de l'isomère Z dans l'eau. En effet, l'absorption totale de la solution continue de diminuer d'une manière qui rappelle un effet de dilution, jusqu'à atteindre un plateau après plusieurs jours (Figures IV. 12-A et IV. 12-B, courbe rouge). La constante de vitesse de l'expulsion de l'isomère Z est évaluée à $0,01 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, ce qui est cohérent avec la formation d'un état métastable. De plus, la taille des liposomes diminue fortement sous irradiation, de 165 à 95 nm (Tableau IV. 4, Entrée 1). Toutes ces observations sont en accord avec les résultats théoriques portant sur l'expulsion de l'isomère Z, mais aussi de la formation d'un milieu moins encombrant entre les photoswitches et les lipides.

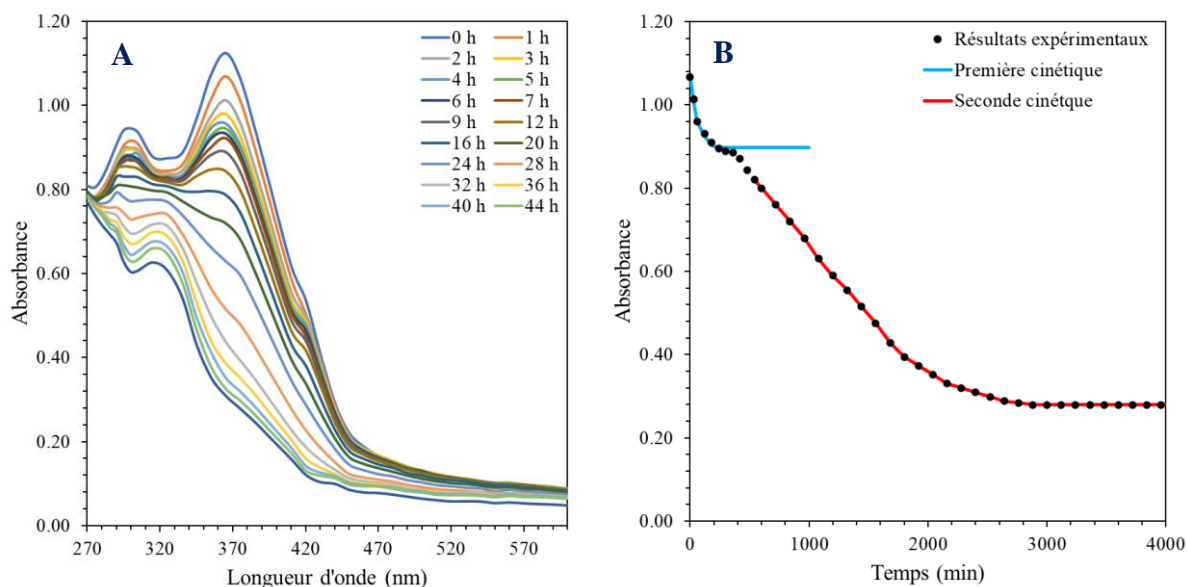


Figure IV. 12. Évolution des spectres d'absorption du composé **40** de l'EI à l'EPS1 sous irradiation à 375 nm (28 mW) en liposomes (A) et variation correspondante de l'absorbance à 375 nm en fonction du temps (B)

Afin de justifier l'attribution du premier phénomène à l'isomérisation des composés Kéto, la même expérience a été réalisée avec une puissance d'irradiation beaucoup plus élevée (1,5 W). L'EPS1 est atteint en quelques dizaines de minutes, sans expulsion notable du photoswitch. Cette dernière se produit bien plus tard (Figure IV. 13-A).

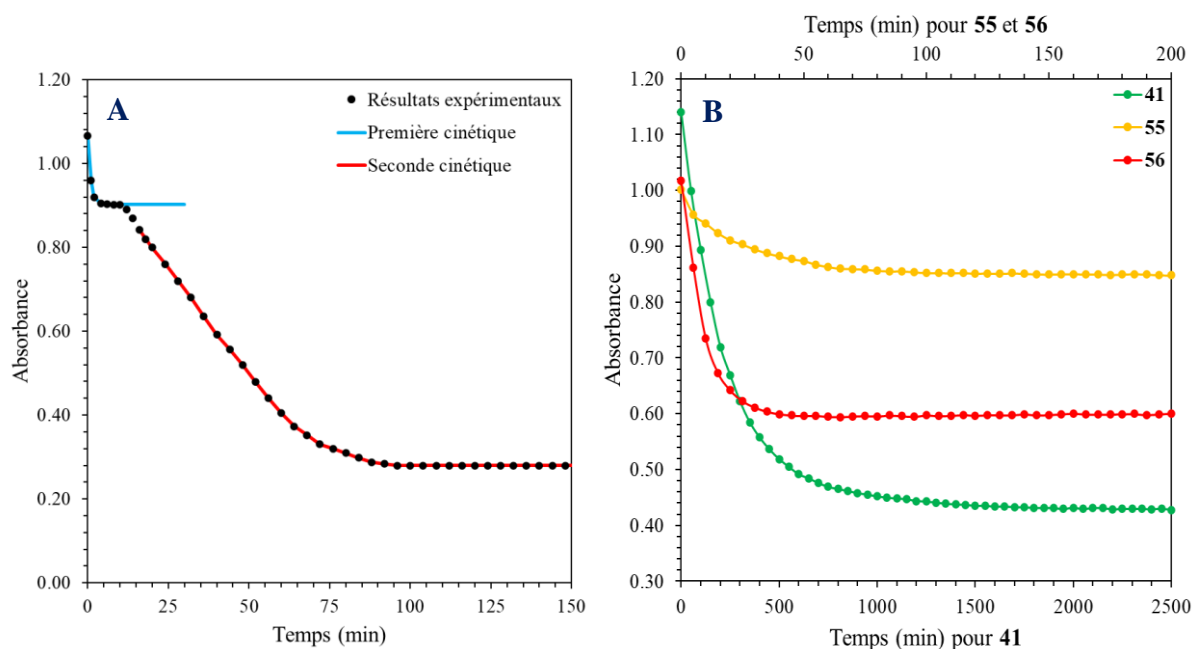


Figure IV. 13. Variation de l'absorbance à 375 nm au cours de la photoisomérisation directe des composés Kéto encapsulés dans des liposomes sous irradiation à 375 nm : composé **40** (1,5 W) (A) et composés **41**, **55** et **56** sous (28 mW) (B)

Bien que ces deux phénomènes n'apparaissent pas clairement sur les cinétiques de photoisomérisation directe des composés **41**, **55** et **56**, les variations de taille des liposomes avant et après irradiation à 375 nm (Tableau IV. 4, Entrées 2 à 4) ainsi que l'évolution des spectres UV-Vis laissent supposer leur coexistence (Figure IV. 13-B). En effet, ces derniers présentent les mêmes tendances que celui du composé **40** avec notamment les mêmes rappels de l'effet de dilution. De plus, les tailles de particules évoluent de 120, 87 et 67 nm pour **41**, **55** et **56**, respectivement, à 90, 82 et 79 nm. Les valeurs obtenues après irradiation sont très proches de la taille des liposomes vides. Du fait de ces résultats similaires, il semblerait que les quatre composés étudiés présentent le même comportement sous irradiation dans une bicouche lipidique.

II.3. Photothermie des composés Malo

Les réponses photoinduites des composés Malo, s'exprimant sous forme de production de chaleur, ont, elles aussi, été étudiées afin de démontrer l'influence du confinement sur leur efficacité. Tout comme lors des études en solvants organiques, les solutions liposomales contenant 10% molaire de composés Malo ont été irradiées à 470 nm pendant 300 s et leur température a été enregistrée afin de déterminer l'efficacité de conversion photothermique et la résistance à la fatigue de chaque composé.

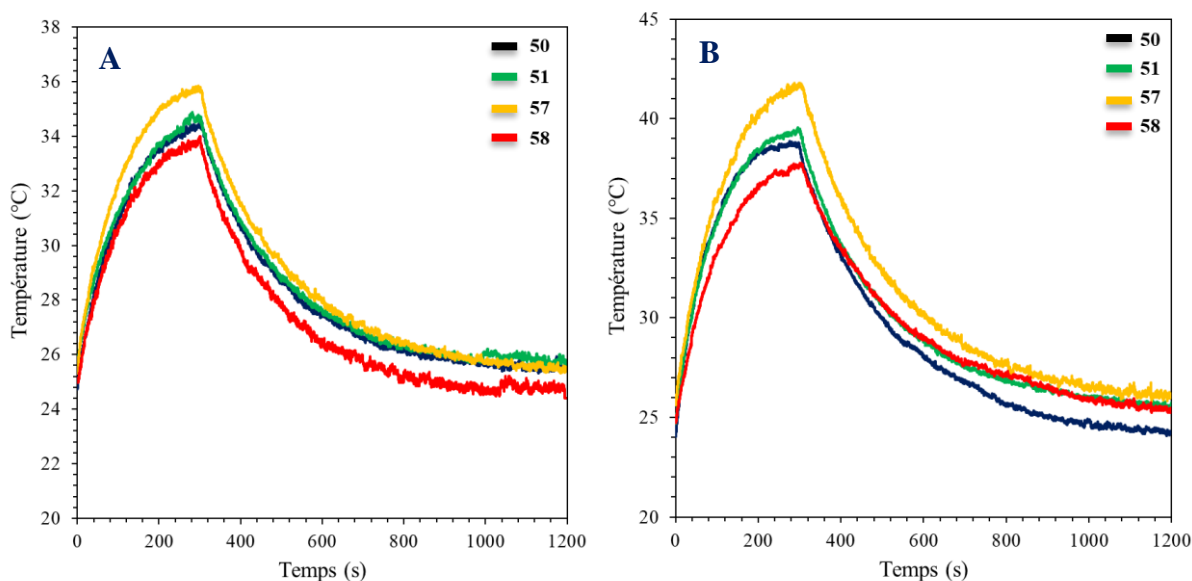


Figure IV. 14. Évolution de la température des solutions liposomales contenant 10% molaire de composés Malo au cours d'un cycle on/off d'irradiation à 470 nm ($0,68 \text{ W.cm}^{-2}$ (A) et $1,36 \text{ W.cm}^{-2}$ (B))

Comme le présente la figure IV. 14, la production de chaleur est similaire pour l'ensemble des composés, avec des températures maximales allant de 34 à 36°C. Ceci peut être expliqué par la présence de groupements donneurs, issus de la même famille, sur les composés ce qui leur procurent des absorbances du même ordre de grandeur (Figure IV. 7). Contrairement aux expériences en milieu libre, l'augmentation de la production de chaleur se fait de façon non proportionnelle par rapport à l'irradiance du laser. En effet, l'élévation de température de la solution liposomale contenant le composé **50** est évaluée à 10 et 14°C, pour des irradiances respectives de $0,68$ et $1,36 \text{ W.cm}^{-2}$. Cette tendance est également observée pour les autres composés. Enfin, les températures maximales obtenues sont bien plus faibles que celles en milieu libre (DMSO) pour une concentration et une irradiance données. En effet, le composé **50** présente une concentration de $43 \mu\text{M}$ (calculée à l'aide de l'EE) ce qui peut être comparé à l'expérience où ce dernier est solubilisé dans le DMSO à hauteur de $40 \mu\text{M}$. Dans le premier cas, l'élévation de température est évaluée à 10°C , alors que dans le second, elle est de 25°C . Ce résultat démontre l'influence du confinement qui limite la rotation de certains groupements du composé et par conséquent, la production de chaleur.

Les efficacités de conversion photothermique des composés Malo en liposomes ont été déterminées à deux irradiances différentes ($0,68$ et $1,36 \text{ W.cm}^{-2}$). Les valeurs sont présentées dans le tableau IV. 5.

Tableau IV. 5. Efficacité de conversion photothermique des composés Malo en liposomes en fonction de l'irradiance du laser (0,68 et 1,36 W.cm⁻²)

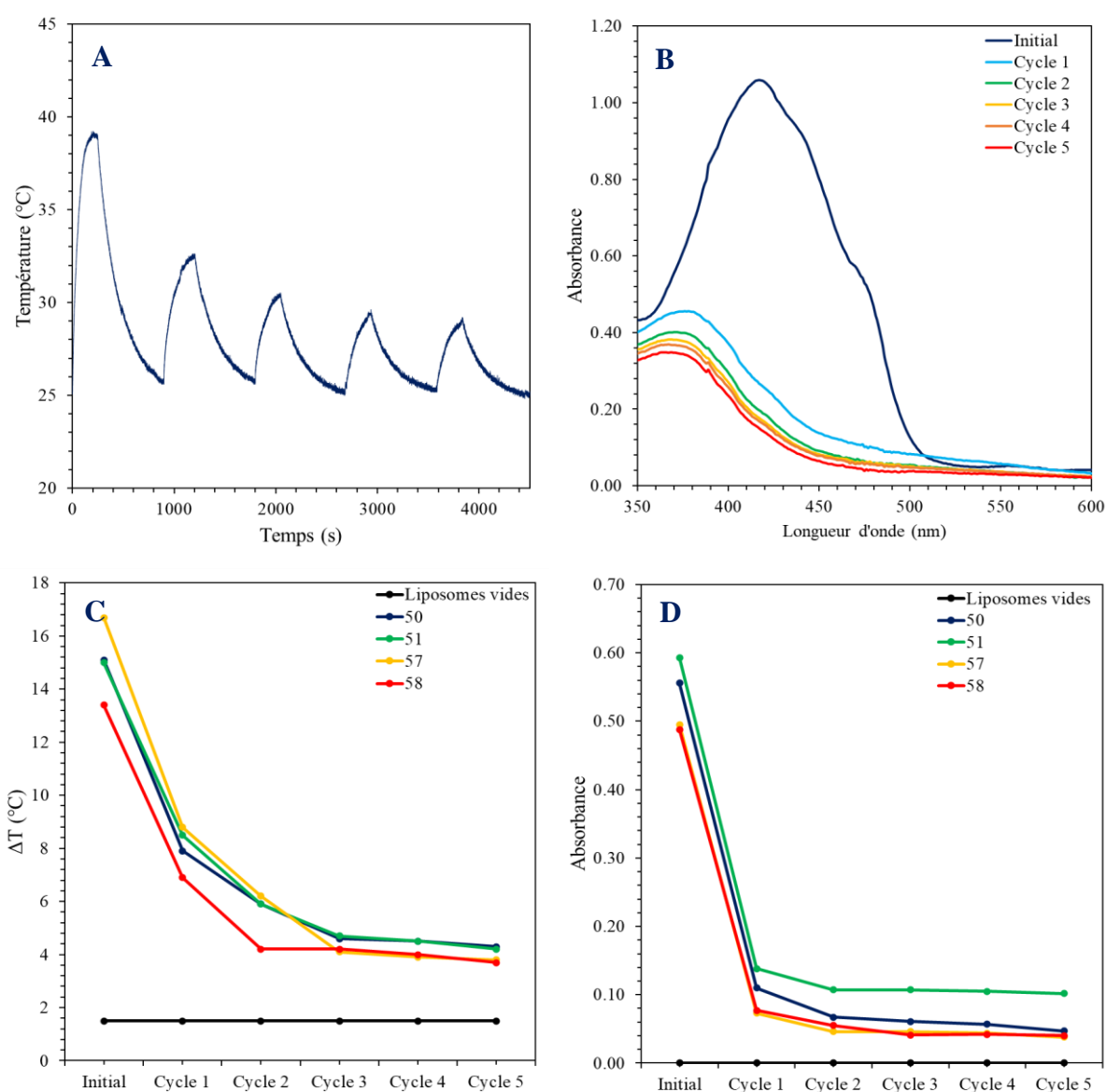
Entrée	Composé	Irradiance (W·cm ⁻²)	A ₄₇₀	T _{Max} – T _{Surr} (°C)	τ _s (s)	hS (mW·°C ⁻¹)	η (%)
1	50	0,68	0,556	10,2	243,2	3,44	8
		1,36	0,556	15,1	229,1	3,65	14
2	51	0,68	0,593	9,8	215	3,89	9
		1,36	0,593	15	264,7	3,16	12
3	57	0,68	0,495	11,2	215,6	3,88	12
		1,36	0,495	16,7	240,3	3,48	16
4	58	0,68	0,488	10,9	209,5	3,99	20
		1,36	0,488	13,4	276,2	3,03	21

Aux vues de ces résultats, et contrairement à ceux obtenus en solution, l'efficacité de conversion photothermique augmente avec l'irradiance. De plus, il apparaît que plus la molécule présente un caractère amphiphile plus son efficacité de conversion photothermique est élevée, et ce, pour les deux irradiances utilisées. En effet, alors que les efficacités du composé **50** sont évaluées à 8 et 14% pour des irradiances de 0,68 et 1,36 W·cm⁻² (Tableau IV. 5, Entrée 1), respectivement, celles du composé **58** sont d'environ 20-21% pour les mêmes irradiances (Tableau IV. 5, Entrée 4). Tout comme les températures maximales atteintes, les valeurs d'efficacité de conversion photothermique obtenues en liposomes sont inférieures à celles obtenues précédemment dans le DMSO, démontrant par conséquent, l'influence de l'encombrement du milieu.

Les températures maximales des solutions sous irradiation étant proches de la température de transition de phase du DPPC, qui est de 41°C, les comportements et caractéristiques des liposomes au cours de plusieurs cycles d'irradiation on/off à 470 nm semblent particulièrement intéressants. Ces derniers ont également été utilisés afin de déterminer l'impact du confinement sur la résistance à la fatigue photothermique des composés Malo. Enfin, afin d'exclure l'instabilité des membranes sous irradiation, les mêmes analyses ont été réalisées sur la solution de liposomes vides.

Pour étudier la résistance à la fatigue photothermique, les solutions liposomales contenant 10% molaire de composés Malo ont été irradiées pendant 300 s à 470 nm (1,36 W·cm⁻²) et une mesure d'absorption est réalisée entre chaque cycle, le tout sur 5 cycles. Les résultats sont strictement différents de ceux obtenus en milieu libre dans le DMSO. En effet, les composés Malo, en liposomes, présentent une forte instabilité puisque l'élévation de température lors du

premier cycle est de 14°C alors que celle obtenue lors du dernier cycle n'est plus que de 4°C, avec une perte de 7°C lors du premier cycle (Figure IV. 15-A). Les spectres UV-Vis révèlent une forte modification chimique des composés internalisés puisque l'intensité d'absorption à 470 nm diminue, après le premier et le second cycle d'irradiation, de plus de 80% et 90%, respectivement (Figure IV. 15-B). De plus, la bande d'absorption maximale est déplacée de manière hypsochrome, de 420 à 370 nm. Ces résultats sont similaires pour l'ensemble des composés Malo (Figures IV. 15-C et IV. 15-D). Ceci peut être expliqué par la dégradation photochimique du groupement malonitrile en milieu aqueux en diamide ou en diacide, groupements attracteurs plus faibles que le malonitrile.



La détermination de la variation de tailles des liposomes en fonction des cycles photothermiques a été réalisée sur des volumes de 200 μL de solution liposomale. Ces dernières ont été irradiées entre une et cinq fois, puis diluées dans 800 μL d'eau déionisée. Enfin, ces solutions ont été analysées par DLS afin d'obtenir la taille des particules. Comme le présente la figure IV. 16, les liposomes, contenant le composé **50**, diminuent fortement en taille plus le nombre de cycle augmente. En effet, ils varient de 165 nm initialement à environ 110-120 nm après le premier cycle d'irradiation. Les tailles n'évoluent plus par la suite. Enfin, des résultats identiques sont observés pour les autres composés Malo alors que la taille des liposomes vides n'évolue pas, quel que soit le nombre de cycle photothermique. Ces observations peuvent être expliquées par l'expulsion, en dehors de la membrane, des composés insolubles dans la phase aqueuse.

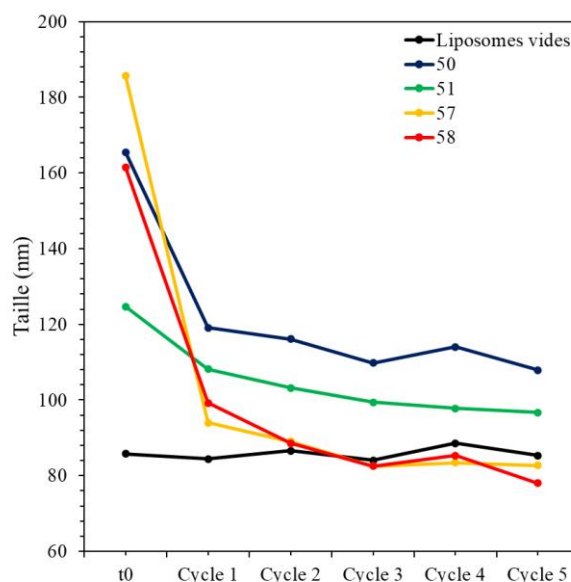


Figure IV. 16. Evolution de la taille des liposomes contenant 10% molaire de composés Malo en fonction du nombre de cycle d'irradiation

L'ensemble de ces résultats permet de démontrer l'influence de la réponse photoinduite des composés Malo, s'exprimant par la production de chaleur, sur la fluidité membranaire. Alors que le confinement de la molécule dans un liposome affaiblit l'efficacité de conversion photothermique, celle-ci s'avère être suffisante pour fluidifier les membranes aux vues de la diminution de la taille des particules. Par conséquent, ces molécules sont de bons candidats pour des applications en thérapie. Par la suite, l'impact de la photothermie sur des monocouches de Langmuir sera étudié.

III. Études des réponses photoinduites sur des films de Langmuir

III.1. Généralités sur les films de Langmuir

De par leur nature amphiphile, les phospholipides peuvent s'organiser en bicouches lipidiques, mais il est également possible de les voir s'organiser en monocouches aux interfaces. Lorsqu'il s'agit de celle entre l'air et l'eau, les films formés sont appelés films de Langmuir. Dans cette configuration, les queues hydrophobes sont dirigées vers l'air tandis que les têtes polaires hydrophiles sont immergées dans la phase aqueuse. Afin d'étudier, en compression, les différents états physiques des lipides (gaz, liquide expansé, liquide condensé ou solide) constituant le film, une méthode communément employée est la balance de Langmuir.

III.1.1. Monocouche de Langmuir

D'une manière générale, les films de Langmuir sont obtenus après épandage d'une solution de molécules amphiphiles, solubilisées dans un solvant organique, volatil et non miscible à l'eau, à l'interface air/eau et évaporation de ce dernier. Il peut s'agir du chloroforme ou du THF.

La présence de ces molécules amphiphiles à la surface de l'eau modifie sa tension superficielle, c'est pourquoi il est intéressant de suivre son évolution. Pour se faire, une balance de Langmuir, composée d'une cuve en Téflon[®] surmontée de deux barrières limitant la surface d'étalement des lipides aux dimensions formées par les bords de la cuve, ainsi qu'une électrobalance reliée à une lame de platine ou de papier (plaque de Wilhelmy) sont utilisées. La lame est partiellement immergée dans la solution aqueuse entre les deux barrières pendant la compression (Figure IV. 17).

Sous l'effet de la compression induite par la fermeture des barrières, les molécules amphiphiles s'organisent de plus en plus, diminuant, par la même occasion, l'aire disponible par molécule et la tension superficielle de l'eau. A l'inverse, la pression de surface, définit comme la différence entre la tension superficielle du liquide pur (γ_0) et celle du liquide recouvert par un film monomoléculaire (γ) (Équation 3), augmente au cours de la compression.

$$\Pi = \gamma_0 - \gamma \quad (\text{Équation 3})$$

De cette manière, la pression de surface (Π) peut être suivie en fonction de l'aire moléculaire moyenne (A ou AMM) occupée par un phospholipide à l'interface air/eau. Enfin, cette évolution est représentée à l'aide d'une isotherme de compression (Π - A).

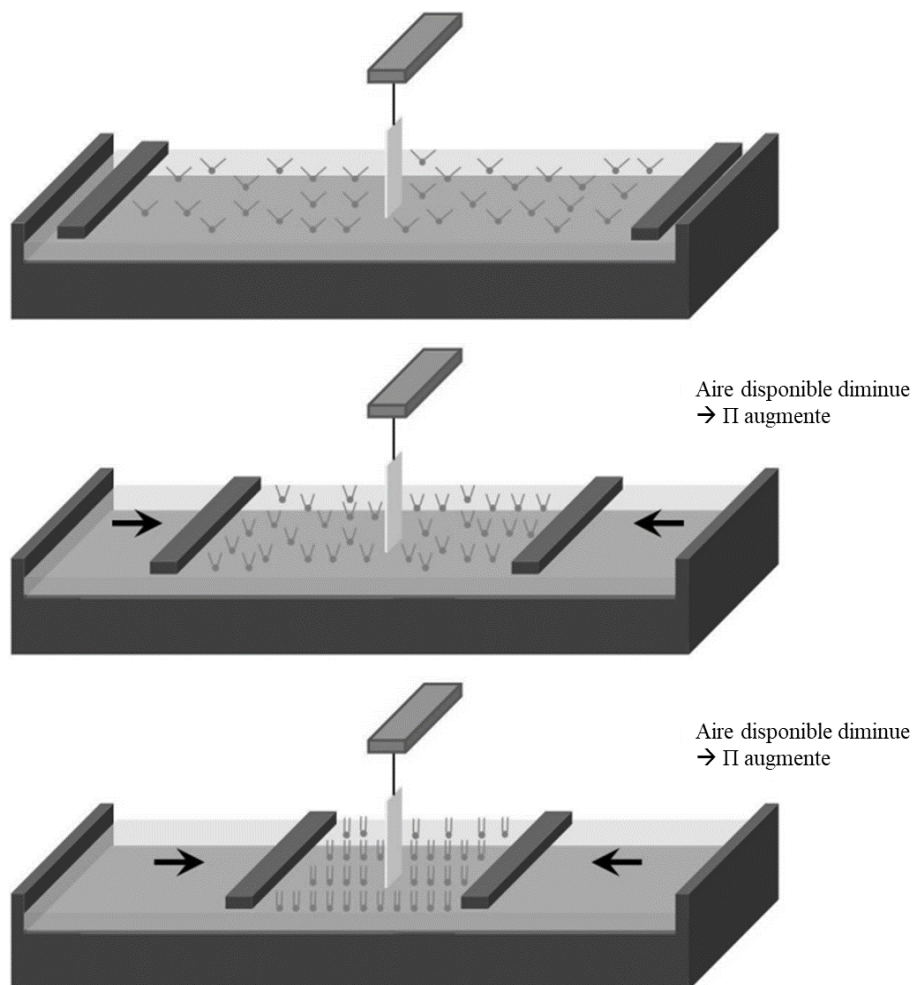


Figure IV. 17. Principe de la compression des films de Langmuir (schéma extrait de la thèse de T-J. Robin, 2014)⁴⁴⁹

III.1.2. Compressibilité d'une monocouche

Comme présenté précédemment, les lipides constituant la monocouche passent par différents états physiques au cours de la compression. Afin de déterminer la nature de ces états, le module de compressibilité C_s^{-1} est évalué à partir de l'isotherme de compression selon l'équation 4 :

$$C_s^{-1} = -A \left(\frac{\partial \Pi}{\partial A} \right)_T \quad (\text{Équation 4})$$

avec A , l'aire moléculaire moyenne donnée à une pression de surface Π et à une température T .

Le module de compressibilité dépeint la capacité de déformation de la monocouche. En effet, plus cette valeur est élevée, plus le film est rigide, et inversement. La valeur maximale de C_s^{-1} correspond à l'empilement le plus compact des molécules dans la monocouche.

Plusieurs facteurs peuvent modifier le comportement d'un lipide au sein d'une monocouche : ses propriétés physicochimiques, la température du milieu et la composition de la phase aqueuse. En effet, plusieurs exemples référencés dans la littérature relatent l'existence de différents états physiques lipidiques en fonction de la longueur des chaînes carbonées, du nombre d'insaturations portées par ces dernières et des forces cohésives/répulsives existantes entre les têtes polaires.⁴⁵⁰⁻⁴⁵² Par exemple, à une interface air/eau à 20°C, le DSPC, phospholipide portant deux chaînes saturées, présente un module de compressibilité plus élevé ($330 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$) que le SOPC et le DOPC ($100 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ dans les deux cas), de par l'introduction d'une ou deux insaturations, respectivement. Par conséquent, les insaturations des chaînes alkyles induisent la diminution de l'empilement moléculaire ainsi que de la rigidité du film.

III.1.3. Détermination des phases lipidiques

Les différents états physiques de la monocouche lipidiques sont mis en évidence par les isothermes de compression (Figure IV. 18). Toutefois, tous les lipides ne passent pas nécessairement par l'ensemble de ces états. En effet, contrairement au DOPC, le DPPC et le DMPC présentent une phase ondulatoire (ou *ripple phase*).

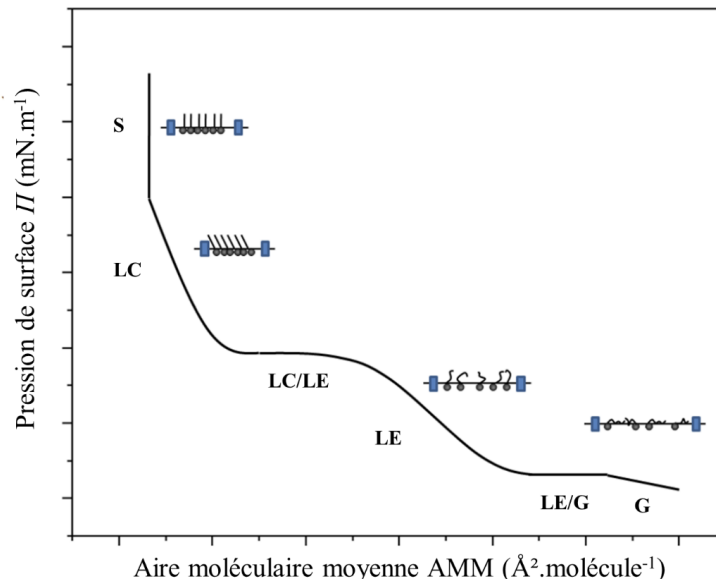


Figure IV. 18. Schématisation d'une isotherme de compression de molécules amphiphiles à une interface air/eau, d'après Kagener et al., 1999,⁴⁵³ avec G : Gaz ; LE : Liquide Expansé ; LC : Liquide Condensé ; S : Solide

Dans la phase gaz (G), les molécules sont éloignées et n'exercent aucune force les unes sur les autres. Par conséquent, l'AMM est très élevée alors que les valeurs de pression de surface et de module de compressibilité sont nulles.

L'initialisation de la compression entraîne la diminution de l'aire par molécule, un début d'organisation des molécules amphiphiles ainsi que l'augmentation de la pression de surface. Les chaînes carbonées des lipides se redressent et commencent à interagir entre elles, même si elles restent très désorganisées. L'ensemble de ces caractéristiques définit la phase liquide expansé (LE), au cours de laquelle C_s^{-1} est compris entre 50 et 100 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

En poursuivant la compression du film, la phase liquide expansé évolue en une phase appelée phase liquide condensé (LC). Cette dernière est caractérisée par des chaînes alkyles organisées de manière parallèle entre elles et obliques par rapport à l'interface, mais également par un arrangement compact des têtes polaires. De plus, les valeurs de module de compressibilité sont supérieures à 100 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

La dernière phase représentée sur la figure ci-dessus est la phase solide (S), définie par un fort empilement moléculaires et des valeurs de C_s^{-1} supérieures à 250 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

Enfin, une compression supplémentaire du film entraîne l'effondrement de la monocouche (communément appelé collapse), phase totalement désorganisée conduisant à la formation d'agrégats. Une fois le collapse atteint, le module de compressibilité chute.

Cependant, il arrive que deux phases coexistent en même temps indépendamment de la température et de la nature du lipide. C'est le cas, par exemple, des phases G/LE et LE/LC, au cours desquelles la pression de surface reste constante alors que l'aire par molécule moyenne diminue, d'où l'apparition de plateaux sur l'isotherme de compression.

III.1.4. Effet de la température sur une monocouche

Comme présenté précédemment, la température est un facteur pouvant modifier le comportement d'un lipide dans une monocouche. Par conséquent, certains états physiques et certaines phases de l'isotherme de compression peuvent ne pas exister. C'est le cas, par exemple, pour le DPPC, dont les isothermes ont été tracées pour des températures comprises entre 10 et 30°C.⁴⁵⁴ Sur la figure IV. 19, la pression de surface, correspondant à la transition de phase LE-LC, augmente avec la température entraînant la diminution de la largeur, puis la disparition, du plateau. Ce phénomène est également observé chez certains acides gras comme l'acide myristique.⁴⁵⁵

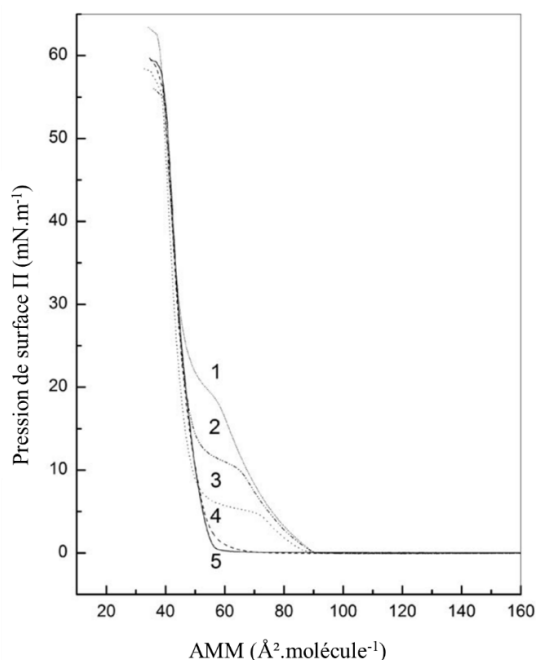


Figure IV. 19. Isothermes d'un film de DPPC à différentes températures, extrait de Toimil et al., 2010.⁴⁵⁴
Courbe 1, 30°C ; courbe 2, 25°C ; courbe 3, 20°C ; courbe 4, 15°C ; courbe 5, 10°C

III.2. Photoisomérisation des composés Kéto

La photoisomérisation des composés Kéto a été étudiée sur les films de Langmuir tout comme elle l'a été sur les liposomes. Plus précisément, un suivi de la variation de pression de surface du film de Langmuir a été réalisé afin de définir l'influence de chaque composé sur la perturbation de la fluidité membranaire. Toutefois, il a tout d'abord été question d'établir une relation entre le ratio DPPC/composé Kéto et la variation d'aire moyenne par molécule, la pression de surface ainsi que le module compressibilité obtenues à l'aide des isothermes de compression *Π-A* pour chaque isomère.

III.2.1. Études de mélanges DPPC/40 en proportions variées

Pour établir la relation présentée précédemment, différents mélanges de DPPC et de chaque isomère du composé **40** ont été réalisés, épandus et les films correspondants ont été obtenus à 25°C. Enfin, leur compression a permis d'obtenir les isothermes recherchés. Le protocole est décrit dans la partie « Matériel et méthodes » à la fin de ce manuscrit. Cependant, avant d'étudier les différents mélanges, il a tout d'abord été nécessaire de caractériser le comportement de chaque constituant séparément les uns des autres, à 25 et à 37°C.

Tout d'abord, le comportement interfacial du DPPC et des isomères *E* et *Z* du composé **40** ont été examinés au travers des isothermes de compression *Π-A* (Figure IV. 20).

Le DPPC pur présente un comportement similaire à celui qui est décrit dans la littérature (Figure IV. 20-A). En effet, à 25°C, le DPPC est en phase gaz ($\Pi = 0 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$) pour des aires moyennes par molécule supérieures à $100 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$. En poursuivant la compression du film, la pression de surface augmente pour atteindre un plateau à $10 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$, caractéristique de la transition de la phase liquide à la phase condensée (LE-LC). Cette dernière intervient à des valeurs d'aires moyennes par molécule comprises entre 75 et $60 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$ et atteint un module de compressibilité maximal de l'ordre de $12 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Avant le collapse, le film de DPPC présente un état liquide condensé, caractérisé par un module de compressibilité de l'ordre de $205 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Enfin, le collapse a lieu à une pression de $52,1 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ et une AMM de $42,1 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$. A l'inverse, le comportement de ce même film à 37°C est totalement différent (Figure IV. 20-B). En effet, la phase gaz intervient à une AMM comprise entre 110 et $115 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$. Même si la transition LE-LC intervient toujours à des valeurs d'aires moyennes par molécule comprises entre 75 et $60 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$, le plateau caractéristique de cette transition n'est plus observé. Lors de cette transition, la pression de surface évolue de 15 à $35 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. La phase LC est, quant à elle, caractérisée par un module de compressibilité de $95 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ alors que le collapse intervient à une pression de $51,0 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ et une AMM de $44,4 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$.

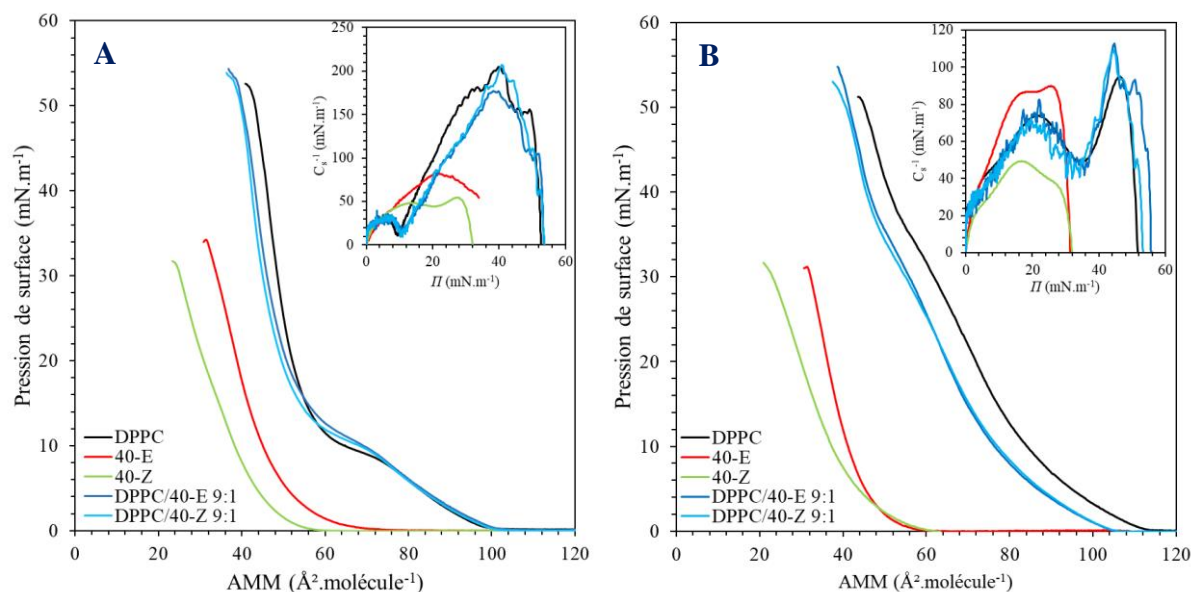


Figure IV. 20. Isothermes de compression Π -A et module de compressibilité des films de composés purs (DPPC, **40-E** et **40-Z**) ainsi que de mélanges binaires DPPC/**40-E** 9:1 et DPPC/**40-Z** 9:1 en fonction de la température: 25°C (A) et 37°C (B)

Comme prévu, les films formés de chaque isomère du composé **40** pur sont moins stables que pour le DPPC. En effet, à 25°C, les pressions de surface mesurées sont de $34,3$ et $31,0$

$\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour les isomères *E* et *Z*, respectivement (Figure IV. 20-A). De plus, les modules de compressibilité, estimés à 82 et 55 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, respectivement, indiquent à la fois la présence d'un état expansé mais également que l'isomère *Z* est plus désordonné dans le film. Ceci peut être expliqué par la forme plus compacte et moins plane de cet isomère ainsi qu'à l'orientation des groupements hydroxyle et butoxy du même côté de la molécule, diminuant par conséquent l'accessibilité à l'eau du groupement hydroxyle. Enfin, on peut noter que ces deux isomères présentent des comportements similaires à 25 et 37°C, aux vues des valeurs présentées dans le tableau ci-dessous (Figure IV. 20-B et Tableau IV. 6).

Afin d'étudier l'impact de chaque isomère sur un film de DPPC, la première expérience a porté sur la caractérisation de films de Langmuir formés par des mélanges DPPC/40 9:1 à 25°C et à 37°C. Les isothermes de compression présentent la même allure que celles du DPPC pur. A 25°C, les valeurs d'AMM à l'effondrement du film sont évaluées à 38,8 et 38,2 $\text{Å}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$ lors de l'utilisation des isomères *E* et *Z*, respectivement. De plus, les pressions de surface sont de l'ordre de 53 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour les deux isomères alors que des valeurs maximales de modules de compressibilité de 177 et 208 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour *E* et *Z*, respectivement, sont mesurées. Ces résultats démontrent une fluidification plus importante du film quand le DPPC est mélangé à 10% molaire de photoswitch *E* que lorsqu'il est pur ou en mélange avec l'isomère *Z* (Figure IV. 20-A et Tableau IV. 6). Au contraire, à 37°C, les isothermes des deux mélanges se superposent jusqu'à l'effondrement du film, caractérisé par une AMM de 39 $\text{Å}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$ et une pression de surface comprise entre 52,1 et 54,5 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$. De plus, à cette température, l'ajout de photoswitch 40 semble rigidifier la membrane puisque les modules de compressibilités maximaux sont de 113 et 109 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour les mélanges binaires composés de *E* et *Z*, respectivement (Figure IV. 20-B et Tableau IV. 6).

Tableau IV. 6. Évolution de l'aire moyenne par molécule (AMM) et de la pression de surface (Π) lors de l'effondrement du film ainsi que du module de compressibilité (C_s^{-1}) en fonction de la composition à 25°C et 37°C

Composition	AMM ($\text{Å}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$)*		Π ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)*		C_s^{-1} max ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)	
	25°C	37°C	25°C	37°C	25°C	37°C
DPPC	42,1	44,4	52,1	51,0	205	95
40-E	31,4	31,3	34,3	31,2	82	90
40-Z	24,2	22,4	31,0	30,7	55	49
DPPC/40-E 9:1	38,8	39,0	53,1	54,5	177	113
DPPC/40-Z 9:1	38,2	38,9	52,9	52,1	208	109

* Valeurs obtenues lors de l'effondrement du film.

Puisque les deux mélanges, composés de seulement 10% molaire de photoswitch, se comportent sensiblement de la même manière, aucune influence significative n'a pu être observée. Par conséquent, l'étude de mélanges enrichis en photoswitch a été réalisée à 25°C.

Les mélanges binaires DPPC/**40** présentent différents profils en fonction de la fraction molaire de photoswitch. En effet, pour un pourcentage molaire de **40** inférieur à 40%, les isothermes de compression sont similaires à celui du DPPC pur, et ce, quel que soit l'isomère étudié (Figures IV. 21-A et IV. 21-B). Il est intéressant de noter l'augmentation de la pression de surface du plateau LE/LC ainsi que la diminution de l'aire moléculaire moyenne au collapse lorsque le pourcentage de **40** augmente. Les valeurs expérimentales d'AMM à 20 mN·m⁻¹ s'avèrent être légèrement inférieures aux théoriques, ce qui permet de mettre en avant les interactions attractives entre le photoswitch et le DPPC (Figure IV. 22-A). De plus, pour cette gamme de pourcentage de photoswitch, l'énergie de Gibbs ΔG , calculée à partir des isothermes Π -A des mélanges binaires en utilisant l'équation 5, est comprise entre 0 et -3 kJ.mol⁻¹, ce qui met en avant la miscibilité des lipides dans un état expansé (Figure IV. 22-B).

$$\Delta G = \int_0^{\Pi} [A_{12} - (x_1 A_1 + x_2 A_2)] d\Pi \quad (\text{Équation 5})$$

où A_{12} est l'aire moléculaire moyenne dans la monocouche du mélange binaire (DPPC/**40**) à une pression de surface donnée, A_1 et A_2 sont les aires moléculaires moyennes du DPPC pur et du composé **40**, respectivement, à la même pression de surface, et x_1 et x_2 sont les fractions molaires du DPPC pur et de **40**, respectivement, dans le film. Ici, le modèle thermodynamique appliqué aux monocouches est extrapolé à partir du modèle en « bulk ».

Dans ce travail, ΔG est définie comme un excès d'énergie relative par rapport à l'énergie additive des composants présents dans le film, selon l'équation 6 :

$$\Delta G = G - (x_1 G_1 + x_2 G_2) \quad (\text{Équation 6})$$

Par conséquent, les valeurs de ΔG dans la monocouche peuvent être positives ou négatives. Cela n'est pas le cas en « bulk », où la valeur de ΔG est toujours négative pour des composants miscibles et égale à zéro pour un système non miscible.

Au contraire, lorsque **40** est présent à plus de 40% molaire dans le mélange, deux collapses peuvent être observés à des pressions de surface de l'ordre de 30-32 et 50-54 mN·m⁻¹, correspondent à celles obtenues dans le cas des composés purs. Enfin, bien que l'écart entre les valeurs d'AMM expérimentales et théoriques soit plus important, les deux isomères ne

présentent pas le même comportement lorsqu'ils sont incorporés dans la monocouche. En effet, l'augmentation de la fraction molaire de l'isomère *E* conduit à la formation de domaines riches en photoswitch non miscibles avec le DPPC, alors que l'isomère *Z* maintient sa miscibilité à des fractions molaires élevées, à l'exception de $x_{40} = 90\%$.

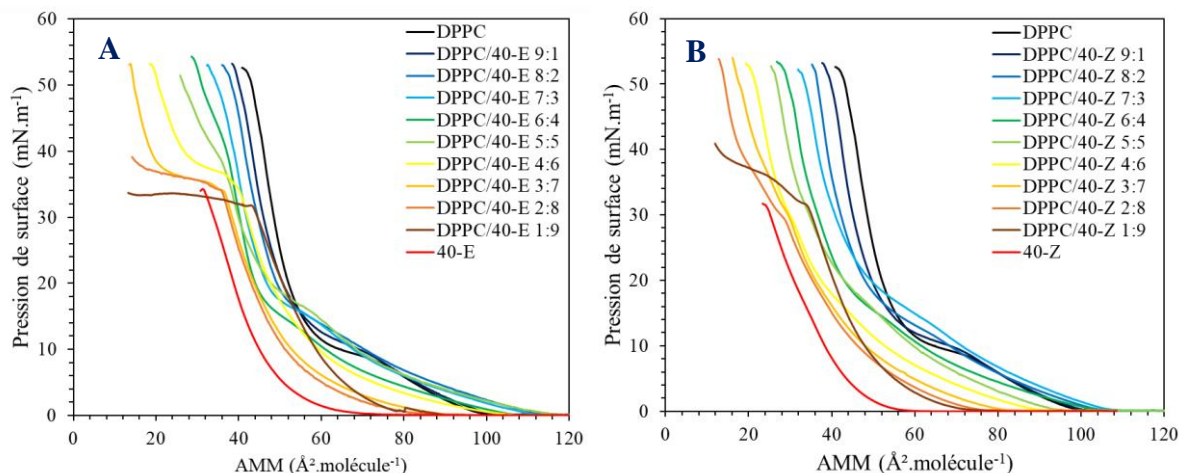


Figure IV. 21. Isothermes de compression Π -A de films de DPPC comportant différents pourcentages molaires de **40-E** (A) et de **40-Z** (B) étendu à 25°C

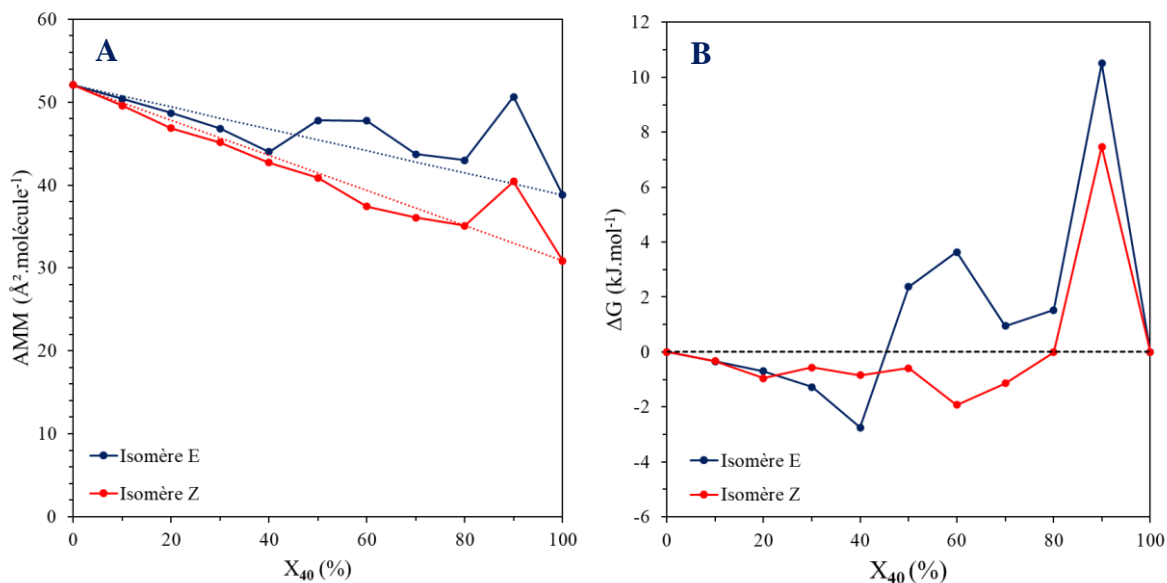


Figure IV. 22. Aire moyenne par molécule (A) et analyses thermodynamiques (B) des films de mélanges binaires DPPC/**40** à 25°C et à $\Pi = 20 \text{ mN.m}^{-1}$ en fonction du pourcentage molaire de photoswitch dans le mélange. Les lignes en pointillés représentent les valeurs théoriques du mélange idéal

La dernière étude réalisée porte sur l'influence du pourcentage molaire de composé **40** sur le module de compressibilité C_s^{-1} à 20 mN.m⁻¹ à 25°C. La figure IV. 23 met en avant la forte dépendance qu'il existe entre ces deux termes. En effet, il apparaît que C_s^{-1} diminue de manière importante et proportionnellement à l'augmentation de la fraction molaire, lorsque celle-ci est inférieure ou égale 0,4, et ce, quel que soit l'isomère mélangé au DPPC. Toutefois, des

tendances inverses ont été observées pour des fractions molaires supérieures à 0,4 où C_s^{-1} augmente avec le pourcentage molaire de photoswitch. Enfin, l'utilisation de l'isomère Z entraîne une fluidification plus importante de la membrane de DPPC. En effet, pour une fraction molaire donnée, le module de compressibilité est systématiquement plus faible pour une monocouche composée de DPPC/40-Z que de DPPC/40-E. L'ensemble des valeurs pour les mélanges binaires reste cependant plus faible que celles obtenues pour une monocouche de DPPC pur, confirmant ainsi la fluidification globale.

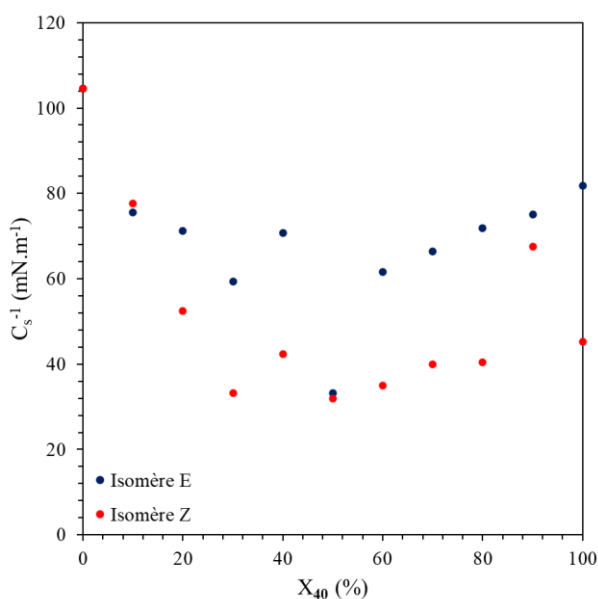


Figure IV. 23. Évolution des modules de compressibilité à 25°C et à $H = 20 \text{ mN.m}^{-1}$ en fonction du pourcentage molaire de chaque isomère du composé 40

Les mêmes expériences n'ont malheureusement pas pu être réalisées à 37°C à cause d'un problème de répétabilité. L'influence de chaque isomère sur un film de DPPC (ratio DPPC/photoswitch 9:1) a tout de même été étudiée pour les autres composés isomérisables. Les différences de comportement entre ces molécules seront mises en avant.

III.2.2. Études de mélanges DPPC/autres composés Kéto 9:1

Les autres composés Kéto ont été étudiés de manière identique à la molécule 40. Pour cela, différents mélanges de DPPC et de chaque isomère des composés 41, 55 et 56 ont été réalisés, épandus et les films correspondants ont été obtenus à 25°C, après évaporation du chloroforme. Enfin, leur compression a conduit aux isothermes recherchés. Cependant, avant d'étudier les différents mélanges, le comportement de chaque constituant, pris séparément, a été caractérisé

au travers d'un film de Langmuir, à 25 (Figures IV. 24-A, C et E) et à 37°C (Figures IV. 24-B, D et F).

Tout d'abord, pour une température et une composition donnée, les isothermes de compression Π -A des différents composés isomérisables présentent les mêmes tendances. En effet, à 25°C, les films obtenus à partir de chaque isomère de l'ensemble des composés Kéto s'avèrent être moins stables que ceux issus du DPPC seul.

L'isomère constituant le film qui présente l'aire moléculaire maximale à son effondrement n'est pas toujours le même et varie en fonction de la longueur de la chaîne carbonée portée par le photoswitch. En effet, les valeurs d'AMM obtenues pour les films formés du composé **41** pur, molécule portant une chaîne lipophile à 12 atomes de carbone, sont de 28,9 et 33,1 Å²·molécule⁻¹ pour les isomères *E* et *Z* de **41**, respectivement (Figure IV. 24-A). La même tendance est observée pour le composé **56** avec des AMM au effondrement de 38,5 et 41,7 Å²·molécule⁻¹ pour les isomères *E* et *Z*, respectivement (Figure IV. 24-E). Au contraire, l'isomère *E* des photoswitches moléculaires portant une chaîne à 4 atomes de carbone, comme les composés **40** et **55**, est l'élément qui constitue les films monoconstituants présentant les AMM maximales au effondrement. En effet, les valeurs obtenues pour **55** sont de l'ordre de 35,6 Å²·molécule⁻¹ pour l'isomère *E*, contre 28,1 Å²·molécule⁻¹ pour le *Z* (Figure IV. 24-C). Ces tendances générales sont également observées à 37°C, avec des AMM au effondrement de 30,4 et 32,8 Å²·molécule⁻¹ pour les isomères *E* et *Z* du composé **41**, respectivement (Figure IV. 24-B).

A 25°C, la pression de surface maximale à l'effondrement des films est observée pour l'isomère *E* de chaque photoswitch. Par exemple, pour le composé **41**, les pressions de surface mesurées sont de 42,4 et 38,4 mN·m⁻¹ pour les isomères *E* et *Z*, respectivement. Les mêmes résultats sont obtenus à 37°C avec des valeurs de 41,4 et 38,8 mN·m⁻¹ (Figure IV. 24-A et B).

Enfin, quelle que soit la température, les modules de compressibilité maximaux démontrent la même dépendance à la longueur de la chaîne carbonée que l'AMM à l'effondrement. En effet, quand la chaîne lipophile est longue (ici, 12 carbones), les valeurs maximales de C_s^{-1} sont obtenues lors de l'utilisation des isomères *Z*. Inversement, les isomères *E* présentent les modules de compressibilité les plus élevés lorsque la molécule porte une chaîne carbonée courte (ici, 4 atomes de carbones). Par exemple, à 25°C, les valeurs du composé **41** sont estimées à 116 et 125 mN·m⁻¹, pour les isomères *E* et *Z*, respectivement, et indiquent la présence d'un état condensé (Figure IV. 24-A). Au contraire, les modules de compressibilité pour la molécule **55** sont évaluées à 26 et 23 mN·m⁻¹, pour les isomères *E* et *Z*, respectivement (Figure IV. 24-C).

La même tendance est observée à 37°C, avec des valeurs maximales de C_s^{-1} de 98 et 127 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour **41** (Figure IV. 24-B).

L'analyse des isothermes de compression Π -A des mélanges binaires DPPC/composé isomérisable a permis de mettre en avant des résultats similaires à ceux présentés précédemment dans le cas du mélange DPPC/**40**. En effet, quelle que soit la température, ces isothermes sont semblables à celle obtenue pour le film de DPPC pur, à l'exception du composé **56** à 25°C (Figure IV. 24-E). Dans ce cas, l'absence de plateau caractéristique de la transition de phase LE-LC à une pression de surface de 10 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ est mise en avant. De plus, deux effondrements peuvent être observés à des pressions de surface de l'ordre de 42-45 et 53-58 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, correspondent à celles obtenues dans le cas des composés purs.

A 25°C, la compression du film est plus importante lorsque le DPPC est mélangé à 10% de photoswitch que lorsqu'il est pur. En effet, dans le cas du composé **41**, les modules de compressibilités sont évalués à 170 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour les deux isomères. De plus, les valeurs d'AMM et de pression de surface à l'effondrement du film sont de 40,2 et 40,1 $\text{Å}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$ ainsi que de 52,6 et 53,4 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ pour *E* et *Z*, respectivement (Figure IV. 24-A).

Au contraire, à 37°C et pour une molécule donnée, les isothermes des deux mélanges se superposent presque totalement jusqu'au collapse du film. Ce dernier est caractérisé par une AMM de 42,8 et 42,5 $\text{Å}^2\cdot\text{molécule}^{-1}$, un module de compressibilité évalué à 74 et 81 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ et une pression de surface comprise entre 45,2 et 46,5 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, pour les isomères *E* et *Z* du composé **41**. Ceci permet de démontrer la fluidification plus importante du film lorsque **41** est utilisé. Des résultats similaires sont obtenus pour les autres composés.

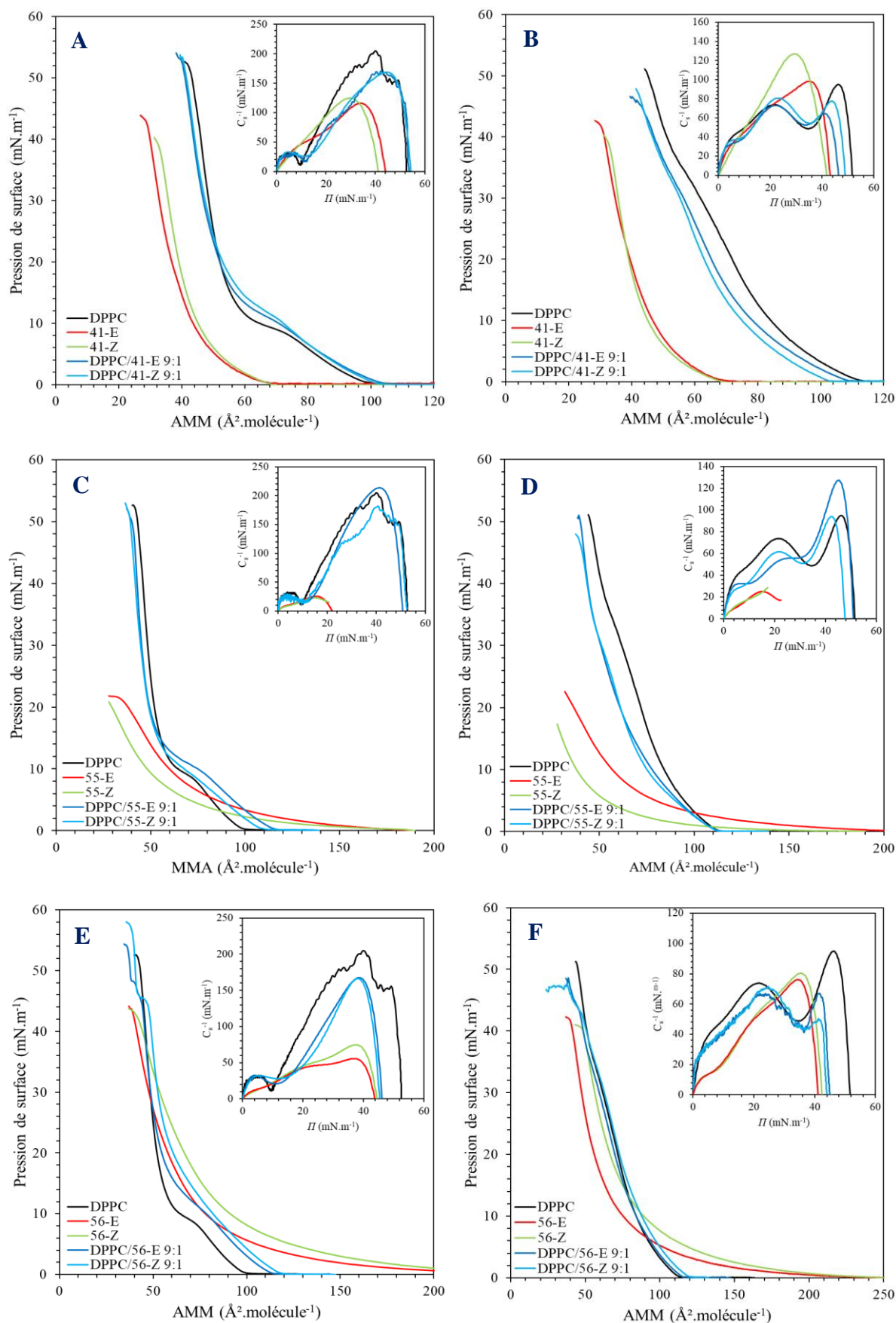


Figure IV. 24. Isothermes de compression Π -A des films de composés purs (DPPC, photoswitches *E* et *Z*) ainsi que de mélanges binaires DPPC/photoswitch (*E* ou *Z*) 9:1 avec pour composés isomérisables les molécules **41** (A, B), **55** (C, D) et **56** (E, F) en fonction de la température: 25°C (A, C et E) et 37°C (B, D et F)

Après avoir réalisé des premières observations sur l'influence de chaque isomère et de chaque composé sur les propriétés physicochimiques d'un film de DPPC, il est maintenant intéressant d'étudier le comportement de ce même film sous irradiation *in situ*.

III.2.3. Variation de la pression de surface du film sous irradiation

Des études de comportement, et plus particulièrement de perturbation de la fluidité membranaire, ont été réalisées sous irradiation à 375 nm, à l'aide de films composés des différents mélanges binaires DPPC/composé Kéto *E* 9:1 à 25°C et à 37°C. Dans une volonté d'irradier un film présentant une AMM identique aux deux températures, mais également de ne pas se placer dans la transition de phase LE-LC, les films ont été comprimés à des pressions de surface de 20 et 35 mN·m⁻¹ pour des températures de 25°C et 37°C, respectivement. Dans tous les cas, l'AMM a été évaluée à 50 Å²·molécule⁻¹ et la surface des films a été maintenue constante pendant toute la durée de l'expérience. Les monocouches comprimées ont été irradiées de manière séquentielle sur des temps variant de 100 à 200 secondes ou bien conservées dans l'obscurité. Enfin, l'évolution de la pression de surface, mesurée tout au long de l'expérience, nous a permis de mettre en avant l'impact de la photoisomérisation des isomères *E* sur la structure du film de Langmuir.

La figure IV. 25 présente l'évolution de pression de surfaces à 25°C des films précédents sous irradiation à 375 nm. Il apparaît que tous les composés Kéto n'influent pas de la même manière sur la structure de la monocouche. En effet, la molécule **40** présente un caractère général fluidisant, tout comme les deux amphiphiles **55** et **56**. Au contraire, le composé **41** entraîne uniquement l'élévation de pression de surface du film sous irradiation.

Plus précisément, après l'arrêt des barrières, la pression de surface du film obtenu à l'aide du mélange binaire DPPC/**40** 9:1 diminue de 20 à 18,7 mN·m⁻¹ dans l'obscurité, ce qui permet de confirmer la fluidification de la monocouche observée précédemment (Figure IV. 25-A). Pendant la première irradiation, la pression augmente légèrement jusqu'à 18,9 mN·m⁻¹ à la suite de la formation de l'isomère *Z* qui comprime la monocouche lipidique. Après un retour à l'obscurité, une nouvelle diminution de la pression de surface est observée, allant jusqu'à des valeurs de 18,5 mN·m⁻¹. Contrairement à la première irradiation, la seconde entraîne la fluidification de la membrane puisque la pression diminue à nouveau, atteignant des valeurs de 17,9 mN·m⁻¹. Ceci peut être expliqué soit par une expulsion de l'isomère *Z* de la monocouche, soit par un meilleur positionnement de l'isomère à la surface. Cependant et de manière intéressante, la diminution de la pression de surface est plus importante sous irradiation que

dans l'obscurité. Les mêmes résultats ont été observés au cours du troisième cycle d'irradiation/obscurité. Ceci conduit à une diminution globale de la tension de surface, de plus de $3 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ après trois irradiations, alors que la diminution globale ne s'élève qu'à $2 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ dans l'obscurité sans aucune irradiation. Une tentative d'inverser les effets de la photoisomérisation a été réalisée sous irradiation à 300 nm , sans succès, probablement en raison de la lente expulsion de l'isomère Z, ce dernier ne pouvant rentrer dans la partie lipophile de la membrane, comme le montrent les résultats théoriques.

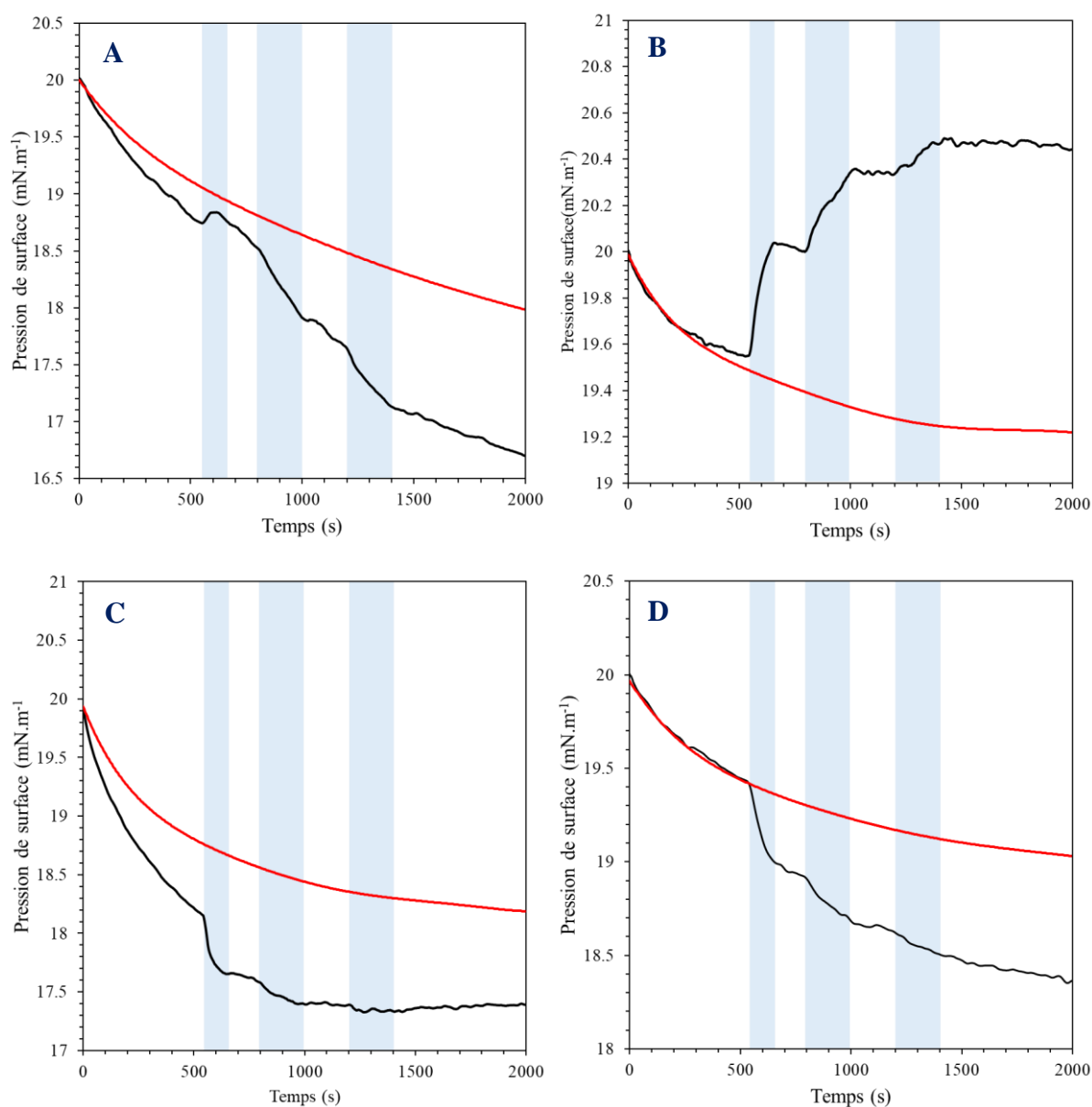


Figure IV. 25. Évolution temporelle de la pression de surface de films formés à l'aide de mélanges binaires DDPC/composés Kéto E sous irradiation à 375 nm (ligne noire) et sans irradiation (ligne rouge) à 25°C après arrêt de la compression à $20 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Les irradiations sont réalisées sur les périodes 550-650 s, 800-1000 s et 1200-1400 s. Les composés Kéto étudiés sont : **40** (A), **41** (B), **55** (C) et **56** (D).

Contrairement au composé **40**, l'isomérisation de **41** induit l'augmentation de la pression de surface du film (Figure IV. 25-B). Plus précisément, après l'arrêt des barrières, la pression de surface de la monocouche obtenue à l'aide du mélange binaire DPPC/**41** 9:1 diminue légèrement dans l'obscurité (de 20 à 19,6 mN·m⁻¹), ce qui confirme la fluidification de la monocouche observée précédemment. Pendant la première irradiation, la pression augmente rapidement jusqu'à 20,1 mN·m⁻¹ à la suite de la formation de l'isomère Z qui comprime la monocouche lipidique. Après le retour à l'obscurité, la pression de surface reste quasiment constante. Tout comme la première irradiation, la seconde induit de nouveau l'élévation de la pression de surface, atteignant des valeurs de 20,4 mN·m⁻¹. Les mêmes résultats ont été observés au cours du troisième cycle d'irradiation/obscurité. Ceci conduit à une augmentation globale de la tension de surface d'environ 0,5 mN·m⁻¹ après trois irradiations, alors que l'absence d'irradiation voit la pression diminuer de 1 mN·m⁻¹. On peut également noter que ces résultats vont à l'encontre de ceux obtenus dans les liposomes. Enfin, tout comme pour le composé **40**, la photoisomérisation retour sous irradiation à 300 nm n'a pas abouti.

L'étude de la variation de pression de surface de films de Langmuir issus de mélanges binaires DPPC/**55** ou **56** 9:1 en fonction de la photoisomérisation des composés amphiphiles conduit aux mêmes observations (Figures IV. 25-C et IV. 25-D). La pression de surface des monocouches diminue dans l'obscurité (de 20 à 18,2 ou 19,4 mN·m⁻¹, pour les composés **55** et **56**, respectivement), mais également au cours de la première irradiation (diminution d'environ 0,5 mN·m⁻¹ pour chaque composé). Ce phénomène est engendré par la formation de l'isomère Z qui comprime la monocouche lipidique puis par l'expulsion de ce dernier en dehors de la membrane. Après un retour dans le noir, la pression de surface reste quasiment constante et la seconde irradiation n'induit qu'une faible diminution de la pression de surface, atteignant des valeurs de 17,4 et 18,7 mN·m⁻¹, pour les composés **55** et **56**, respectivement. Les mêmes résultats ont été observés durant le troisième cycle d'irradiation/obscurité. Une diminution globale de la tension de surface d'environ 2,6 et 1,6 mN·m⁻¹ après trois irradiations des composés **55** et **56**, respectivement, alors que l'absence d'irradiation voit la pression diminuer de 1-1,5 mN·m⁻¹. Une fois de plus, la photoisomérisation retour des composés amphiphiles sous irradiation à 300 nm n'a pas abouti.

Les mêmes expériences ont été réalisées à 37°C et les résultats obtenus se sont montrés particulièrement différents de ceux observés à 25°C. En effet, seule la photoisomérisation des composés portant des chaînes carbonées longues induit des perturbations au niveau de la pression de surface des films. L'hypothèse que ce phénomène serait lié à l'état dans lequel se

trouve le DPPC a été émise. En effet, la température de transition de phase gel-fluide du DPPC est de 41°C. En se plaçant à 37°C, le DPPC se retrouve dans une phase appelée phase d'ondulation, ou *ripple phase*, caractérisée par un mélange de lipides en phase fluide et en phase gel (Figure IV. 26).

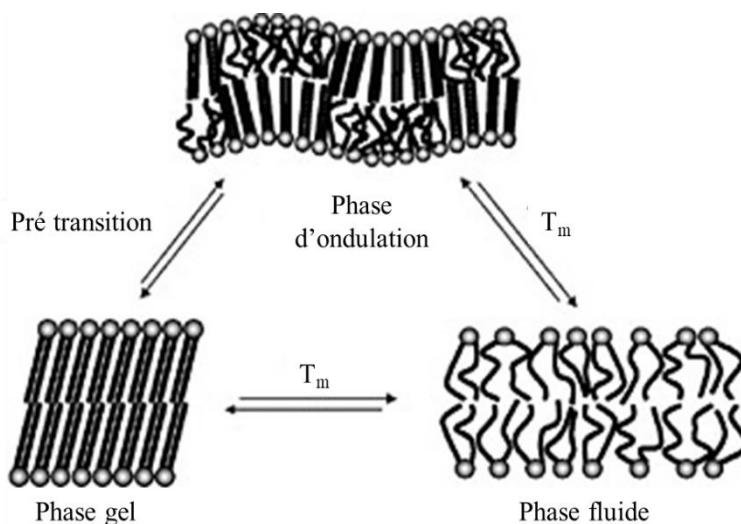


Figure IV. 26. Différentes phases du DPPC en fonction de la température

Les composés **40** et **55** présentent des tailles similaires aux chaînes grasses portées par le DPPC. En effet, les photoswitches précédents comportent 18 liaisons entre l'atome d'oxygène, constituant le groupement phénol ou tenant le bras PEG, et l'extrémité de la chaîne aliphatique de 4 atomes de carbone. Quant à lui, le DPPC en présente 17, situées entre l'atome d'oxygène du glycérol portant la chaîne grasse et l'extrémité de cette dernière. Même si les isomères *Z* comportent toujours 18 liaisons, ils ne sont plus linéaires et l'extrémité de la chaîne carbonée se retrouve plus près du milieu aqueux. Par conséquent, il est possible que les chaînes grasses fluides du DPPC épousent la forme des isomères *Z*, inhibant par conséquent l'influence de la photoisomérisation et immobilisant le composé. Au contraire, les isomères *E* des composés **41** et **56** sont bien plus longs, avec 26 liaisons. Quel que soit l'isomère, l'extrémité de la chaîne grasse est plus éloignée de l'interface que celle du DPPC. De ce fait, il est possible d'imaginer que ces photoswitches ont plus de poids afin de compresser les lipides, d'où les observations réalisées.

L'irradiation à 375 nm des films de Langmuir, formés à partir de mélanges binaires DPPC/**41** ou **56** 9:1 et placés à 37°C, conduit à des résultats de variation de pression de surface et à des comportements moléculaires similaires (Figures IV. 27-A et IV. 27-B). Tout d'abord, la diminution de la pression de surface dans l'obscurité est observée, avec des valeurs évoluant

de 35 à 34,5 ou 34,2 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, pour les composés **41** et **56**, respectivement. La première irradiation entraîne la formation de l'isomère *Z* qui comprime la monocouche lipidique, provoquant une diminution plus marquée de la pression de surface. Elle apparaît d'autant plus prononcée que la molécule présente un caractère amphiphile fort. Après un retour dans le noir, la pression de surface reste quasiment constante, alors que la seconde irradiation induit une diminution de la pression de surface d'environ 0,3 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, atteignant des valeurs de 34,1 et 33,2 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, pour les composés **41** et **56**, respectivement. Enfin, la même tendance est observée au cours du troisième cycle d'irradiation/obscurité pour la molécule **41**, alors qu'aucune variation de la pression de surface n'a été relevée pour le photoswitch **56**. Par conséquent, une diminution globale de la tension de surface d'environ 1,5 et 2-2,5 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ après trois irradiations des composés **55** et **56**, respectivement, a été observée alors que l'absence d'irradiation voit la pression diminuer de 1-1,5 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Tout comme à 25°C, aucune photoisomérisation retour sous irradiation à 300 nm n'a pu être démontrée.

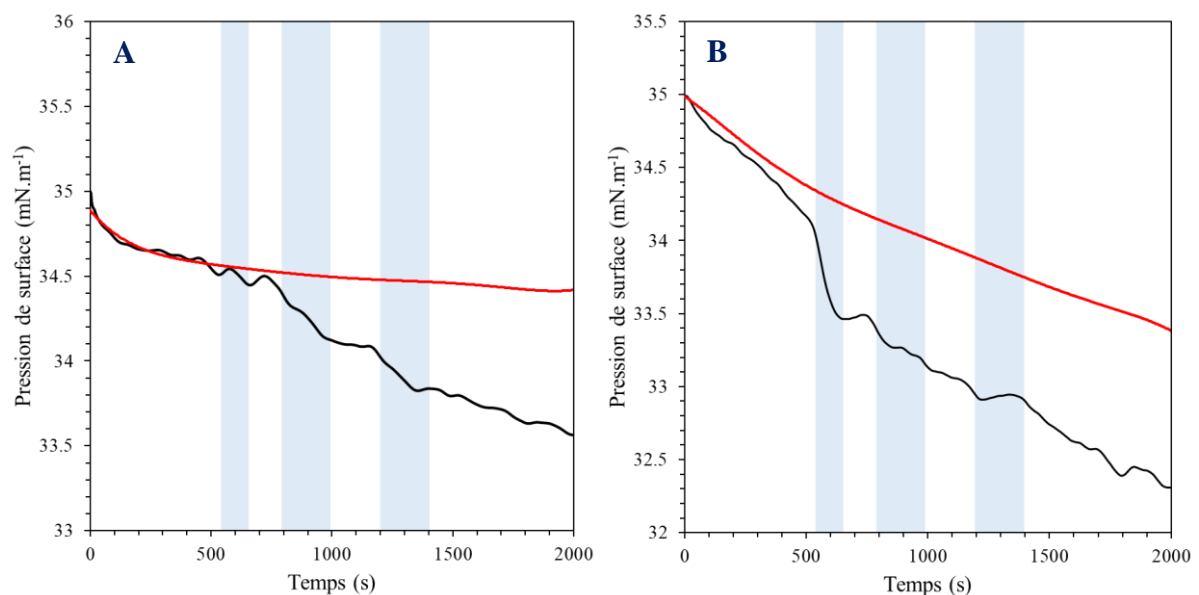


Figure IV. 27. Évolution temporelle de la pression de surface de films formés à l'aide de mélanges binaires DDPC/**41-E** 9:1 (A) et DDPC/**56-E** 9:1 (B) sous irradiation à 375 nm (ligne noire) et sans irradiation (ligne rouge) à 37°C après arrêt de la compression à 35 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Les irradiations sont réalisées sur les périodes 550-650 s, 800-1000 s et 1200-1400 s

III.3. Photothermie des composés Malo

Comme cela a pu être présenté lors des études sur des liposomes, l'élévation de la température est un moyen efficace de perturber la structure et la fluidité d'une membrane. Par conséquent, les réponses photoinduites des composés Malo sur d'autres modèles membranaires, tels que les monocouches de Langmuir, ont été caractérisées. Cette étude mettra notamment en

avant l'influence du grand volume d'eau sur lequel le film est formé, contrairement aux 200 μL utilisés lors des irradiations en milieu fluide (DMSO) ou liposomale. En effet, la chaleur pourrait se dissiper dans l'eau, ce qui limiterait l'efficacité d'action des composés Malo. Avant cela, des films préparés à l'aide de mélanges binaires DPPC/composé Malo 9:1 ont été étudiés à différentes températures. L'influence des composés Malo sur la variation d'AMM, de pression de surface ainsi que de module de compressibilité a été explorée.

Tout d'abord, différents mélanges de DPPC et de chaque composé Malo ont été réalisés, épandus et les films correspondants ont été obtenus à 25°C et 37°C. Leur compression a conduit à l'obtention des isothermes Π -A (Figure IV. 28). Les films de composé Malo purs n'ont pu être réalisés ni analysés. En effet, après évaporation du chloroforme utilisé comme solvant lors de la préparation des films, et aux vues de l'hydrophobicité accrue des composés Malo, des plaques de produit, visibles à l'œil nu, se sont formées à la surface de l'eau, rendant toute formation de film et toute répétabilité expérimentale impossible.

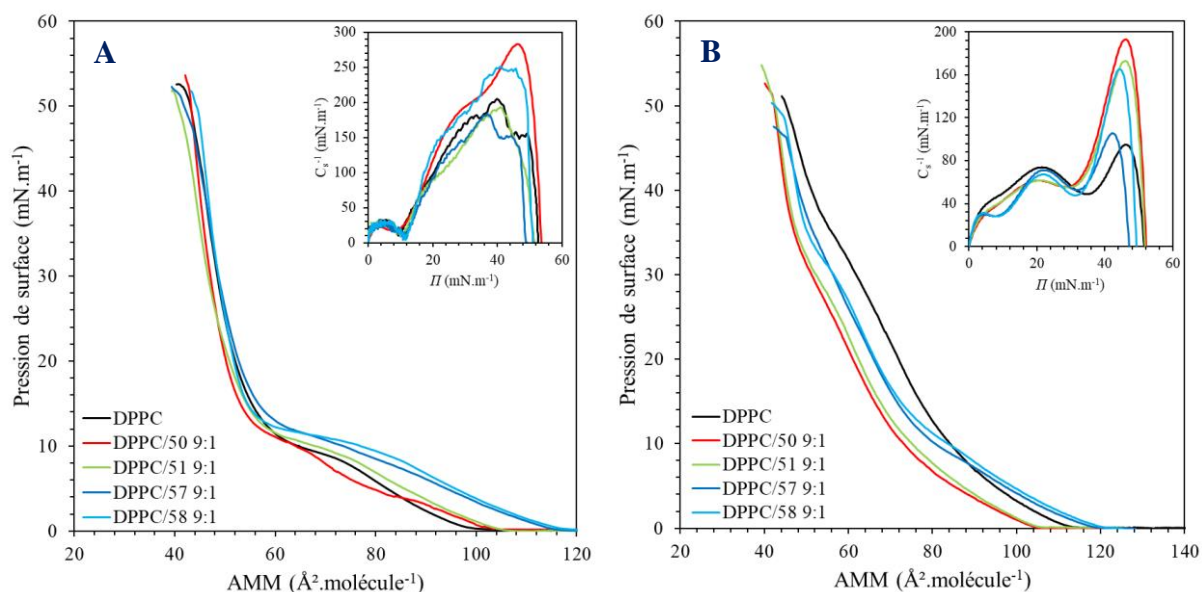


Figure IV. 28. Isothermes de compression Π -A et modules de compressibilité des films de DPPC ainsi que de mélanges binaires DPPC/composé Malo 9:1 en fonction de la température: 25°C (A) et 37°C (B)

Tableau IV. 7. Évolution de l'aire moyenne par molécule (AMM) et de la pression de surface (Π) lors de l'effondrement du film ainsi que du module de compressibilité (C_s^{-1}) en fonction de la composition, à 25°C et 37°C

Composition	AMM ($\text{\AA}^2 \cdot \text{molécule}^{-1}$)*		Π ($\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$)*		$C_s^{-1} \text{ max}$ ($\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$)	
	25°C	37°C	25°C	37°C	25°C	37°C
DPPC	42,1	44,4	52,1	51,0	205	95
DPPC/50 9:1	42,7	41,6	52,5	51,5	282	193
DPPC/51 9:1	41,9	42,1	47,1	50,7	193	173
DPPC/57 9:1	43,7	45,1	47,2	46,3	183	106
DPPC/58 9:1	44,7	44,3	49,2	48,9	252	165

* Valeurs obtenues au collapse.

La figure IV. 28 présente les isothermes de compression des différents mélanges étudiés en fonction de la température. Tout d'abord, une forte similarité est observée entre les isothermes du DPPC et celles des mélanges. De plus, le type de tête polaire semble influencer la structure et les caractéristiques de ces monocouches. En effet, à 25°C et 37°C, les isothermes des composés **50** et **51** d'une part, et celles des molécules amphiphiles **57** et **58** d'autre part, se superposent. La transition de phase G-LE intervient à des AMM de l'ordre de 110 et 120 $\text{\AA}^2 \cdot \text{molécule}^{-1}$ pour les molécules non-amphiphiles et amphiphiles, respectivement. Les valeurs d'aire moyenne par molécule et de pression de surface à l'effondrement des films ne semble pas variées en fonction du composé Malo présent dans le film et de la température (Tableau IV. 7). En effet, à 25°C, les AMM sont comprises entre 41,9 et 44,7 $\text{\AA}^2 \cdot \text{molécule}^{-1}$ alors que les pressions de surface oscillent entre 47,1 et 52,5 $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$ pour les composés **51** et **50**, respectivement. Les mêmes tendances sont observées à 37°C. Enfin, à 25°C, les molécules **50** et **58** semblent rigidifier la membrane, à l'inverse des deux autres composés. En effet, les modules de compressibilité des films obtenus à partir de **50** et **58** sont supérieurs à ceux du DPPC pur (282 et 252 $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$, respectivement, vs 205 $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$). Au contraire, à 37°C, tous les composés Malo provoquent l'augmentation de la rigidité des films. Par conséquent, les irradiations pourraient entraîner l'inhibition de cet effet au profit de la fluidification membranaire par augmentation de la température au sein de la monocouche.

Pour se faire, les films devraient être irradiés à 470 nm, dans les mêmes conditions opératoires que lors de l'étude de l'influence de la photoisomérisation des composés Kéto sur la fluidité membranaire. L'élévation de température de la surface irradiée sera également mesurée. Toutefois, la complexité de la mise en place des expériences ne nous a pas permis de les réaliser jusqu'à maintenant.

IV. Conclusion

Au cours de ce chapitre, il a pu être démontré que les réponses photoinduites des composés Kéto et Malo, caractérisées par une isomérisation et une production de chaleur, respectivement, étaient des solutions prometteuses afin de perturber de la fluidité de membranes modèles, telles que les liposomes ou les films de Langmuir.

Tout d'abord, une méthode d'internalisation efficace, basée sur l'évaporation, l'hydratation à chaud (60°C) et la sonication, d'un mélange de DPPC, DSPE-PEG(2000) et de molécules d'intérêts a été mise en place. Des analyses de spectroscopie UV-Vis ont permis de montrer l'augmentation linéaire de l'absorption en fonction du pourcentage molaire de composés Kéto présents dans le mélange, de 2,5 à 20%, alors qu'une rupture de la linéarité a pu être observée au-delà de 10% pour les composés Malo. Des mesures de tailles des liposomes, réalisées par DLS, ont permis de mettre en avant une relation entre les tailles de particules, le pourcentage molaire des MI et leur structure. En effet, les liposomes voient leurs tailles augmenter de manière linéaire en fonction du pourcentage molaire de composés Malo. A l'inverse, plus la molécule Kéto présente un caractère amphiphile, plus la taille des particules diminue. De plus, cette dernière n'évolue plus lorsque les composés **40** et **41** sont présents à plus de 10% molaire dans le mélange initial. Enfin, ces particules ont présenté une stabilité importante au cours du temps, aux vues de l'évolution négligeable de leur taille. Les efficacités et les taux d'encapsulation de l'ensemble des composés ont été évalués à 60-90% et 2-20%, respectivement.

Ensuite, les réponses photoinduites des deux classes de composés ont été étudiées sur les deux modèles de membrane cité précédemment. Un modèle moléculaire a permis de caractériser la stabilité du composé **40** dans les membranes ainsi que ses aptitudes à y pénétrer. Alors que l'isomère *E* semble bien plus stable dans le domaine lipophile de la bicouche lipidique, l'isomère *Z* est expulsé de celle-ci. Des études cinétiques ont démontré le ralentissement des réactions de photoisomérisations directe $E \rightarrow Z$ lorsque les composés Kéto sont internalisés dans les liposomes. Toutefois, les cinétiques semblent d'autant plus rapides que le composé est amphiphile. De plus, deux phénomènes intéressants ont été relevés. Le premier est l'obtention de particules présentant des tailles semblables à celles des liposomes vides (85 nm) après irradiation à 375 nm et obtention de l'état photostationnaire EPS1. Le second est la non-observation de réactions de photoisomérisation retour, $Z \rightarrow E$, pour l'ensemble des composés Kéto. Sur la base de ces deux résultats, l'hypothèse que l'isomère *Z* est expulsé

en dehors des membranes a été émise. Les réponses photoinduites des composés Malo se sont, elles aussi, retrouvées limitées à la suite de l'encapsulation de ces derniers dans des liposomes. En effet, les températures maximales atteintes sont plus faibles que celles obtenues dans le DMSO (35-40°C vs 50-80°C, en fonction de l'irradiance utilisée), tout comme les efficacités de conversion photothermique, évaluées entre 8 et 20%. L'élévation de température semble également modifier la structure de la membrane. En effet, après un premier cycle de chauffe, l'absorbance à 470 nm et la taille des particules diminuent respectivement de 80 et 25%. Après 5 cycles d'irradiation, les particules présentent des tailles bien plus faibles qu'initialement. De plus, seule une élévation de température de 4°C a été observée au cinquième cycle pour l'ensemble des composés alors que celle au premier étaient de l'ordre de 14-18°C, démontrant la faible résistance photothermique des composés Malo au sein des liposomes.

La perturbation de la fluidité membranaire a également été démontrée sur des films de Langmuir. Toutefois, la variation de pourcentage molaire de composé **40** n'impacte pas de la même manière la monocouche. En effet, lorsque les fractions molaires augmentent de 0 à 0,4, la fluidité de la membrane augmente, à l'inverse des fractions comprises entre 0,4 et 1. Les deux isomères semblent fluidifier la membrane de DPPC. Toutefois, cette fluidification est supérieure avec l'isomère *Z*. Enfin, lorsque les films obtenus à l'aide de mélange binaires DPPC/composé Kéto *E* sont irradiés à 25°C, la pression de surface diminue au cours de chaque irradiation pour les composés **40**, **55** et **56**, démontrant la fluidification de la membrane et l'expulsion des isomères *Z* en dehors de la membrane. Seul le composé **41** engendre la compression du film. A 37°C, seuls les composés portant des chaînes grasses longues (ici, 12 carbones) fluidifient la membrane. Afin d'étudier l'influence d'une élévation thermique sur la perturbation de la fluidité membranaire, l'irradiation à 470 nm des films comportant les composés Malo devra être réalisée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le nombre de nouveaux cas de cancer et de maladies auto-immunes est en constante augmentation depuis plusieurs dizaines d'années. Bien que la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie restent à ce jour les plus utilisées en thérapie, elles présentent de nombreux effets secondaires et de nombreuses limites. Pour pallier ces problèmes, la recherche et le développement de nouvelles thérapies ciblées basées sur l'utilisation de la lumière ont vu le jour, comme l'activation mécanique photoinduite au sein des membranes entraînant des dommages cellulaires. Cette dernière repose sur l'utilisation de composés photoisomérisables, pouvant être d'origine naturelle, comme la cyclocurcumine. Toutefois, cette molécule ne présente que des taux d'isomérisation modérés sous irradiation UV monophotonique et qu'une faible section efficace d'absorption à deux photons. Par conséquent, induire son isomérisation à l'aide d'irradiation à des longueurs d'onde dans la fenêtre thérapeutique, pourtant plus appropriées pour des applications *in vivo*, peut s'avérer complexe.

Dans ce contexte, l'objectif général de ces travaux de thèse porte sur la synthèse d'analogues biomimétiques de la cyclocurcumine et l'étude de leurs réponses photoinduites, en solution et en milieu confiné dans des membranes modèles. Cet objectif général est divisé en plusieurs sous-objectifs, développés dans ce mémoire. Le premier s'intéresse à la mise en place d'une voie de synthèse conduisant aux analogues pyrone de la cyclocurcumine envisagés, portant différents groupements donneurs (hydroxyle, éther et amine) et accepteurs (oxo et malonitrile). Le deuxième s'articule autour de la détermination des propriétés physicochimiques et l'évaluation de l'efficacité des réponses photoinduites de ces composés en solution, afin de les comparer à celle de la cyclocurcumine. Enfin, le troisième porte sur la caractérisation des réponses photoinduites de ces composés en milieu confiné, sur des membranes modèles, et de leur influence dans la perturbation de la fluidité membranaire.

Ainsi, après la réalisation d'un modèle théorique démontrant l'augmentation de la section efficace à deux photons des analogues envisagés par rapport à la CC, de par l'ajout de la double liaison au sein du noyau pyrone, une voie de synthèse conduisant à leur obtention a été mise en place. Tout d'abord, le motif pyrone, commun à l'ensemble des composés, a été obtenu avec un rendement global de 52% en 7 étapes *via* la cyclisation d'une diynone en milieu acide, elle-

même synthétisée de manière linéaire en partant d'un composé naturel, le guaiacol. Ensuite, une réaction d'aldolisation/crotonisation en milieu basique entre le motif pyrone et des dérivés de la vanilline, portant différents groupements donneurs, s'est avérée être l'élément clé de la formation de la double liaison éthylénique isomérisable. Ceci a conduit aux composés Kéto, obtenus majoritairement sous leur forme *E*. La modification de groupement accepteur a été réalisée au travers d'une réaction de Knoevenagel, en milieu acide, entre le malonitrile et les composés Kéto, le tout conduisant à la famille de composés Malo. Enfin, la fonctionnalisation de ces composés par un bras PEG a permis l'obtention de molécules amphiphiles. Des essais de greffage des composés Kéto et Malo sur un lysolipide ont également été réalisés, à ce jour sans succès.

Ensuite, les propriétés physicochimiques et l'efficacité des réponses photoinduites de ces composés ont été étudiées en solution. Tout d'abord, les caractères donneurs et accepteurs plus prononcés des différents groupements ont permis de déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et de émission de manière bathochrome. A l'inverse, l'introduction d'un bras PEG n'a pas impacté ces propriétés. Aux vues des faibles rendements quantiques de fluorescence de l'ensemble de ces composés, leur désexcitation n'a pu avoir lieu que par le biais d'autres processus : l'isomérisation de la double liaison éthylénique ou la production de chaleur. Ensuite, l'efficacité des réactions de photoisomérisation des composés Kéto a été étudiée en solution. Elle est caractérisée par des taux de conversions élevés, l'absence globale d'isomérisation thermique et de dégradation, une excellente résistance à la fatigue et des rendements quantiques de photoisomérisation un peu plus faibles que ceux de composés similaires, tels que les stilbènes. De ce fait, l'efficacité de photoisomérisation des composés Kéto a été considérée comme plus importante que celle de la CC. Enfin, l'irradiation des composés Malo n'a révélé aucune isomérisation mais plutôt une production de chaleur importante, comme il a pu l'être démontré à l'aide d'une étude théorique. Cette élévation de température a montré une forte dépendance à la structure du composé et au caractère donneur du groupement porté. Avec des efficacités de conversion photothermique comprises entre 25 et 50% et une résistance photothermique élevée, les composés Malo sont considérés comme de meilleurs agents photothermiques que le DCM commercial.

Finalement, les réponses photoinduites de ces composés ont été étudiées en milieu confiné, dans des liposomes et des films de Langmuir. La formation des liposomes et l'encapsulation des composés sont basées sur l'hydratation à chaud et la sonication d'un film lipidique mince, obtenu après évaporation d'un mélange de DPPC, DSPE-PEG(2000) et de molécules d'intérêts.

De plus, les caractéristiques structurales et physicochimiques des particules, telles que la taille, l'efficacité et le taux d'encapsulation, présentent une forte dépendance au pourcentage molaire et à la famille des molécules encapsulées. L'encapsulation et le confinement des composés Kéto dans des liposomes ont ralenti les vitesses des réactions de photoisomérisation, même si celles-ci semblent d'autant plus élevées que le caractère amphiphile de la molécule est prononcé. De plus, l'isomérisation de ces composés a provoqué l'expulsion des isomères Z, moins stables dans les parties lipophiles du liposome. Ce phénomène a pu être démontré par un modèle moléculaire, une diminution de la taille des particules et l'absence de photoisomérisation retour. Les réponses photoinduites des composés Malo ont également été limitées par le confinement des molécules. En effet, les élévations de température des solutions sont plus faibles que celles observées dans le DMSO, tout comme les efficacités de conversion photothermique et les résistances photothermiques. Comme nous avons pu l'observer, les deux isomères des composés Kéto semblent fluidifier la membrane de DPPC, même si la fluidification maximale est observée lorsque l'isomère Z est considéré. Cela est d'autant plus marqué lors de l'irradiation *in situ* des films de Langmuir obtenus à l'aide de mélanges de DPPC et de composés Kéto. En effet, la pression de surface du film diminue plus fortement sous irradiation, ce qui laisse supposer, une nouvelle fois, l'expulsion de l'isomère Z de la membrane.

A court terme, les perspectives de ce projet sont multiples. Tout d'abord, des analyses par microscopie de fluorescence pourraient permettre de visualiser concrètement les modifications structurales de la membrane lors de l'irradiation des différents composés. De plus, l'étude de la perturbation de la fluidité membranaire, à l'aide de films de Langmuir, sous irradiation des composés Malo est envisagée, tout comme celle du flux transmembranaire de matière après photoisomérisation des molécules Kéto. Enfin, la mise au point de la synthèse de différents photolipides devra être effectuée. A plus long terme, les efficacités de photoisomérisation et de conversion photothermique de l'ensemble des composés seront étudiées sous irradiation à deux photons.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. General information

All reactions were carried out under argon atmosphere. The different commercial reagents and solvents (Acros, Alfa Aesar, Avanti Polar Lipids, Fisher Scientific, Merck, and Sigma Aldrich) were used without preliminary purification. Dichloromethane and acetonitrile were distilled on CaH_2 and some others anhydrous solvents (THF, toluene and MeOH) were collected after a purification on the solvent purifier (MBRAUN, MB-SPS-800). Thin layer chromatography (TLC) analyses were performed using standard procedures on Kieselgel 60F254 plates (Merck, Kenilworth, NJ, USA).

Compounds were visualized using UV light (254 nm), and alternatively, potassium permanganate aqueous solution was used. Column chromatography was performed on silica gel SI 60 (63–200 μm) (Merck).

Melting points (M.p.) were determined with a Tottoli apparatus and are uncorrected. FTIR spectra were recorded on an apparatus Shimadzu IRAffinity-1, ATR PIKE Technologies model GladiATR (cm^{-1}). Mass and high-resolution mass spectrometry spectra were recorded on a microTOFQ (Bruker) ESI/QqTOF apparatus and MALDI spectra on a Bruker Ultraflex apparatus. UV absorption spectra was recorded with UV-Visible-NIR : LAMBDA 1050 (PERKIN ELMER) apparatus. Fluorescence spectra was recorded with FLUOROLOG 3 (HORIBA- JOBIN YVON) spectrofluorometer.

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300K on an Avance III 400 Bruker BBFO probe or Avance III 400 Bruker TBI probe (400 MHz and 100.6 MHz, respectively). For complete assignment of ^1H and ^{13}C signals, two-dimensional ^1H , ^1H COSY and ^1H , ^{13}C correlation spectra were recorded. Chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) relative to the solvent residual peak. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qt= quintuplet, h= hexuplet, m = multiplet, br = broad signal and app = apparent multiplicity. The given J values refer to apparent multiplicities and do not represent the true coupling constants.

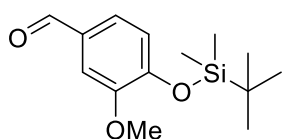
II. Preparation and physico-chemical characterization of compounds

When compounds are already described in literature, their structures are simply confirmed by ^1H NMR.

II.1. Preparation of 2-aryl- γ -pyrone 16

II.1.1. Pathway A

4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (**4**)³⁷¹



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$

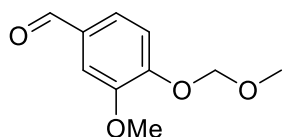
M.W.: 266.41 g.mol⁻¹

$R_f = 0.44$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)

Yield: 98% as a yellowish oil

Vanillin (5.00 g, 32.89 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (0.13 g, 1.07 mmol, 3.3 mol%) were combined and dissolved in 100 mL of distilled dichloromethane (DCM) in a clean, dry 250 mL round bottom flask (r.b.f). With continuous flow of dry argon gas flushing into the r.b.f., triethylamine (NEt_3) (7.0 mL, 50.50 mmol, 1.54 eq.) were added to the solution and the mixture was cooled to 0°C using an ice/water bath. The *tert*-butyldimethylsilyl chloride (7.42 g, 49.22 mmol, 1.50 eq.) was weighed and added to the reaction mixture portion-wise. Once the addition was completed, the flask was sealed, cooling bath removed and the mixture allowed to stir overnight at room temperature (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 95:5). The reaction mixture was quenched by 50 mL of cold brine and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (5%) in cyclohexane afforded the title compound **4** as a yellowish oil (8.58 g, 98%).

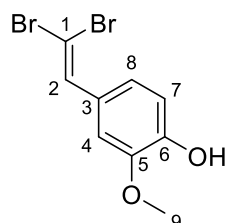
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.83$ (s, 1H; CHO), 7.39 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H; Ar-H), 7.35 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.0, 1.9$ Hz, 1H; Ar-H), 6.95 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H; Ar-H), 3.85 (s, 3H; OCH_3), 0.99 (s, 9H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.18 (s, 6H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). The analyzes are agree with the literature.

3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (5)³⁷²C₁₀H₁₂O₄M.W.: 196.20 g.mol⁻¹*R*_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yield: 99% as a yellowish solid

To a stirred solution of vanillin (4.58 g, 30.15 mmol) in DCM (120 mL) at 0°C were added DIPEA (10.5 mL, 60.31 mmol, 2.0 eq.) and MOM chloride (3.0 mL, 39.52 mmol, 1.3 eq.). Once the addition was completed, the flask was sealed, cooling bath removed and the mixture allowed to stir one hour at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 7:3). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20 to 50%) in cyclohexane afforded the title compound **5** as a yellowish solid (5.83 g, 99%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.89 (s, 1H; CHO), 7.44 (m, 2H; Ar-H), 7.30 (d, *J*_{H,H} = 8.7 Hz, 1H; Ar-H), 5.35 (s, 2H, OCH₂O), 3.97 (s, 3H; OCH₃), 3.55 (s, 3H; CH₂OCH₃). The analyzes are consistent with the literature.

4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxyphenol (9)C₉H₈Br₂O₂M.W.: 307.97 g.mol⁻¹*R*_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)

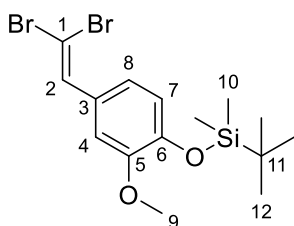
Yield: 99% as a yellow oil

To a stirred solution of vanillin (2.05 g, 13.44 mmol) and CBr₄ (8.95 g, 26.98 mmol, 2.0 eq.) in dry DCM (40 mL) at 0°C was added PPh₃ (14.21 g, 54.19 mmol, 4.0 eq.) fractionally and the mixture was stirred 3h at 0°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 85:15). The reaction mixture was quenched with water (30 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated

under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (15%) in cyclohexane afforded the title compound **9** as a yellow oil (4.12 g, 99%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39 (s, 1H; Ar-CH), 7.19 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; Ar-H), 7.04 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 6.91 (d, $J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1H; Ar-H), 5.85 (s, 1H; OH), 3.89 (s, 3H; OCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 146.3 (C₅), 146.2 (C₆), 136.6 (C₂), 127.5 (C₃), 122.8 (C₈), 114.4 (C₇), 110.6 (C₄), 87.2 (C₁), 56.1 (C₉). **ESI-HRMS** [M+Na]⁺ m/z = 328.8784 (calculated for C₉H₈Br₂NaO₂: 328,8783).

***Tert*-butyl(4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxyphenoxy)dimethylsilane (10)**



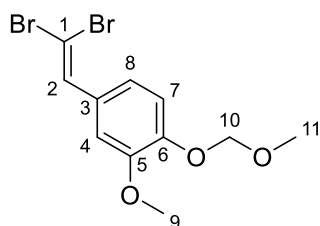
C₁₅H₂₂Br₂O₂Si

M.W.: 422.23 g.mol⁻¹

R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 98/2)

Yield: 84% as a yellow oil

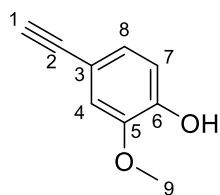
To a stirred solution of 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde **4** (2.02 g, 7.57 mmol) and CBr₄ (5.12 g, 15.44 mmol, 2.0 eq.) in dry DCM (40 mL) at 0°C was added PPh₃ (8.36 g, 31.89 mmol, 4.2 eq.) fractionally and the mixture was stirred 3h at 0°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 98:2). The reaction mixture was quenched with water (30 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (2%) in cyclohexane afforded the title compound **10** as a yellow oil (2.68 g, 84%). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.40 (s, 1H; Ar-CH), 7.17 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; Ar-H), 7.01 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 6.82 (d, $J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1H; Ar-H), 3.81 (s, 3H; OCH₃), 1.00 (s, 9H; SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 6H; Si(CH₃)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 150.7 (C₅), 145.8 (C₆), 136.7 (C₂), 128.9 (C₃), 122.1 (C₈), 120.8 (C₇), 112.2 (C₄), 87.2 (C₁), 55.6 (C₉), 25.8 (C₁₁), 18.6 (C₁₂), -4.5 (C₁₀). **ESI-HRMS** [M+Na]⁺ m/z = 442.9650 (calculated for C₁₅H₂₂Br₂NaO₂Si: 442.9648).

4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (11)C₁₁H₁₂Br₂O₃M.W.: 352.02 g.mol⁻¹*R_f* = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)

Yield: 75% as a yellow oil

To a stirred solution of 3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde **5** (0.50g, 2.56 mmol) and CBr₄ (1.72 g, 5.19 mmol, 2.0 eq.) in dry DCM (50 mL) at 0°C was added PPh₃ (2.71 g, 10.33 mmol, 4.0 eq.) fractionally and the mixture was stirred 3h at 0°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 95:5). The reaction mixture was quenched with water (30 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (2%) in cyclohexane afforded the title compound **11** as a yellow oil (0.68 g, 75%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.41 (s, 1H; Ar-CH), 7.19 (d, *J*_{H,H} = 1.3 Hz, 1H; Ar-H), 7.06 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.04 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 1.3 Hz, 1H; Ar-H), 5.24 (s, 2H; OCH₂O), 3.88 (s, 3H; OCH₃), 3.51 (s, 3H; OCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 149.4 (C₅), 146.9 (C₆), 136.5 (C₂), 129.6 (C₃), 122.0 (C₈), 115.9 (C₄), 111.8 (C₇), 95.4 (C₁₀), 88.1 (C₁), 56.4 (C₉), 56.1 (C₁₁). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 350.9236 (calculated for C₁₁H₁₃Br₂O₃: 350.9226); [M+Na]⁺ *m/z* = 372.9053 (calculated for C₁₁H₁₂Br₂NaO₃: 372.9045).

4-ethynyl-2-methoxyphenol (6)C₉H₈O₂M.W.: 148.16 g.mol⁻¹*R_f* = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)

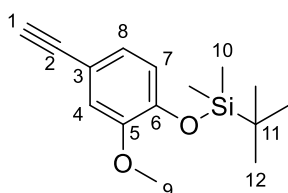
Yield: 88% as a brown oil

To a stirred solution of 4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxyphenol **9** (3.00 g, 9.73 mmol) in dry THF (100 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.4 M in THF, 28 mL, 39.20 mmol, 4.0 eq.) dropwise and the mixture was stirred 3h at -78°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 85:15). The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (70 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phases

were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (15%) in cyclohexane afforded the title compound **6** as a brown oil (1.27 g, 88%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.06 (dd, $J_{H,H}$ = 8.2, 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.98 (d, $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.86 (d, $J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1H; Ar-*H*), 5.83 (s, 1H; OH), 3.87 (s, 3H; OCH₃), 2.99 (s, 1H; CH). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 146.8 (C₅), 146.3 (C₆), 126.3 (C₈), 114.6 (C₇), 114.5 (C₄), 113.8 (C₃), 84.0 (C₂), 75.4 (C₁), 56.1 (C₉). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 149.0608 (calculated for C₉H₉O₂: 149.0597); [M+Na]⁺ m/z = 171.0418 (calculated for C₉H₈NaO₂: 171.0417).

***Tert*-butyl(4-ethynyl-2-methoxyphenoxy)dimethylsilane (7)**



C₁₅H₂₂O₂

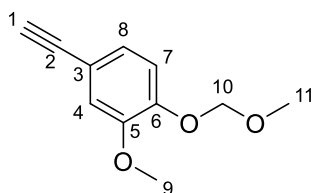
M.W.: 262.42 g.mol⁻¹

R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)

Yield: 89% as an orange oil

To a stirred solution of *tert*-butyl(4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxyphenoxy)dimethylsilane **10** (2.35 g, 5.57 mmol) in dry THF (50 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.4 M in THF, 11 mL, 15.40 mmol, 2.8 eq.) dropwise and the mixture was stirred 3h at -78°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 95:5). The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (30 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (3%) in cyclohexane afforded the title compound **7** as an orange oil (1.30 g, 89%).

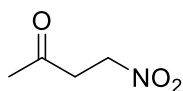
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.00 (dd, $J_{H,H}$ = 8.1, 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.98 (d, $J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.78 (d, $J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1H; Ar-*H*), 3.80 (s, 3H; OCH₃), 2.99 (s, 1H; CH), 0.99 (s, 9H; SiC(CH₃)₃), 0.16 (s, 6H; Si(CH₃)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 150.8 (C₅), 146.4 (C₆), 125.6 (C₈), 121.0 (C₇), 115.9 (C₄), 115.2 (C₃), 84.1 (C₂), 75.7 (C₁), 55.6 (C₉), 25.8 (C₁₁), 18.6 (C₁₂), -4.5 (C₁₀). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 263.1478 (calculated for C₁₅H₂₃O₂Si: 263.1462); [M+Na]⁺ m/z = 285.1289 (calculated for C₁₅H₂₂NaO₂Si: 285.1281).

4-ethynyl-2-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (8)C₁₁H₁₂O₃M.W.: 192.21 g.mol⁻¹*R_f* = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

Yield: 95% as a yellow oil

To a stirred solution of 4-(2,2-dibromovinyl)-2-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene **11** (150 mg, 0.43 mmol) in dry THF (30 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.4 M in THF, 0.8 mL, 1.12 mmol, 2.6 eq.) dropwise and the mixture was stirred 3h at -78°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 9:1). The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (20 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10%) in cyclohexane afforded the title compound **8** as a yellow oil (79 mg, 95%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.09-7.05 (m, 2H; Ar-*H*), 7.01 (m, 1H; Ar-*H*), 5.23 (s, 2H; O-CH₂-O), 3.87 (s, 3H; OCH₃), 3.50 (s, 3H; OCH₃), 3.01 (s, 1H; CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 149.5 (C₅), 147.5 (C₆), 125.6 (C₈), 116.1 (C₄), 116.0 (C₃), 115.5 (C₇), 95.5 (C₁₀), 83.8 (C₂), 76.1 (C₁), 56.4 (C₉), 56.1 (C₁₁). ESI-HRMS [M+H]⁺ *m/z* = 193.0837 (calculated for C₁₁H₁₃O₃: 193.0859); [M+Na]⁺ *m/z* = 215.0687 (calculated for C₁₁H₁₂NaO₃: 215.0679).

4-nitrobutan-2-one (12)³⁷⁷C₄H₇NO₃M.W.: 117.10 g.mol⁻¹*R_f* = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

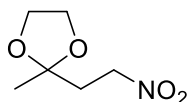
Yield: 34% as a yellow oil

To a stirred solution of but-3-en-2-one (4 mL, 47.99 mmol) and NaNO₂ (6.86 g, 99.46 mmol, 2.1 eq.) in dry THF (50 mL) at room temperature was added AcOH (6 mL, 104.9 mmol, 2.2 eq.) dropwise and the mixture was stirred overnight at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried

over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10 to 50%) in cyclohexane afforded the title compound **12** as a yellow oil (1.93 g, 34%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.59 (t, *J*_{H,H} = 5.9 Hz, 2H; CH₂-CH₂-NO₂), 3.07 (t, *J*_{H,H} = 5.9 Hz, 2H; CH₂-CH₂-NO₂), 2.23 (s, 3H; CH₃). The analyzes are agree with the literature.

2-methyl-2-(2-nitroethyl)-1,3-dioxolane (2)³⁷⁷



C₆H₁₁NO₄

M.W.: 161.16 g.mol⁻¹

*R*_f = 0.59 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

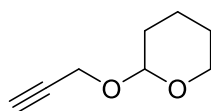
Yield: 78% as a yellow oil

To a stirred solution of 4-nitrobutan-2-one **12** (200 mg, 1.71 mmol) and APTS.H₂O (12 mg, 0.06 mmol, 0.037 eq.) in dry toluene (5 mL) at room temperature was added ethylene glycol (1.2 mL, 21.27 mmol, 12.5 eq.) dropwise. The mixture was topped by a Dean Stark and refluxed overnight to removing water (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was cooled and quenched with Na₂CO₃ (5 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was further extracted with Et₂O (3x5 mL). The combined organic phases were washed with water (3x5 mL) and brine (3x5 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20 to 50%) in cyclohexane afforded the title compound **2** as a yellow oil (215 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=4.44 (t, *J*_{H,H}=7.0 Hz, 2H; CH₂-CH₂-NO₂), 3.99-3.91 (m, 4H; O-CH₂-CH₂-O), 2.44 (t, *J*_{H,H}=6.9 Hz, 2H; CH₂-CH₂-NO₂), 1.34 (s, 3H; CH₃). The analyzes are in concordance with the literature.

II.1.2. Pathway B

2-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (17)³⁸²



C₈H₁₂O₂

M.W.: 140.18 g.mol⁻¹

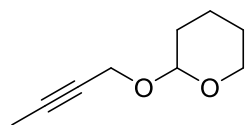
*R*_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

Yield: 98% as a yellowish oil

To a stirred solution of APTS.H₂O (0.20 g, 1.05 mmol, 0.007 eq.) and DHP (16 mL, 0.175 mol, 1.1 eq.) in dry DCM (150 mL) at room temperature was added propargyl alcohol (9.5 mL, 0.161 mol) dropwise and the mixture was stirred 1h at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 9:1). The reaction mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ (70 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phase was washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10%) in cyclohexane afforded the title compound **17** as a yellowish oil (22.11 g, 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.81 (m, 1H; O-CH-O), 4.32-4.19 (m, 2H; C-CH₂-O), 3.87-3.80 (m, 1H; O-CH₂-C), 3.55-3.51 (m, 1H; O-CH₂-C), 2.40 (m, 1H; CH), 1.88-1.71 (m, 2H; CH₂), 1.64-1.53 (m, 4H; CH₂). The analyzes are agree with the literature.

2-(but-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**18**)³⁸²



C₉H₁₄O₂

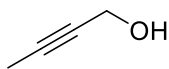
M.W.: 154.21 g.mol⁻¹

R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

Yield: 95% as a yellow oil

To a stirred solution of 2-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran **17** (11.22 g, 79.9 mmol) in dry THF (200 mL) at -50°C was added *n*-BuLi (1.6M in THF, 62 mL, 99.2 mmol, 1.2 eq.) dropwise and the mixture was stirred 2h at -50°C. The reaction mixture was warmed to 0°C and MeI (10 mL, 160.6 mmol, 2 eq.) was added. The dark brown solution was allowed to warm to room temperature overnight (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 9:1). The reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl (80 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10%) in cyclohexane afforded the title compound **18** as a yellow oil (11.69 g, 95%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.76 (t, $J_{H,H}$ = 3.3 Hz, 1H; O-CH-O), 4.26-4.10 (m, 2H; C-CH₂-O), 3.83-3.77 (m, 1H; O-CH₂-C), 3.51-3.46 (m, 1H; O-CH₂-C), 1.84-1.46 (m, 9H). The analyzes are agree with the literature.

But-2-yn-1-ol (19)³⁸²C₄H₆OM.W.: 70.09 g.mol⁻¹*R_f* = 0.30 (Pentane/Et₂O: 6/4)

Yield: 99% as a yellow oil

To a stirred solution of 2-(but-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran **18** (6.46 g, 41.9 mmol) in dry MeOH (50 mL) at room temperature was added APTS.H₂O (1.00 g, 5.26 mmol, 0.126 eq.) and the mixture was stirred overnight at room temperature (CCM, SiO₂, Pentane/Et₂O 6:4). The reaction mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ (10 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Et₂O (40%) in pentane afforded the title compound **19** as a yellow oil (2.90 g, 99%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.20 (s, 2H; CH₂), 2.08-1.99 (m, 1H; OH), 1.83 (t, *J*_{H,H} = 2.3 Hz, 3H; CH₃). The analyzes are consistent with the literature.

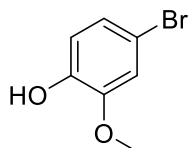
But-2-ynal (3)³⁸²C₄H₄OM.W.: 68.08 g.mol⁻¹*R_f* = 0.32 (Pentane/Et₂O: 8/2)

Yield: 65% as a yellow oil

To a stirred solution of but-2-yn-1-ol **18** (1.01 g, 14.43 mmol) in dry DCM (50 mL) at room temperature was added MnO₂ (3.00 g, 34.51 mmol, 2.4 eq.) and the mixture was stirred overnight at room temperature (CCM, SiO₂, Pentane/Et₂O 8:2). The reaction mixture was filtered on a celite pad and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Et₂O (20 to 30%) in pentane afforded the title compound **3** as a yellow oil (0,64 g, 65%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.15 (s, 1H; CH), 2.07 (s, 3H; CH₃). The analyzes are agree with the literature.

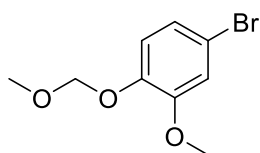
II.1.3. Pathway C

4-bromo-2-methoxyphenol (**21**)³⁸⁸C₇H₇BrO₂M.W.: 203.04 g.mol⁻¹*R_f* = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

Yield: 92% as a yellow oil

To a stirred solution of guaiacol (3.00 g, 24.18 mmol) in dry MeCN (150 mL) was slowly added NBS (4.31 g, 24.21 mmol, 1 eq.) at 0°C. After stirring for 1h at the same temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 9:1), the mixture was quenched with saturated aqueous Na₂SO₃ solution (100 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10%) in cyclohexane afforded the title compound **21** as a yellow oil (4.51 g, 92%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.99 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.97 (d, *J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.80 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*), 5.64 (bs, 1H; OH), 3.86 (s, 3H; OCH₃). The analyzes are agree with the literature.

4-bromo-2-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (**22**)³⁸⁹C₉H₁₁BrO₃M.W.: 247.09 g.mol⁻¹*R_f* = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)

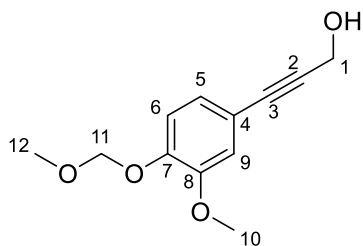
Yield: 97% as a yellowish oil

To a stirred solution of 4-bromo-2-methoxyphenol **21** (4.00 g, 19.74 mmol) in DCM (100 mL) at 0°C was added DIPEA (7.60 mL, 43.43 mmol, 2.21 eq.) slowly. After a few minutes, MOM chloride (2.25 mL, 29.61 mmol, 1.50 eq.) was added dropwise. Once the addition was completed, the flask was sealed, cooling bath removed and the mixture allowed to stir three hours at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 95:5). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and

evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (5 to 10%) in cyclohexane afforded the title compound **22** as a yellowish oil (4.73 g, 97%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.01 (m, 3H; Ar-*H*), 5.19 (s, 2H, OCH_2O), 3.86 (s, 3H; OCH_3), 3.50 (s, 3H; CH_2OCH_3). The analyzes are agree with the literature.

3-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (**23**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$

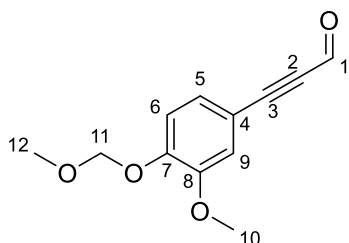
M.W.: 222.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yield: 92% as a brown oil

To a stirred solution of 4-bromo-2-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene **22** (3.80 g, 15.39 mmol) in diisopropylamine ($i\text{Pr}_2\text{NH}$, 80 mL) was added $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,222 g, 0.32 mmol, 0.02 eq.), CuI (0,120 g, 0.62 mmol, 0.04 eq.) and PPh_3 (0,164 g, 0.62 mmol, 0.04 eq.) and the solution was extensively degassed by argon bubbling. Propargyl alcohol (1.20 mL, 20.32 mmol, 1.32 eq.) was added and the mixture was stirred overnight at 80°C (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 3:1). After cooling down to room temperature and filtration of the reaction mixture on a short pad of silica gel eluted with EtOAc, the resulting filtrate was washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL). It was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20 to 50%) in cyclohexane afforded the title compound **23** as a brown oil (3.14 g, 92%).

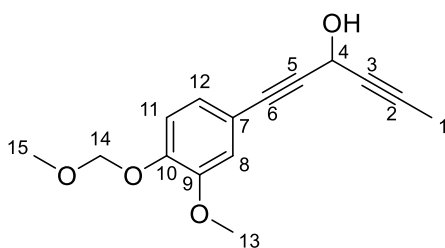
IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3385 (OH), 2230 (alkyne). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.08 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar- H_6), 7.00 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H; Ar- H_5), 6.97 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8 Hz, 1H; Ar- H_9) 5.23 (s, 2H, OCH_2O), 4.49 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 4.8 Hz, 2H; CH_2OH), 3.87 (s, 3H; OCH_3), 3.51 (s, 3H; CH_2OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 149.4 (C_8), 147.1 (C_7), 125.0 (C_5), 116.5 (C_4), 116.0 (C_9), 115.0 (C_6), 95.4 (C_{11}), 86.3 (C_3), 85.5 (C_2), 56.4 (C_{10}), 56.0 (C_{12}), 51.6 (C_1). **ESI-
HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ = 223.0974 (calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 223.0965); $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z$ = 245.0795 (calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$: 245.0784).

3-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)propionaldehyde (24)C₁₂H₁₂O₄M.W.: 220.22 g.mol⁻¹*R_f* = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc: 3/1)

Yield: 93% as a brown oil

To a stirred solution of 3-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol **23** (3.02 g, 13.61 mmol) in dry DCM (120 mL) was added MnO₂ (11.80 g, 0.136 mol, 10 eq.) and the mixture was stirred overnight at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 3:1). After filtration of the reaction mixture on a short pad of silica gel eluted with DCM, the resulting filtrate was evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (25%) in cyclohexane afforded the title compound **24** as a brown oil (2.79 g, 93%).

IR (ATR, cm⁻¹): 2176 (alkyne), 1647 (CH=O). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.39 (s, 1H; CHO), 7.22 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.15 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.11 (d, *J*_{H,H} = 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 5.28 (s, 2H, OCH₂O), 3.89 (s, 3H; OCH₃), 3.51 (s, 3H; CH₂OCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.8 (C₁), 149.8 (C₈), 149.6 (C₇), 127.7 (C₅), 116.2 (C₉), 115.8 (C₆), 112.8 (C₄), 96.3 (C₂), 95.3 (C₁₁), 88.5 (C₃), 56.6 (C₁₀), 56.2 (C₁₂). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 221.0802 (calculated for C₁₂H₁₃O₄: 221.0808); [M+Na]⁺ *m/z* = 243.0631 (calculated for C₁₂H₁₂NaO₄: 243.0628).

1-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)hexa-1,4-diyne-3-ol (20)C₁₅H₁₆O₄M.W.: 260.29 g.mol⁻¹*R_f* = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc: 4/1)

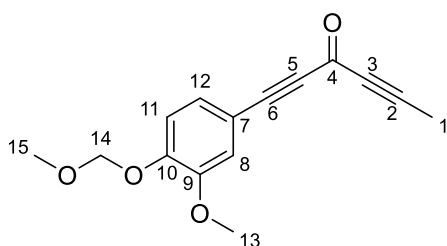
Yield: 89% as a yellow oil

To a stirred solution of 3-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)propionaldehyde **24** (0.33 g, 1.50 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added propynylmagnesium bromide (0.50M solution in THF, 4.50 mL, 2.25 mmol, 1.50 eq.) at -20°C. The mixture was stirred 30 min at the same temperature and, after warmed to room temperature, it was stirred 1h (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 4:1). Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic phases were washed with water (3x5 mL) and

brine (3x5 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20 to 50%) in cyclohexane afforded the title compound **20** as a yellow oil (0.347 g, 89%).

IR (ATR, cm⁻¹): 3354 (OH), 2181 (alkyne). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.06 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*₁₁), 7.01 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*₁₂), 6.98 (d, $J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*₈), 5.30 (br s, 1H; CH-OH), 5.22 (s, 2H, OCH₂O), 3.85 (s, 3H; OCH₃), 3.49 (s, 3H; CH₂OCH₃), 2.52 (d, $J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 1H; OH), 1.88 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 3H; CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 149.4 (C₉), 147.5 (C₁₀), 125.3 (C₁₂), 116.0 (C₇), 115.9 (C₈), 115.2 (C₁₁), 95.5 (C₁₄), 85.5 (C₅), 84.1 (C₆), 83.3 (C₃), 81.6 (C₂), 56.5 (C₁₃), 56.1 (C₁₅), 53.0 (C₄), 3.9 (C₁). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 261.1136 (calculated for C₁₅H₁₇O₄: 261.1121); [M+Na]⁺ m/z = 283.1018 (calculated for C₁₅H₁₆NaO₄: 283.0941).

1-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)hexa-1,4-diyne-3-one (**25**)



C₁₅H₁₄O₄

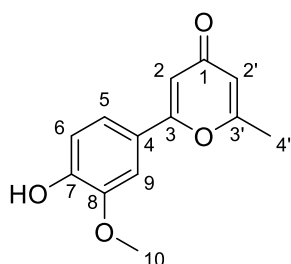
M.W.: 258.27 g.mol⁻¹

R_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 4/1)

Yield: 97% as a brown oil

To a stirred solution of 3-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)propiolaldehyde **20** (1.41 g, 5.43 mmol) in dry DCM (50 mL) was added MnO₂ (9.49 g, 0.109 mol, 20 eq.) and the mixture was stirred overnight at room temperature (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 4:1). After filtration of the reaction mixture on a short pad of silica gel eluted with DCM, the resulting filtrate was evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (25%) in cyclohexane afforded the title compound **25** as a brown oil (1.36 g, 97%).

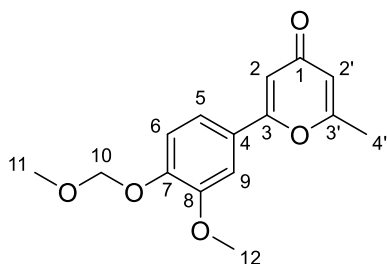
IR (ATR, cm⁻¹): 2181 (alkyne), 1616 (C=O). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.22 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₈), 7.13 (d, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.11 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*₁₂), 5.26 (s, 2H, OCH₂O), 3.88 (s, 3H; OCH₃), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃), 2.09 (s, 3H; CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 161.1 (C₄), 149.7 (C₁₁), 149.5 (C₁₀), 127.8 (8), 116.3 (C₁₂), 115.7 (C₉), 112.8 (C₇), 95.3 (C₁₄), 91.6 (C₆), 91.4 (C₂), 89.3 (C₅), 81.6 (C₃), 56.6 (C₁₃), 56.2 (C₁₅), 4.5 (C₁). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 259.0979 (calculated for C₁₅H₁₅O₄: 259.0965); [M+Na]⁺ m/z = 281.0807 (calculated for C₁₅H₁₄NaO₄: 281.0784).

2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one (16)C₁₃H₁₂O₄M.W.: 232.24 g.mol⁻¹*R_f* = 0.34 (EtOAc/MeOH: 9/1)

Yield: 79% as a white solid

To a stirred solution of 1-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)hexa-1,4-dien-3-one **25** (7.00 g, 27.11 mmol) in deionized water (77 mL) was added TfOH (2.4 μL, 27.12 mmol, 1.0 eq.) dropwise and the mixture was stirred 4h at 100°C (CCM, SiO₂, EtOAc/MeOH 9:1). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with water (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was further extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with MeOH (0 to 10%) in EtOAc afforded the title compound **16** as a white solid (4.95 g, 79%).

M.p.: 112°C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3410 (OH), 1651 (C=O), 1645, 1520. **UV-Vis** (DMSO): 316 nm. **¹H NMR** (MeOH-d₄, 400 MHz): δ = 7.33 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.19 (d, *J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.00 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.62 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; *H*₂-pyran-4-one), 6.17 (dd, *J*_{H,H} = 2.0, 0.6 Hz, 1H; *H*₂'-pyran-4-one), 3.95 (s, 3H; OCH₃), 2.37 (d, *J*_{H,H} = 0.5 Hz, 3H; CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.6 (C₁), 165.4 (C₃'), 164.0 (C₃), 149.1 (C₇), 147.2 (C₈), 123.4 (C₄), 120.2 (C₅), 115.2 (C₆), 114.2 (C₂'), 109.5 (C₂), 108.2 (C₉), 56.2 (C₁₀), 20.0 (C₄'). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 233.0802 (calculated for C₁₃H₁₃O₄: 233.0808); [M+Na]⁺ *m/z* = 255.0611 (calculated for C₁₃H₁₂NaO₄: 255.0628).

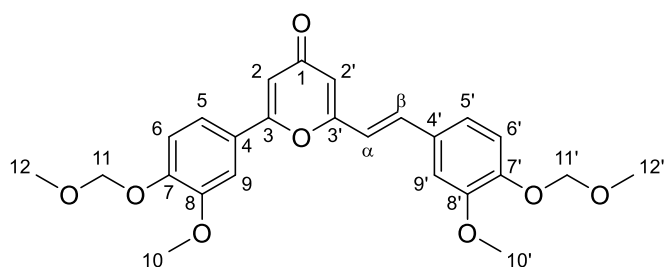
II.2. Synthesis of 2,6-disubstituted-γ-pyrone analogue 1**2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one (26)**C₁₅H₁₆O₅M.W.: 276.29 g.mol⁻¹*R_f* = 0.30 (EtOAc: 100%)

Yield: 98% as a white solid

To a stirred solution of 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **16** (40 mg, 0.17 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C were added DIPEA (67 μ L, 0.26 mmol, 1.50 eq.) and MOM chloride (20 μ L, 0.38 mmol, 2.21 eq.). Once the addition was completed, the flask was sealed, cooling bath removed and the mixture allowed to stir three hours at room temperature (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x5 mL). The combined organic phases were washed with water (3x5 mL) and brine (3x5 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc 100% afforded the title compound **26** as a white solid (47 mg, 98%).

M.p.: 158°C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1655 (C=O), 1612, 1512. **UV-Vis** (DMSO): 310 nm. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.29 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.19 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.17 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.57 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{2-pyran-4-one}), 6.10 (dd, $J_{H,H}$ = 2.1, 0.7 Hz, 1H; *H*_{2'-pyran-4-one}), 5.23 (s, 2H, OCH₂O), 3.89 (s, 3H; OCH₃), 3.47 (s, 3H; CH₂OCH₃), 2.32 (d, $J_{H,H}$ = 0.6 Hz, 3H; CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 165.2 (C_{3'}), 163.4 (C₃), 149.9 (C₈), 149.2 (C₇), 125.3 (C₄), 119.2 (C₅), 115.9 (C₉), 114.2 (C_{2'}), 109.9 (C₂), 109.0 (C₆), 95.2 (C₁₀), 56.4 (C₁₂), 56.1 (C₁₁), 19.9 (C₄). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 277.1088 (calculated for C₁₅H₁₇O₅: 277.1071); [M+Na]⁺ m/z = 299.0899 (calculated for C₁₅H₁₆NaO₅: 299.0890).

(*E*)-2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)styryl)-4H-pyran-4-one (27)



C₂₅H₂₆O₈

M.W.: 454.58 g.mol⁻¹

R_f = 0.28 (EtOAc: 100%)

Yield: 38% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (500 mg, 1.81 mmol) and 3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde **5** (510 mg, 2.59 mmol, 1.43 eq.) in dry EtOH (20 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.478M in EtOH, 2.2 mL, 3.25 mmol, 1.79 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous

phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **27** as a yellow solid (310 mg, 38%).

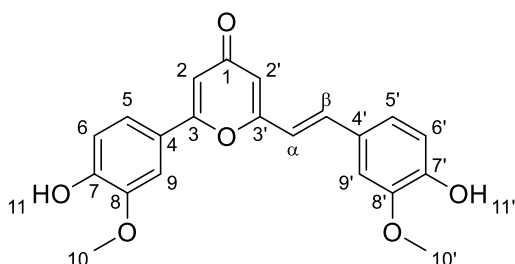
M.p.: 131 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3076, 2932, 1645, 1628, 1599, 1504. **UV-Vis** (DMSO): 356 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.42 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.31 (d, $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.30 (d, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.19 (d, $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 7.09 (m, 2H; Ar-*H*_{5'+9'}), 6.70 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.67 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.31 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.32 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 5.28 (s, 2H; OCH_{2-11'}O), 3.98 (s, 3H; OCH₃₋₁₀ ou 10'), 3.97 (s, 3H; OCH₃₋₁₀ ou 10'), 3.54 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂ ou 12'), 3.53 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂ ou 12'). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.3 (C₁), 162.8 (C₃), 161.8 (C_{3'}), 150.1 (C₈ or C_{8'}), 150.0 (C₈ or C_{8'}), 149.4 (C₇), 148.3 (C_{7'}), 135.8 (C _{β}), 129.4 (C_{4'}), 125.6 (C₄), 121.7 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 118.3 (C _{α}), 116.1 (C_{6'}), 116.0 (C₆), 113.5 (C_{2'}), 110.5 (C₂), 109.9 (C_{9'}), 109.3 (C₉), 95.3 (C_{11'}), 95.2 (C₁₁), 56.4 (J_{c-c} = 8,2 Hz, C_{12/12'}), 56.1 (J_{c-c} = 3,9 Hz, C_{10/10'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 455.1696 (calculated for C₂₅H₂₇O₈: 455.1700); [M+Na]⁺ m/z = 477.1471 (calculated for C₂₅H₂₆NaO₈: 477.1520); [M+K]⁺ m/z = 493.1220 (calculated for C₂₅H₂₆KO₈: 493.1259).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.08 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 7.06 (d, $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 1H; *H*₆), 6.92 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.90 (m, 2H; Ar-*H*_{9+9'}), 6.89 (d, $J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.83 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.68 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.37 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.22 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.24 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 5.20 (s, 2H; OCH_{2-11'}O), 3.71 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.66 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 3.49 (s, 3H; CH₂OCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.1 (C₁), 163.2 (C₃), 162.0 (C_{3'}), 149.8 (C₈), 149.5 (C_{8'}), 149.4 (C₇), 147.2 (C_{7'}), 137.9 (C _{β}), 130.0 (C_{4'}), 124.7 (C₄), 122.3 (C_{5'}), 119.8 (C _{α}), 119.4 (C₅), 115.9 (C_{6'}), 115.6 (C₆), 115.5 (C_{2'}), 112.3 (C_{9'}), 110.3 (C₂), 108.9 (C₉), 95.4 (C_{11'}), 95.2 (C₁₁), 56.4 (C₁₂), 56.3 (C_{12'}), 55.9 (C₁₀), 55.9 (C_{10'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 455.1676 (calculated for C₂₅H₂₇O₈: 455.1700); [M+Na]⁺ m/z = 477.1504 (calculated for C₂₅H₂₆NaO₈: 477.1520); [M+K]⁺ m/z = 493.1301 (calculated for C₂₅H₂₆KO₈: 493.1259).

(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-4H-pyran-4-one (1)C₂₁H₁₈O₆M.W.: 366.37 g.mol⁻¹*R_f* = 0.33 (EtOAc/MeOH: 95/5)

Yield: 91% as a yellow solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)styryl)-4H-pyran-4-one **27** (170 mg, 0.37 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (3 mL, 3.00 mmol, 8.02 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO₂, EtOAc/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **1** as a yellow solid (125 mg, 91%).

M.p.: 238 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3134 (br), 2932, 1641, 1628, 1595, 1508. **UV-Vis** (DMSO): 367 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.87 (s, 1H; OH₁₁), 9.56 (s, 1H; OH_{11'}), 7.58 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.52 (d, *J*_{H,H} = 16.1 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.52 (d, *J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.37 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.19 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.01 (d, *J*_{H,H} = 16.1 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.99 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.86 (d, *J*_{H,H} = 7.8 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.85 (d, *J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.32 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 3.94 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.89 (s, 3H; OCH_{3-10'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.0 (*C*₁), 163.2 (*C*₃), 162.6 (*C*_{3'}), 151.0 (*C*₇), 149.6 (*C*_{7'}), 149.0 (*C*₈), 148.95 (*C*_{8'}), 136.7 (*C*_β), 127.7 (*C*_{4'}), 123.3 (*C*_{5'}), 122.9 (*C*₄), 120.7 (*C*₅), 117.9 (*C*_α), 116.8 (*C*₆), 116.6 (*C*_{6'}), 113.2 (*C*_{2'}), 111.8 (*C*_{9'}), 110.7 (*C*₉), 109.8 (*C*₂), 56.8 (*C*₁₀), 56.7 (*C*_{10'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 367.1184 (calculated for C₂₁H₁₉O₆: 367.1176); [M+Na]⁺ *m/z* = 389.0967 (calculated for C₂₁H₁₈NaO₆: 389.0996); [M+K]⁺ *m/z* = 405.0754 (calculated for C₂₁H₁₈KO₆: 405.0735).

Z isomer:

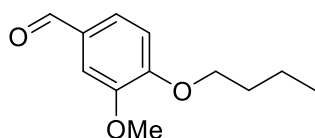
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.58 (s, 1H; OH₁₁), 9.36 (s, 1H; OH_{11'}), 7.00 (d, *J*_{H,H} = 1.5 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.97 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.94 (d, *J*_{H,H} = 12.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 6.88 (m, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.83 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.80 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.77 (d, *J*_{H,H} = 8.1 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.70 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.33 (d, *J*_{H,H} = 2.6 Hz,

^1H ; $H_{\text{pyrone } 2'}$, 6.32 (d, $J_{\text{H,H}} = 12.0$ Hz, 1H; $H_{\text{ethyl } \alpha}$), 3.62 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.56 (s, 3H; $\text{OCH}_{3-10'}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 179.7$ (C_1), 163.3 (C_3), 162.5 ($C_{3'}$), 150.8 (C_7), 148.6 (C_8), 148.4 ($C_{7'}$), 148.2 ($C_{8'}$), 138.7 (C_β), 127.9 ($C_{4'}$), 123.5 ($C_{5'}$), 122.3 (C_4), 120.5 (C_5), 119.5 (C_α), 116.3 (C_6), 116.2 ($C_{6'}$), 115.7 ($C_{2'}$), 113.7 ($C_{9'}$), 110.1 (C_9), 109.7 (C_2), 56.3 (C_{10}), 56.2 ($C_{10'}$). **ESI-HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 367.1199$ (calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 367.1176); $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 389.0967$ (calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NaO}_6$: 389.0996); $[\text{M}+\text{K}]^+ m/z = 405.0718$ (calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{KO}_6$: 405.0735).

II.3. Keto compounds synthesis

II.3.1. Preparation of vanillin derivatives

4-butoxy-3-methoxybenzaldehyde (**28**)⁴⁰¹



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

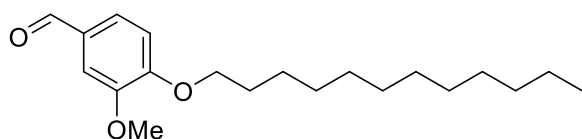
M.W.: 208.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.32$ (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yield: 94% as a yellowish oil

In a 100 mL two-necked round-bottomed flask provided with a magnetic stirrer and condenser, a mixture of vanillin (2.0 g, 13.14 mmol) with potassium carbonate (2.85 g, 20.65 mmol, 1.56 eq.) in acetone (50 mL) was stirred vigorously at 25°C during 5 min. To this reaction mixture was added dropwise 1-iodobutane (2.3 mL, 20.19 mmol, 1.52 eq.) at room temperature during 20 min. Then, it was heated at 60°C overnight (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 8:2). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20%) in cyclohexane afforded the title compound **28** as a yellowish oil (2.60 g, 94%).

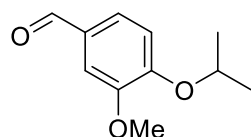
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.81$ (s, 1H; CHO), 7.40 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.2, 1.8$ Hz, 1H; Ar-H), 7.38 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H; Ar-H), 6.94 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H; Ar-H), 4.08 (t, $J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H; OCH_2), 3.89 (s, 3H; OCH_3), 1.87-1.80 (m, 2H; OCH_2CH_2), 1.53-1.44 (m, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.96 (t, $J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H; CH_2CH_3). The analyzes are agree with the literature.

4-dodecyloxy-3-methoxybenzaldehyde (29)⁴⁰²C₂₀H₃₂O₃M.W.: 320.47 g.mol⁻¹*R_f* = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)

Yield: quantitative as a white solid

In a 250 mL two-necked round-bottomed flask provided with a magnetic stirrer and condenser, a mixture of vanillin (1.0 g, 6.57 mmol) with potassium carbonate (2.35 g, 17.00 mmol, 2.59 eq.) in dry DMF (80 mL) was stirred vigorously at 25°C during 5 min. To this reaction mixture was added dropwise 1-bromododecane (1.8 mL, 7.50 mmol, 1.14 eq.) at room temperature during 20 min. Then, it was heated at 80°C overnight (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 95:5). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. Then, the residue was dissolved in DCM (50 mL), quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (5%) in cyclohexane afforded the title compound **29** as a white solid (2.10 g, quant.).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.83 (m, 1H; CHO), 7.42 (m, 2H; Ar-H), 6.95 (m, 1H; Ar-H), 4.09 (m, 2H; OCH₂), 3.92 (m, 3H; OCH₃), 1.87 (m, 2H; OCH₂CH₂), 1.45 (m, 2H; OCH₂CH₂CH₂), 1.35-1.26 (m, 16H; (CH₂)_n), 0.86 (m, 3H; CH₂CH₃). The analyzes are consistent with the literature.

4-isopropoxy-3-methoxybenzaldehyde (30)⁴⁰³C₁₁H₁₄O₃M.W.: 194.23 g.mol⁻¹*R_f* = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)

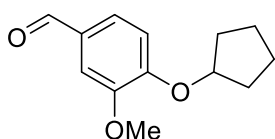
Yield: 95% as a yellow oil

To a stirred solution of vanillin (2.01 g, 13.21 mmol) and K₂CO₃ (2.40 g, 17.37 mmol, 1.3 eq.) in dry DMF (20 mL) at room temperature was added 2-bromopropane (2 mL, 21.30 mmol, 1.6 eq.) dropwise and the mixture was stirred overnight at 80°C (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 85:15). The reaction mixture was diluted with Et₂O (30 mL) and washed with water (4x50 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and

evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (15%) in cyclohexane afforded the title compound **30** as a yellow oil (2.44 g, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.81 (s, 1H; CHO), 7.41-7.39 (m, 2H; Ar-H), 6.95 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 4.69-4.63 (m, 1H; OCH), 3.88 (s, 3H; OCH₃), 1.40 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.1 Hz, 6H; OCHCH₃). The analyzes are agree with the literature.

4-(cyclopentyloxy)-3-methoxybenzaldehyde (**31**)⁴⁰⁴



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$

M.W.: 220.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

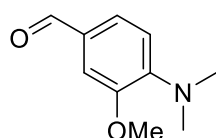
R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yield: 96% as a yellow oil

In a 100 mL two-necked round-bottomed flask provided with a magnetic stirrer and condenser, a mixture of vanillin (2.51 g, 16.51 mmol) with potassium carbonate (3.33 g, 24.10 mmol, 1.46 eq.) in dry DMF (20 mL) was stirred vigorously at 25°C during 5 min. To this reaction mixture was added bromocyclopentane (2.5 mL, 23.32 mmol, 1.41 eq.) at room temperature. Then, it was heated at 65°C overnight (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 8:2). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (20%) in cyclohexane afforded the title compound **31** as a yellow oil (3.49 g, 96%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.82 (s, 1H; CHO), 7.41 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2, 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 7.38 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 6.95 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2 Hz, 1H; Ar-H), 4.88-4.83 (m, 1H; OCH(CH₂)₂), 3.88 (s, 3H; OCH₃), 2.03-1.78 (m, 6H; CH₂cyclopentane), 1.67-1.57 (m, 2H; CH₂cyclopentane). The analyzes are in concordance with the literature.

4-(dimethylamino)-3-methoxybenzaldehyde (**32**)⁴⁰⁵



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

M.W.: 179.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

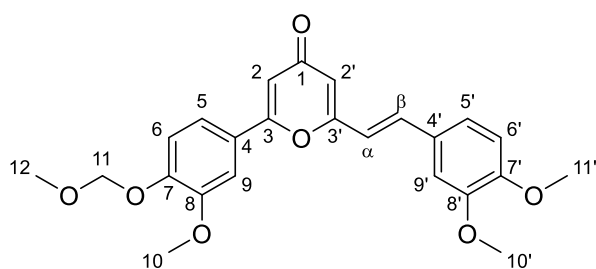
Yield: 92% as a yellow oil

To a stirred solution of 4-fluoro-3-methoxybenzaldehyde (0.50 g, 3.26 mmol) and K_2CO_3 (2.32 g, 16.82 mmol, 5.2 eq.) in a mix of DMSO (5 mL) and H_2O (1.5 mL) at room temperature was added dimethylamine (2.05 mL, 16.19 mmol, 5.0 eq.) dropwise and the mixture was stirred 2h at $100^\circ C$ (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 4:1). The crude product was extracted with Et_2O (10 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (10%) in cyclohexane afforded the title compound **32** as a yellow oil (0,54 g, 92%).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9.78 (s, 1H; CHO), 7.36 (dd, $J_{H,H}$ = 8.1, 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 7.33 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; Ar-H), 6.87 (d, $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1H; Ar-H), 3.89 (s, 3H; OCH_3), 2.91 (s, 6H; $N(CH_3)_2$). The analyzes are agree with the literature.

II.3.2. Preparation of Keto compounds

(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (33)



$C_{24}H_{24}O_7$

M.W.: 424.45 $g \cdot mol^{-1}$

R_f = 0.31 (EtOAc: 100%)

Yield: 42% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (500 mg, 1.23 mmol) and 3,4-dimethoxybenzaldehyde **DMB** (460 mg, 2.78 mmol, 1.53 eq.) in dry EtOH (20 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.478M in EtOH, 2.2 mL, 3.25 mmol, 1.79 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at $40^\circ C$ (CCM, SiO_2 , EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **33** as a yellow solid (321 mg, 42%).

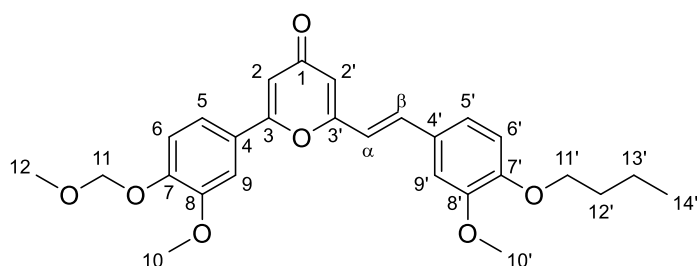
M.p.: 162 $^\circ C$. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3073, 2930, 1643, 1622, 1599, 1505. **UV-Vis** (DMSO): 354 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.42 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.30 (m, 2H; Ar-*H*₆₊₉), 7.11 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.09 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.90 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.70 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.65 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.36 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.32 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.98 (s, 3H; OCH₃₋₁₀ or 10'), 3.97 (s, 3H; OCH₃₋₁₀ or 10'), 3.94 (s, 3H; OCH_{3-11'}), 3.55 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.4 (C₁), 162.9 (C₃), 162.0 (C_{3'}), 150.9 (C_{7'}), 150.0 (C₈), 149.5 (C_{8'}), 149.4 (C₇), 136.0 (C _{β}), 128.1 (C_{4'}), 125.7 (C₄), 122.1 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 117.8 (C _{α}), 116.0 (C₆), 113.4 (C_{2'}), 111.3 (C_{6'}), 110.6 (C₂), 109.4 (C_{9'}), 109.3 (C₉), 95.3 (C₁₁), 56.5 (C₁₂), 56.2-56.1 (C_{10/10'/11'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 425.1604 (calculated for C₂₄H₂₅O₇: 425.1595); [M+Na]⁺ m/z = 447.1409 (calculated for C₂₄H₂₄NaO₇: 447.1414); [M+K]⁺ m/z = 463.1141 (calculated for C₂₄H₂₄KO₇: 463.1154).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.04 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.92 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2, 1.6 Hz, 1H; *H*_{5'}), 6.90 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 12.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.89 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.87 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.82 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.6, 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.79 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.70 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.38 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.20 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.25 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.87 (s, 3H; OCH_{3-11'}), 3.70 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.67 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 163.2 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 149.8 (C₈), 149.7 (C_{7'}), 149.5 (C₇), 148.9 (C_{8'}), 138.1 (C _{β}), 128.6 (C_{4'}), 124.8 (C₄), 122.4 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 119.4 (C _{α}), 115.7 (C₆), 115.5 (C_{2'}), 111.9 (C_{9'}), 111.1 (C_{6'}), 110.4 (C₂), 109.0 (C₉), 95.3 (C₁₁), 56.5 (C₁₂), 56.0 (C_{11'}), 55.9 (C₁₀), 55.8 (C_{10'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 425.1614 (calculated for C₂₄H₂₅O₇: 425.1595); [M+Na]⁺ m/z = 447.1410 (calculated for C₂₄H₂₄NaO₇: 447.1414); [M+K]⁺ m/z = 463.1143 (calculated for C₂₄H₂₄KO₇: 463.1154).

(E)-2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (34)C₂₇H₃₀O₇M.W.: 466.53 g.mol⁻¹ R_f = 0.34 (EtOAc: 100%)

Yield: 47% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (500 mg, 1.81 mmol) and 4-butoxy-3-methoxybenzaldehyde **28** (600 mg, 2.88 mmol, 1.59 eq.) in dry EtOH (20 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.48M in EtOH, 2.2 mL, 3.25 mmol, 1.79 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **34** as a yellow solid (396 mg, 47%).

M.p.: 155 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3065, 2924, 1645, 1632, 1599, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 355 nm.

E isomer:

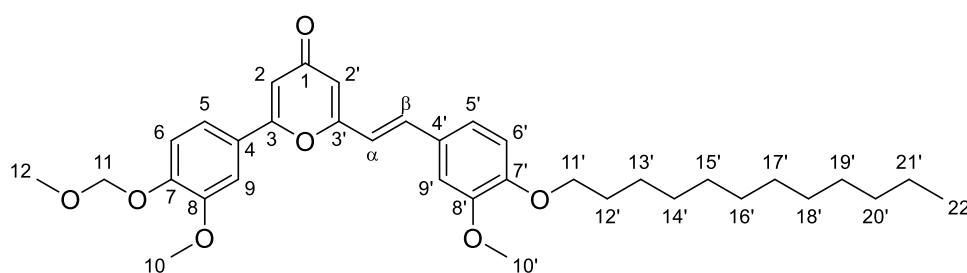
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.42 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.30 (m, 2H; Ar-*H*₉₊₆), 7.10 (m, 2H; Ar-*H*_{5'+9'}), 6.90 (d, $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.70 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.64 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.36 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.32 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.07 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2H; OCH₂₋₁₁·CH₂), 3.98 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.95 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.54 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.86 (m, 2H; OCH₂CH₂₋₁₂·CH₂), 1.52 (m, 2H; CH₂₋₁₃·CH₃), 0.99 (t, $J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃₋₁₄). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.3 (*C*₁), 162.7 (*C*₃), 161.9 (*C*_{3'}), 150.6 (*C*_{7'}), 150.0 (*C*₈), 149.8 (*C*_{8'}), 149.3 (*C*₇), 136.0 (*C* _{β}), 127.8 (*C*_{4'}), 125.7 (*C*₄), 122.0 (*C*_{5'}), 119.4 (*C*₅), 117.6 (*C* _{α}), 116.0 (*C*₆), 113.2 (*C*_{2'}), 112.6 (*C*_{6'}), 110.5 (*C*₂), 109.8 (*C*_{9'}), 109.3 (*C*₉), 95.2 (*C*₁₁), 68.8 (*C*_{11'}), 56.5 (*C*₁₂), 56.2 (*C*_{10'}), 56.1 (*C*₁₀), 31.2 (*C*_{12'}), 19.2 (*C*_{13'}), 13.9 (*C*_{14'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 467.2087 (calculated for C₂₇H₃₁O₇: 467.2064); [M+Na]⁺ m/z = 489.1876 (calculated for C₂₇H₃₀NaO₇: 489.1884); [M+K]⁺ m/z = 505.1611 (calculated for C₂₇H₃₀KO₇: 505.1623).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.05 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.94 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H; *H*_{5'}), 6.89 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.88 (d, $J_{H,H}$ = 12.7 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.87 (d, $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.86 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.79 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.69 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.38 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.19 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.24 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.99 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2H; OCH₂₋₁₁·CH₂), 3.69 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.65 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.81 (m, 2H; OCH₂CH₂₋₁₂·CH₂), 1.49 (m, 2H; CH₂₋₁₃·CH₃), 0.97 (t, $J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃₋₁₄). **¹³C NMR**

(CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.0 (C₁), 163.1 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 149.8 (C₈), 149.4 (C_{7'}), 149.3 (C₇), 149.1 (C_{8'}), 138.0 (C _{β}), 128.3 (C_{4'}), 124.8 (C₄), 122.4 (C_{5'}), 119.4 (C₅), 119.1 (C _{α}), 115.6 (C₆), 115.4 (C_{2'}), 112.3 (C_{6'+9'}), 110.3 (C₂), 108.9 (C₉), 95.2 (C₁₁), 68.7 (C_{11'}), 56.4 (C₁₂), 55.9 (C_{10'}), 55.8 (C₁₀), 31.2 (C_{12'}), 19.2 (C_{13'}), 13.9 (C_{14'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 467.2089 (calculated for C₂₇H₃₁O₇: 467.2064); [M+Na]⁺ m/z = 489.1869 (calculated for C₂₇H₃₀NaO₇: 489.1884); [M+K]⁺ m/z = 505.1603 (calculated for C₂₇H₃₀KO₇: 505.1623).

(E)-2-(4-(dodecyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (35)



C₃₅H₄₆O₇

M.W.: 578.75 g.mol⁻¹

R_f = 0.38 (EtOAc: 100%)

Yield: 45% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (2.00 g, 7.24 mmol) and 4-dodecyloxy-3-methoxybenzaldehyde **29** (3.44 g, 10.74 mmol, 1.48 eq.) in dry EtOH (120 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.56M in EtOH, 10 mL, 15.6 mmol, 2.15 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (100 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **35** as a yellow solid (1.89 g, 45%).

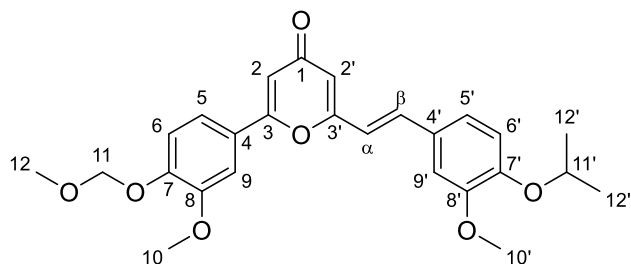
M.p.: 111 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2916, 2849, 1647, 1634, 1599, 1510. **UV-Vis** (DMSO): 352 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.40 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.29 (m, 2H; Ar-*H*₉₊₆), 7.09 (m, 2H; Ar-*H*_{5'+9'}), 6.89 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.1 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.65 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.62 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.29 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.32 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.06 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 2H; OCH_{2-11'-Dodec}), 3.98 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.95 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.54 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.87 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'-Dodec}), 1.46 (m, 2H; OCH₂CH₂CH_{2-13'-Dodec}), 1.36-1.27 (m, 16H; (CH₂)_{n-Dodec}), 0.88 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3H; CH₂CH_{3-22'-Dodec}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.5 (C₁), 162.9 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 150.7 (C₇), 150.1 (C₈), 149.9 (C_{8'}), 149.5 (C₇), 136.1 (C _{β}), 127.9 (C_{4'}), 125.8 (C₄), 122.1 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 117.7 (C _{α}), 116.1 (C₆), 113.4 (C_{2'}), 112.7 (C_{6'}), 110.7 (C₂), 109.9 (C_{9'}), 109.5 (C₉), 95.4 (C₁₁), 69.3 (C_{11'}), 56.6 (C₁₂), 56.3 (C_{10'}), 56.2 (C₁₀), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.74 (C_{Dodec}), 29.70 (C_{Dodec}), 29.53 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.2 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 579.3333 (calculated for C₃₅H₄₇O₇: 579.3316; [M+Na]⁺ m/z = 601.3146 (calculated for C₃₅H₄₆NaO₇: 601.3136); [M+K]⁺ m/z = 617.2856 (calculated for C₃₅H₄₆KO₇: 617.2875).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.04 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.94 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H; *H*_{5'}), 6.90 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.88 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.87 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 12.2 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 6.86 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.78 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.65 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.34 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.18 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.24 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.98 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 2H; OCH_{2-11'-CH}₂), 3.69 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.65 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.82 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'-Dodec}), 1.45 (m, 2H; OCH₂CH₂CH_{2-13'-Dodec}), 1.36-1.26 (m, 16H; (CH₂)_{n-Dodec}), 0.88 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 3H; CH₂CH_{3-22'-Dodec}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 163.2 (C₃), 162.2 (C_{3'}), 149.9 (C₈), 149.5 (C_{7'}), 149.4 (C₇), 149.3 (C_{8'}), 138.1 (C _{β}), 128.4 (C_{4'}), 125.0 (C₄), 122.5 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 119.2 (C _{α}), 115.8 (C₆), 115.6 (C_{2'}), 112.5 (C_{9'}), 112.4 (C_{6'}), 110.5 (C₂), 109.0 (C₉), 95.3 (C₁₁), 69.2 (C_{11'}), 56.5 (C₁₂), 56.0 (C_{10'}), 55.9 (C₁₀), 32.1 (C_{Dodec}), 29.81 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.75 (C_{Dodec}), 29.71 (C_{Dodec}), 29.56 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.3 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 579.3325 (calculated for C₃₅H₄₇O₇: 579.3316); [M+Na]⁺ m/z = 601.3186 (calculated for C₃₅H₄₆NaO₇: 601.3136); [M+K]⁺ m/z = 617.2849 (calculated for C₃₅H₄₆KO₇: 617.2875).

(E)-2-(4-isopropoxy-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (36)C₂₆H₂₈O₇M.W.: 452.50 g.mol⁻¹R_f = 0.33 (EtOAc: 100%)

Yield: 40% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (500 mg, 1.81 mmol) and 4-isopropoxy-3-methoxybenzaldehyde **30** (570 mg, 2.72 mmol, 1.50 eq.) in dry EtOH (20 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.35M in EtOH, 2.4 mL, 3.24 mmol, 1.79 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **36** as a yellow solid (341 mg, 40%).

M.p.: 121 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3048, 2932, 1645, 1632, 1599, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 353 nm.

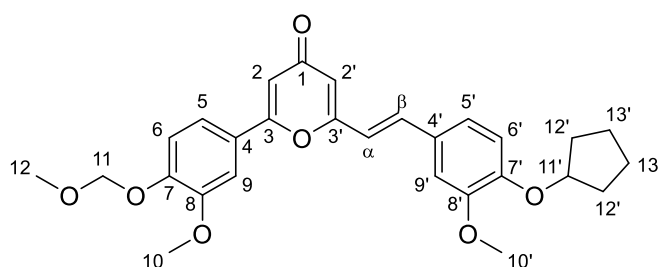
E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.48 (dd, *J*_{H,H} = 8.5, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.43 (d, *J*_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.32 (m, 2H; Ar-*H*₆₊₉), 7.11 (m, 2H; Ar-*H*_{5'+9'}), 6.93 (d, *J*_{H,H} = 8.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.70 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.66 (d, *J*_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.36 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.34 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.64 (m, 1H; OCH_{11'}), 4.00 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.96 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.57 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.43 (d, *J*_{H,H} = 6.1 Hz, 6H; CHCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.4 (C₁), 162.9 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 150.6 (C_{8'}), 150.1 (C₈), 149.4 (C_{7+7'}), 136.2 (C_β), 128.1 (C_{4'}), 125.7 (C₄), 122.0 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 117.7 (C_α), 116.0 (C₆), 115.0 (C_{6'}), 113.3 (C_{2'}), 110.6 (C₂), 110.2 (C_{9'}), 109.4 (C₉), 95.3 (C₁₁), 71.5 (C_{11'}), 56.6 (C₁₂), 56.2 (C_{10+10'}), 22.1 (C_{12'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 453.1898 (calculated for C₂₆H₂₉O₇: 453.1908); [M+Na]⁺ *m/z* = 475.1710 (calculated for C₂₆H₂₈NaO₇: 475.1727); [M+K]⁺ *m/z* = 491.1484 (calculated for C₂₆H₂₈KO₇: 491.1467).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.04 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.7, 2.1 Hz, 1H; *H*_{5'}), 6.91 (d, $J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.88 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.88 (d, $J_{H,H}$ = 12.2 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.85 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.79 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.69 (d, $J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.37 (d, $J_{H,H}$ = 1.4 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.19 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.24 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.51 (m, 1H; OCH_{11'}), 3.70 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.64 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.49 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.35 (d, $J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 6H; CHCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 163.2 (C₃), 162.3 (C_{3'}), 150.0 (C₈), 149.8 (C_{8'}), 149.5 (C₇), 1482 (C_{7'}), 138.2 (C _{β}), 128.5 (C_{4'}), 124.9 (C₄), 122.5 (C_{5'}), 119.4 (C₅), 119.1 (C _{α}), 115.7 (C₆), 115.5 (C_{2'}), 114.6 (C_{6'}), 112.7 (C_{9'}), 110.3 (C_{2'}), 108.9 (C₉), 95.2 (C₁₁), 71.3 (C_{11'}), 56.5 (C₁₂), 56.0 (C₁₀), 55.9 (C_{10'}), 22.1 (C_{12'}). **ESI-MS** [M+H]⁺ m/z = 453.1907 (calculated for C₂₆H₂₉O₇: 453.1908); [M+Na]⁺ m/z = 475.1711 (calculated for C₂₆H₂₈NaO₇: 475.1727); [M+K]⁺ m/z = 491.1448 (calculated for C₂₆H₂₈KO₇: 491.1467).

(E)-2-(4-(cyclopentyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (37)

C₂₈H₃₀O₇M.W.: 478.54 g.mol⁻¹ R_f = 0.37 (EtOAc: 100%)

Yield: 46% as a yellow solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **26** (500 mg, 1.81 mmol) and 4-(cyclopentyloxy)-3-methoxybenzaldehyde **31** (600 mg, 2.72 mmol, 1.79 eq.) in dry EtOH (20 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.35M in EtOH, 2.4 mL, 3.24 mmol, 1.79 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **37** as a yellow solid (400 mg, 46%).

M.p.: 135 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3065, 2924, 1645, 1632, 1599, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 355 nm.

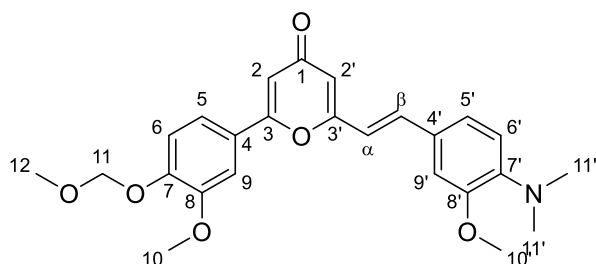
E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.42 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.30 (m, 2H; Ar-*H*₆₊₉), 7.09 (m, 2H; Ar-*H*_{9'+5'}), 6.89 (d, $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.72 (br s, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.64 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.38 (br s, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.32 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.83 (m, 1H; OCH_{11'}), 3.98 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.93 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.54 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 2.01-1.81 (m, 8H; CHCH_{2-12'+13'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.4 (*C*₁), 163.6 (*C*₃), 162.9 (*C*_{3'}), 150.4 (*C*_{8'}), 150.1 (*C*_{7'} ou 8), 150.0 (*C*_{7'} ou 8), 149.7 (*C*₇), 137.0 (*C* _{β}), 127.6 (*C*_{4'}), 125.4 (*C*₄), 122.3 (*C*_{5'}), 119.7 (*C*₅), 117.2 (*C* _{α}), 116.0 (*C*₆), 114.3 (*C*_{6'}), 112.7 (*C*_{2'}), 110.2 (*C*_{9'}), 110.1 (*C*₂), 109.5 (*C*₉), 95.3 (*C*₁₁), 80.6 (*C*_{11'}), 56.5 (*C*₁₂), 56.3-56.2 (*C*_{10-10'}), 33.0 (*C*_{12'}), 24.2 (*C*_{13'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 479.2086 (calculated for C₂₈H₃₁O₇: 479.2064); [M+Na]⁺ m/z = 501.1867 (calculated for C₂₈H₃₀NaO₇: 501.1884); [M+K]⁺ m/z = 517.1594 (calculated for C₂₈H₃₁KO₇: 517.1623).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.05 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 1.9 Hz, 1H; *H*_{5'}), 6.91 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 6.88 (d, $J_{H,H}$ = 12.2 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.87 (d, $J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.86 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 2.3 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 6.78 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.71 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.39 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.19 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.24 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 4.73 (m, 1H; OCH_{11'}), 3.70 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.64 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.50 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 1.91-1.61 (m, 8H; CHCH_{2-12'+13'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (*C*₁), 163.7 (*C*₃), 162.8 (*C*_{3'}), 149.8 (*C*₈), 149.7 (*C*_{8'}), 149.6 (*C*₇), 148.7 (*C*_{7'}), 138.7 (*C* _{β}), 128.1 (*C*_{4'}), 124.6 (*C*₄), 122.5 (*C*_{5'}), 119.6 (*C*₅), 118.8 (*C* _{α}), 115.6 (*C*_{6+2'}), 114.0 (*C*_{6'}), 112.7 (*C*_{9'}), 110.3 (*C*₂), 109.0 (*C*₉), 95.2 (*C*₁₁), 80.5 (*C*_{11'}), 56.5 (*C*₁₂), 56.0 (*C*_{10'}), 55.9 (*C*₁₀), 32.9 (*C*_{12'}), 24.1 (*C*_{13'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 479.2075 (calculated for C₂₈H₃₁O₇: 479.2064); [M+Na]⁺ m/z = 501.1870 (calculated for C₂₈H₃₀NaO₇: 501.1884); [M+K]⁺ m/z = 517.1599 (calculated for C₂₈H₃₁KO₇: 517.1623).

(E)-2-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one (38)

C₂₅H₂₇NO₆M.W.: 437.49 g.mol⁻¹ R_f = 0.29 (EtOAc: 100%)

Yield: 46% as an orange solid

To a stirred solution of 2-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-6-methyl-4*H*-pyran-4-one **26** (346 mg, 1.25 mmol) and 4-(dimethylamino)-3-methoxybenzaldehyde **32** (342 mg, 1.91 mmol, 1.52 eq.) in dry EtOH (12 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.13M in EtOH, 2 mL, 2.26 mmol, 1.80 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with EtOAc (100%) afforded the title compound **38** as an orange solid (249 mg, 46%).

M.p.: 137 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2938, 2828, 1641, 1591, 1504. **UV-Vis** (DMSO): 388 nm.

E isomer:

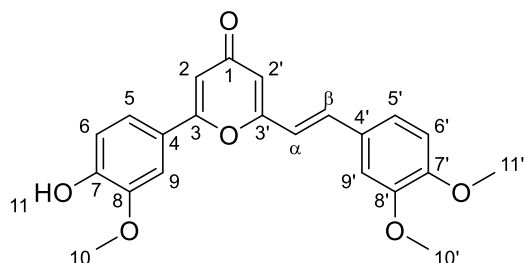
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.44 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.40 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.30 (d, $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.28 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.09 (dd, $J_{H,H}$ = 8.1, 1.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.03 (d, $J_{H,H}$ = 1.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 6.90 (m, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.64 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.62 (d, $J_{H,H}$ = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.27 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 5.31 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.97 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.96 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.53 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 2.86 (s, 6H; N(CH₃)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.4 (C₁), 162.8 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 152.3 (C_{8'}), 150.0 (C₈), 149.4 (C₇), 144.5 (C_{7'}), 136.2 (C _{β}), 128.7 (C_{4'}), 125.8 (C₄), 122.1 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 117.9 (C_{6'}), 117.3 (C _{α}), 116.0 (C₆), 113.2 (C_{2'}), 110.6 (C₂), 109.4 (C₉), 109.3 (C_{9'}), 95.3 (C₁₁), 56.6 (C₁₂), 56.2 (C₁₀), 55.7 (C_{10'}), 43.1 (C_{11'+12'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 438.1915 (calculated for C₂₅H₂₈NO₆: 438.1911); [M+Na]⁺ m/z = 460.1743 (calculated for C₂₅H₂₇NNaO₆: 460.1731).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.03 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.94 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.90 (d, $J_{H,H}$ = 1.8, 1H; Ar-*H*₉), 6.86 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{ethyl β}), 6.83 (m, 3H; Ar-*H*_{5+6'+9'}), 6.65 (d, $J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.34 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.17 (d, $J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 5.22 (s, 2H; OCH₂₋₁₁O), 3.68 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.63 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.47 (s, 3H; CH₂OCH₃₋₁₂), 2.77 (s, 6H; N(CH₃)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 163.0 (C₃), 162.3 (C_{3'}), 151.7 (C_{8'}), 149.8 (C₈), 149.3 (C₇), 143.3 (C_{7'}), 138.3 (C _{β}), 129.4 (C_{4'}), 124.9 (C₄), 122.7 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 118.9 (C _{α}), 117.6 (C_{6'}), 115.7 (C₆), 115.4 (C_{2'}), 111.9 (C_{9'}), 110.3 (C₂), 108.9 (C₉), 95.2 (C₁₁), 56.5 (C₁₂), 55.9 (C₁₀), 55.3 (C_{10'}), 43.1

($C_{11}+12'$). **ESI-MS** $[M+H]^+$ $m/z = 438.1909$ (calculated for $C_{25}H_{28}NO_6$: 438.1911); $[M+Na]^+$ $m/z = 460.1738$ (calculated for $C_{25}H_{27}NNaO_6$: 460.1731).

(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (39)



$C_{22}H_{20}O_6$

M.W.: 380.40 g.mol⁻¹

$R_f = 0.30$ (EtOAc 100%)

Yield: 91% as a yellow solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **33** (165 mg, 0.39 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (3 mL, 3.00 mmol, 7.71 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **39** as a yellow solid (134 mg, 91%).

M.p.: 85 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3344, 3063, 2932, 1641, 1623, 1596, 1508. **UV-Vis** (DMSO): 363 nm.

E isomer:

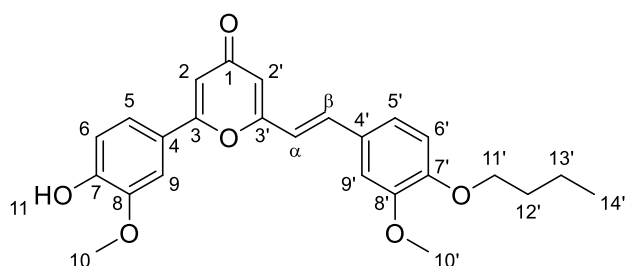
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.47$ (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.43 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; $H_{ethyl \beta}$), 7.27 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.13 (dd, $J_{H,H} = 8.3, 1.9$ Hz, 1H; Ar- H_5'), 7.09 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9'), 7.07 (d, $J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.90 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.71 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2}$), 6.65 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; $H_{ethyl \alpha}$), 6.39 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2'}$), 4.00 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.97 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 3.94 (s, 3H; OCH_{3-11'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 180.5$ (C_1), 163.4 (C_3), 162.2 (C_3'), 151.0 (C_7), 149.6 (C_8'), 149.2 (C_7), 147.2 (C_8), 136.2 (C_β), 128.1 (C_4'), 123.8 (C_4), 122.2 (C_5'), 120.4 (C_5), 117.8 (C_α), 115.2 (C_6), 113.2 (C_2'), 111.4 (C_6'), 110.0 (C_9'), 109.3 (C_2), 108.4 (C_9), 56.3-56.2 ($C_{10/10'/11'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ $m/z = 381.1341$ (calculated for $C_{22}H_{21}O_6$: 381.1333); $[M+Na]^+$ $m/z = 403.1122$ (calculated for $C_{22}H_{20}NaO_6$: 403.1152).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.95$ (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 2.0, 0.5$ Hz, 1H; Ar- H_5'), 6.88 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; Ar- H_9'), 6.87 (d, $J_{H,H} = 12.3$ Hz, 1H; $H_{ethyl \beta}$), 6.82 (m, 3H; Ar- $H_{5/6/9}$), 6.78 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.65 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2}$), 6.35 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H;

$H_{pyrone\ 2'}$, 6.19 (d, $J_{H,H} = 12.5$ Hz, 1H; $H_{ethyl\ \alpha}$), 3.86 (s, 3H; $OCH_{3-11'}$), 3.70 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.67 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 180.3$ (C_1), 163.6 (C_3), 162.2 ($C_{3'}$), 149.8 ($C_{7'}$), 149.1 (C_7), 148.9 ($C_{8'}$), 146.9 (C_8), 138.1 (C_β), 128.7 ($C_{4'}$), 123.0 (C_4), 122.5 ($C_{5'}$), 120.4 (C_5), 119.5 (C_α), 115.5 ($C_{2'}$), 114.9 (C_6), 111.9 ($C_{9'}$), 111.1 ($C_{6'}$), 109.9 (C_2), 108.1 (C_9), 56.1 ($C_{11'}$), 56.0 (C_{10}), 55.9 ($C_{10'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ $m/z = 381.1356$ (calculated for $C_{22}H_{21}O_6$: 381.1333); $[M+Na]^+$ $m/z = 403.1142$ (calculated for $C_{22}H_{20}NaO_6$: 403.1152).

(E)-2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (40)



$C_{25}H_{26}O_6$

M.W.: 422.48 $g \cdot mol^{-1}$

$R_f = 0.27$ (EtOAc 100%)

Yield: 93% as a yellow solid

To a stirred solution of (E)-2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **34** (205 mg, 0.44 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (3 mL, 3.00 mmol, 6.82 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO_2 , EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **40** as a yellow solid (172 mg, 93%).

M.p.: 122 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3394, 3069, 2951, 1641, 1618, 1597, 1508. **UV-Vis** (DMSO): 364 nm.

E isomer:

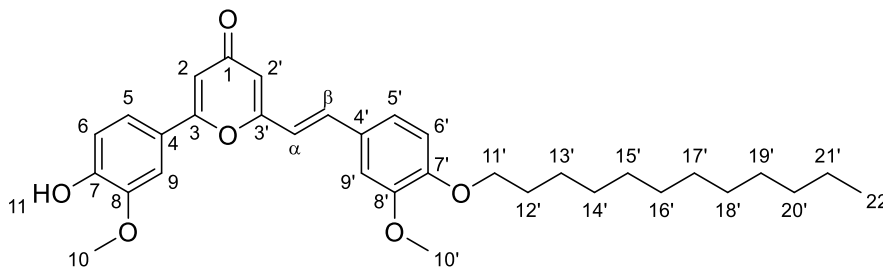
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.46$ (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.42 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; $H_{ethyl\ \beta}$), 7.27 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.10 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.0$ Hz, 1H; Ar- $H_{5'}$), 7.09 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; Ar- $H_{9'}$), 7.07 (d, $J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.89 (d, $J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1H; Ar- $H_{6'}$), 6.71 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2}$), 6.64 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; $H_{ethyl\ \alpha}$), 6.39 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2'}$), 4.07 (t, $J_{H,H} = 6.8$ Hz, 2H; $OCH_{2-11'}CH_2$), 4.00 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.95 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$), 1.85 (m, 2H; $OCH_2CH_{2-12'}CH_2$), 1.51 (m, 2H; $CH_{2-13'}CH_3$), 0.99 (t, $J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H; $CH_2CH_{3-14'}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 180.3$ (C_1), 163.4 (C_3), 162.4 ($C_{3'}$), 150.7 ($C_{7'}$), 149.8 ($C_{8'}$), 149.0 (C_7), 147.0 (C_8), 136.5 (C_β), 127.7 ($C_{4'}$), 123.6 (C_4), 122.2 ($C_{5'}$), 120.3 (C_5), 117.4 (C_α), 115.1 (C_6), 112.7 ($C_{2'}$), 112.5 ($C_{6'}$), 109.8 ($C_{9'}$), 109.7 (C_2), 108.3 (C_9), 68.8 ($C_{11'}$), 56.2 ($C_{10'}$), 56.1 (C_{10}), 31.1 ($C_{12'}$), 19.2 ($C_{13'}$), 13.8 ($C_{14'}$). **ESI-HRMS**

$[M+H]^+$ m/z = 423.1810 (calculated for $C_{25}H_{27}O_6$: 423.1802); $[M+Na]^+$ m/z = 445.1642 (calculated for $C_{25}H_{26}NaO_6$: 445.1622).

Z isomer:

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 6.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 2.0 Hz, 1H; Ar- $H_{5'}$), 6.88 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; Ar- $H_{9'}$), 6.86 (d, $J_{H,H}$ = 12.0 Hz, 1H; $H_{ethyl\ \beta}$), 6.83 (m, 3H; Ar- $H_{5/6/9}$), 6.77 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar- $H_{6'}$), 6.65 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2}$), 6.35 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2'}$), 6.18 (d, $J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 1H; $H_{ethyl\ \alpha}$), 3.98 (t, $J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2H; $OCH_{2-11'}CH_2$), 3.70 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.65 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$), 1.80 (m, 2H; $OCH_2CH_{2-12'}CH_2$), 1.48 (m, 2H; $CH_{2-13'}CH_3$), 0.97 (t, $J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3H; $CH_2CH_{3-14'}$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 180.3 (C_1), 163.6 (C_3), 162.3 ($C_{3'}$), 149.5 ($C_{7'}$), 149.2 ($C_{8'}$), 149.1 (C_7), 147.0 (C_8), 138.2 (C_β), 128.4 ($C_{4'}$), 122.9 (C_4), 122.6 ($C_{5'}$), 120.4 (C_5), 119.3 (C_α), 115.4 ($C_{2'}$), 114.9 (C_6), 112.4 ($C_{6'/9'}$), 109.8 (C_2), 108.1 (C_9), 68.9 ($C_{11'}$), 56.01 ($C_{10'}$), 55.97 (C_{10}), 31.3 ($C_{12'}$), 19.3 ($C_{13'}$), 14.0 ($C_{14'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ m/z = 423.1807 (calculated for $C_{25}H_{27}O_6$: 423.1802); $[M+Na]^+$ m/z = 445.1595 (calculated for $C_{25}H_{26}NaO_6$: 445.1622).

(E)-2-(4-(dodecyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (41)



$C_{33}H_{42}O_6$

M.W.: 534.69 g.mol⁻¹

R_f = 0.35 (EtOAc 100%)

Yield: 99% as a yellow solid

To a stirred solution of (E)-2-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **35** (1.75 g, 3.02 mmol) in MeOH (100 mL) at room temperature was added an excess of HCl 2M (8 mL, 16.00 mmol, 5.29 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (100 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **41** as a yellow solid (1.60 g, 99%).

M.p.: 70 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3395, 2918, 2851, 1641, 1595, 1504. **UV-Vis** (DMSO): 364 nm.

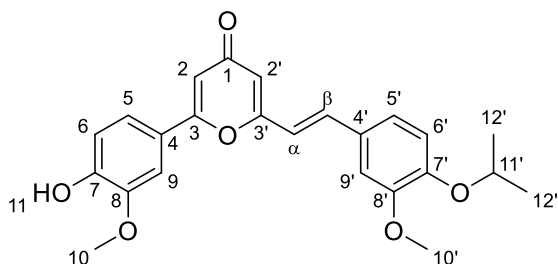
E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.40 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.26 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.10 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.08 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.07 (d, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.89 (d, $J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.63 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.62 (d, $J_{H,H}$ = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.29 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 4.05 (t, $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2H; OCH₂-11'-Dodec), 3.99 (s, 3H; OCH₃-10), 3.94 (s, 3H; OCH₃-10'), 1.86 (m, 2H; OCH₂CH₂-12'-Dodec), 1.47 (m, 2H; OCH₂CH₂CH₂-13'-Dodec), 1.38-1.24 (m, 16H; (CH₂)_n-Dodec), 0.88 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3H; CH₂CH₃-22'-Dodec). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.5 (C₁), 163.2 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 150.7 (C_{7'}), 149.9 (C_{8'}), 149.0 (C₇), 147.1 (C₈), 136.1 (C _{β}), 127.9 (C_{4'}), 123.9 (C₄), 122.2 (C_{5'}), 120.3 (C₅), 117.7 (C _{α}), 115.2 (C₆), 113.3 (C_{2'}), 112.7 (C_{6'}), 110.2 (C₂), 109.9 (C_{9'}), 108.4 (C₉), 69.3 (C_{11'}), 56.3 (C_{10'}), 56.2 (C₁₀), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.73 (C_{Dodec}), 29.69 (C_{Dodec}), 29.53 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.2 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 535.3092 (calculated for C₃₃H₄₃O₆: 535.3054); [M+Na]⁺ m/z = 557.2899 (calculated for C₃₃H₄₂NaO₆: 557.2874); [M+K]⁺ m/z = 573.2570 (calculated for C₃₃H₄₂KO₆: 573.2613).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.6 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.88-6.82 (m, 5H; Ar-*H*_{5/6/9/9'} + *H*_{ethyl β}), 6.76 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.63 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.33 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.17 (d, $J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.07 (br s, 1H; OH), 3.97 (t, $J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2H; OCH₂-11'-CH₂), 3.70 (s, 3H; OCH₃-10), 3.65 (s, 3H; OCH₃-10'), 1.81 (m, 2H; OCH₂CH₂-12'-Dodec), 1.44 (m, 2H; OCH₂CH₂CH₂-13'-Dodec), 1.35-1.24 (m, 16H; (CH₂)_n-Dodec), 0.88 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3H; CH₂CH₃-22'-Dodec). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.3 (C₁), 163.4 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 149.5 (C_{7'}), 149.2 (C_{8'}), 149.0 (C₇), 146.9 (C₈), 138.1 (C _{β}), 128.5 (C_{4'}), 123.0 (C₄), 122.6 (C_{5'}), 120.3 (C₅), 119.3 (C _{α}), 115.5 (C_{2'}), 114.9 (C₆), 112.5 (C_{6'}), 112.4 (C_{9'}), 109.9 (C₂), 108.1 (C₉), 69.2 (C_{11'}), 56.00 (C_{10'}), 55.97 (C₁₀), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.74 (C_{Dodec}), 29.70 (C_{Dodec}), 29.53 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.2 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 535.3097 (calculated for C₃₃H₄₃O₆: 535.3054); [M+Na]⁺ m/z = 557.2864 (calculated for C₃₃H₄₂NaO₆: 557.2874); [M+K]⁺ m/z = 573.2577 (calculated for C₃₃H₄₂KO₆: 573.2613).

(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(4-isopropoxy-3-methoxystyryl)-4H-pyran-4-one
(42)



$C_{24}H_{24}O_6$

M.W.: 408.45 g.mol⁻¹

$R_f = 0.24$ (EtOAc 100%)

Yield: 96% as a yellow solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-isopropoxy-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **36** (190 mg, 0.41 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (3 mL, 3.00 mmol, 7.38 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **42** as a yellow solid (165 mg, 96%).

M.p.: 94°C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3068, 2970, 1641, 1630, 1589, 1504. **UV-Vis** (DMSO): 364 nm.

***E* isomer:**

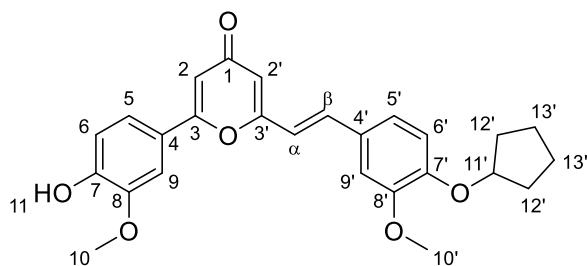
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.45$ (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.1$ Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.41 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.27 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; *H*₉), 7.08 (m, 3H; Ar-*H*_{5'+9'+6}), 6.91 (d, $J_{H,H} = 8.7$ Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.68 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.63 (d, $J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.38 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 4.61 (m, 1H; OCH_{11'}), 4.00 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.95 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 1.40 (d, $J_{H,H} = 6.1$ Hz, 6H; CHCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 180.3$ (C₁), 163.3 (C₃), 162.2 (C_{3'}), 150.5 (C_{8'}), 149.4 (C_{7'}), 149.0 (C₇), 147.0 (C₈), 136.3 (C _{β}), 127.9 (C_{4'}), 123.6 (C₄), 122.0 (C_{5'}), 120.3 (C₅), 117.5 (C _{ω}), 115.1 (C₆), 114.8 (C_{6'}), 112.8 (C_{2'}), 110.1 (C_{9'}), 109.7 (C₂), 108.3 (C₉), 71.4 (C_{11'}), 56.1 (C_{10+10'}), 22.0 (C_{12'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ $m/z = 409.1666$ (calculated for C₂₄H₂₅O₆: 409.1646); [M+Na]⁺ $m/z = 431.1457$ (calculated for C₂₄H₂₄NaO₆: 431.1465); [M+K]⁺ $m/z = 447.1184$ (calculated for C₂₄H₂₄KO₆: 447.1204).

***Z* isomer:**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.91$ (dd, $J_{H,H} = 8.7, 2.0$ Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.88 (d, $J_{H,H} = 2.3$ Hz, 1H; *H*_{9'}), 6.86 (d, $J_{H,H} = 13.1$ Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 6.84 (m, 3H; *H*_{5/6/9}), 6.77 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.66 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.36 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.18 (d, $J_{H,H} = 12.4$ Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 4.49 (m, 1H; OCH_{11'}), 3.70 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.65 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 1.35 (s, 3H; CHCH_{3-12'}), 1.33 (s, 3H; CHCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 180.3$

(C₁), 163.6 (C₃), 162.3 (C_{3'}), 149.9 (C_{8'}), 149.1 (C₇), 148.3 (C_{7'}), 146.9 (C₈), 138.2 (C_β), 128.6 (C_{4'}), 122.9 (C₄), 122.5 (C_{5'}), 120.3 (C₅), 119.2 (C_α), 115.4 (C_{2'}), 114.9 (C₆), 114.6 (C_{6'}), 112.7 (C_{9'}), 109.8 (C₂), 108.1 (C₉), 71.4 (C_{11'}), 55.98 (C_{10'}), 55.96 (C₁₀) 22.1 (C_{12'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 409.1643 (calculated for C₂₄H₂₅O₆: 409.1646); [M+Na]⁺ *m/z* = 431.1462 (calculated for C₂₄H₂₄NaO₆: 431.1465); [M+K]⁺ *m/z* = 447.1182 (calculated for C₂₄H₂₄KO₆: 447.1204).

(*E*)-2-(4-(cyclopentyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (43)



C₂₆H₂₆O₆

M.W.: 434.49 g.mol⁻¹

R_f = 0.32 (EtOAc 100%)

Yield: 99% as a yellow solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-(cyclopentyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **37** (200 mg, 0.42 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (3 mL, 3.00 mmol, 7.18 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO₂, EtOAc 100%). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **43** as a yellow solid (180 mg, 99%).

M.p.: 105 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3351, 3071, 2934, 1639, 1622, 1595, 1505. **UV-Vis** (DMSO): 365 nm.

***E* isomer:**

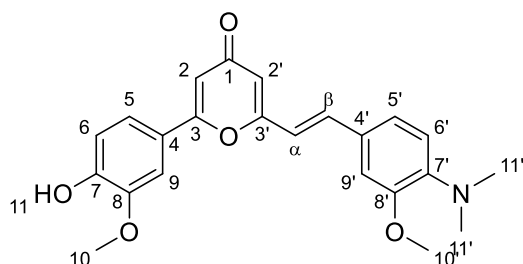
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.41 (d, *J*_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.27 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*₉), 7.08 (m, 3H; Ar-*H*_{5'+9'+6}), 6.89 (d, *J*_{H,H} = 8.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.66 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.62 (d, *J*_{H,H} = 16.1 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.33 (d, *J*_{H,H} = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 4.83 (m, 1H; OCH_{11'}), 3.99 (s, 3H; OCH₃₋₁₁), 3.92 (s, 3H; OCH_{3-11'}), 2.00-1.61 (m, 8H; CHCH_{2-12'} CH_{2-13'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.5 (C₁), 163.4 (C₃), 162.4 (C_{3'}), 150.4 (C_{8'}), 150.0 (C_{7'}), 149.1 (C₇), 147.1 (C₈), 136.4 (C_β), 127.7 (C_{4'}), 123.8 (C₄), 122.2 (C_{5'}), 120.4 (C₅), 117.5 (C_α), 115.2 (C₆), 114.4 (C_{6'}), 113.0 (C_{2'}), 110.2 (C_{9'}), 110.0 (C₂), 108.4 (C₉), 80.7 (C_{11'}), 56.4 (C_{10'}), 56.3 (C₁₀), 33.0 (C_{12'}), 24.3 (C_{13'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 435.1814 (calculated for C₂₆H₂₇O₆: 435.1802); [M+Na]⁺ *m/z* = 457.1601

(calculated for $C_{26}H_{26}NaO_6$: 457.1622); $[M+K]^+ m/z = 473.1367$ (calculated for $C_{26}H_{26}KO_6$: 473.1361).

Z isomer:

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 6.91$ (dd, $J_{H,H} = 8.4, 1.7$ Hz, 1H; Ar- H_5), 6.87 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; $H_{9'}$), 6.86 (d, $J_{H,H} = 12.1$ Hz, 1H; $H_{ethyl \beta}$), 6.84 (m, 3H; $H_{5/6/9}$), 6.75 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.67 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2}$), 6.36 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2'}$), 6.18 (d, $J_{H,H} = 12.4$ Hz, 1H; $H_{ethyl \alpha}$), 4.71 (m, 1H; $OCH_{11'}$), 3.71 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.64 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$), 2.00-1.53 (m, 8H; $CHCH_{2-12'}$, $CH_{2-13'}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 180.3$ (C_1), 163.6 (C_3), 162.3 ($C_{3'}$), 149.6 (C_8), 149.0 (C_7), 148.7 ($C_{7'}$), 146.8 (C_8), 138.3 (C_β), 128.2 ($C_{4'}$), 123.0 (C_4), 122.6 ($C_{5'}$), 120.3 (C_5), 119.1 (C_α), 115.3 ($C_{2'}$), 114.9 (C_6), 114.1 ($C_{6'}$), 112.7 ($C_{9'}$), 109.8 (C_2), 108.0 (C_9), 80.5 ($C_{10'}$), 56.1 ($C_{11'}$), 56.0 (C_{11}), 33.0 ($C_{12'}$), 24.2 ($C_{13'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+ m/z = 435.1801$ (calculated for $C_{26}H_{27}O_6$: 435.1802); $[M+Na]^+ m/z = 457.1610$ (calculated for $C_{26}H_{26}NaO_6$: 457.1622); $[M+K]^+ m/z = 473.1348$ (calculated for $C_{26}H_{26}KO_6$: 473.1361).

(E)-2-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (44)



$C_{23}H_{23}NO_5$

M.W.: 393.44 $g \cdot mol^{-1}$

$R_f = 0.32$ (EtOAc/MeOH: 95/5)

Yield: 83% as an orange solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-6-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-4H-pyran-4-one **38** (200 mg, 0.46 mmol) in MeOH (20 mL) at room temperature was added an excess of HCl 1M (2 mL, 4.00 mmol, 8.75 eq.) dropwise and the mixture was refluxed during 3h (CCM, SiO_2 , EtOAc/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The precipitate obtained was filtered, washed with water, and finally dried to afford the title compound **44** as an orange solid (150 mg, 83%).

M.p.: 158 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3234 (br), 2970, 1641, 1557, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 394 nm.

E isomer:

1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): $\delta = 9.80$ (s, 1H; OH), 7.55 (dd, $J_{H,H} = 8.3, 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.49 (d, $J_{H,H} = 16.1$ Hz, 1H; $H_{ethyl \beta}$), 7.48 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.30 (d, $J_{H,H} = 1.8$ Hz, 1H; Ar- $H_{9'}$), 7.22 (dd, $J_{H,H} = 8.3, 1.8$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.01 (d, $J_{H,H} = 16.1$ Hz, 1H; $H_{ethyl \alpha}$),

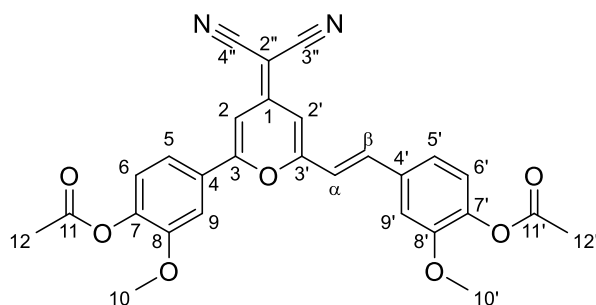
6.96 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.86 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.82 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2}$), 6.29 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2'}$), 3.90 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.87 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$), 2.78 (s, 6H; $N(CH_3)_2$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): $\delta = 178.9$ (C_1), 162.1 (C_3), 161.6 ($C_{3'}$), 151.4 ($C_{8'}$), 150.0 (C_7), 148.0 (C_8), 143.7 ($C_{7'}$), 135.4 (C_β), 128.0 ($C_{4'}$), 122.1 ($C_{5'}$), 122.0 (C_4), 119.6 (C_5), 117.2 (C_α), 117.0 ($C_{6'}$), 115.8 (C_6), 112.2 ($C_{2'}$), 110.3 ($C_{9'}$), 109.8 (C_9), 108.7 (C_2), 55.8 (C_{10}), 55.5 ($C_{10'}$), 42.3 ($C_{11'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ $m/z = 394.1664$ (calculated for $C_{23}H_{24}NO_5$: 394.1649); $[M+Na]^+$ $m/z = 416.1478$ (calculated for $C_{23}H_{23}NNaO_5$: 416.1468).

Z isomer:

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 9.70$ (s, 1H; OH), 6.98 (d, $J_{H,H} = 1.9$ Hz, 1H; Ar- H_9), 6.93 (d, $J_{H,H} = 1.9$ Hz, 1H; Ar- H_9'), 6.92 (d, $J_{H,H} = 12.2$ Hz, 1H; $H_{ethyl\ \beta}$), 6.91 (m, 1H; Ar- H_6'), 6.80 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2}$), 6.79 (dd, $J_{H,H} = 7.9, 2.3$ Hz, 1H; Ar- $H_{5'}$), 6.67 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 1.9$ Hz, 1H; Ar- H_5), 6.62 (d, $J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.31 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2'}$), 6.30 (d, $J_{H,H} = 12.6$ Hz, 1H; $H_{ethyl\ \alpha}$), 3.58 (s, 3H; OCH_{3-10}), 3.53 (s, 3H; $OCH_{3-10'}$), 2.69 (s, 6H; $N(CH_3)_2$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): $\delta = 178.8$ (C_1), 162.3 (C_3), 161.5 ($C_{3'}$), 150.8 ($C_{8'}$), 149.8 (C_7), 147.7 (C_8), 142.5 ($C_{7'}$), 137.6 (C_β), 128.8 ($C_{4'}$), 122.3 ($C_{5'}$), 121.4 (C_4), 119.4 (C_5), 118.9 (C_α), 117.0 ($C_{6'}$), 115.3 (C_6), 114.8 ($C_{2'}$), 112.3 ($C_{9'}$), 109.2 (C_9), 108.8 (C_2), 56.3 (C_{10}), 56.2 ($C_{10'}$), 42.3 ($C_{11'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ $m/z = 394.1654$ (calculated for $C_{23}H_{24}NO_5$: 394.1649); $[M+Na]^+$ $m/z = 416.1453$ (calculated for $C_{23}H_{23}NNaO_5$: 416.1468).

II.4. Malo-photoswitches synthesis

(*E*)-4-(2-(6-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)vinyl)-2-methoxyphenyl acetate (45)



$C_{28}H_{22}N_2O_7$

M.W.: 498.49 $g \cdot mol^{-1}$

$R_f = 0.29$ (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yield: 89% as a brown solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-4H-pyran-4-one **1** (15 mg, 40.6 μ mol) in Ac_2O (5 mL) at room temperature was added malononitrile (14 mg, 0.21 mmol, 5.17 eq.) and the mixture was refluxed at 140°C during 2h (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was cooled to room

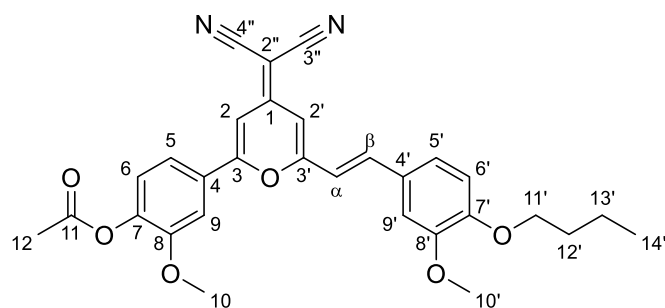
temperature and then quenched with water (5 mL). Under stirring conditions, Na₂CO₃ (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 1:1 afforded the title compound **45** as a brown solid (18.1 mg, 89%).

M.p.: 232 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2918, 2208, 1751, 1642, 1592, 1507. **UV-Vis** (DMSO): 417 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.48 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.46 (d, *J*_{H,H} = 16.2 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.35 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.23 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.13 (m, 3H; Ar-*H*_{5'+6'+9'}), 7.04 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.79 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.75 (d, *J*_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 3.95 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.91 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 2.36 (s, 3H; OCCH₃₋₁₂), 2.34 (s, 3H; OCCH_{3-12'}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 165.9 (C_{11'}), 165.7 (C₁₁), 159.4 (C₃), 158.5 (C_{3'}), 155.9 (C₁), 152.1 (C₈), 151.8 (C_{8'}), 143.3 (C₇), 141.9 (C_{7'}), 137.7 (C_β), 133.5 (C_{4'}), 129.3 (C₄), 124.0 (C₆), 123.7 (C_{5'}), 121.4 (C_{6'}), 119.6 (C₅), 118.6 (C_α), 115.1 (C_{3''+4''}), 110.9 (C_{9'}), 110.2 (C₉), 107.8 (C_{2'}), 104.5 (C₂), 60.8 (C_{2''}), 56.4 (C₁₀), 56.2 (C_{10'}), 20.8 (C_{12+12'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 471.1935 (calculated for C₂₈H₂₇N₂O₅: 471.1914); [M+Na]⁺ *m/z* = 493.1715 (calculated for C₂₈H₂₆N₂NaO₅: 493.1734).

(*E*)-4-(6-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxy phenyl acetate (46**)**



C₃₀H₂₈N₂O₆

M.W.: 512.56 g.mol⁻¹

*R*_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yield: 86% as a brown solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one **40** (110 mg, 0.26 mmol) in Ac₂O (10 mL) at room temperature was added malononitrile (86 mg, 1.30 mmol, 5.00 eq.) and the mixture was

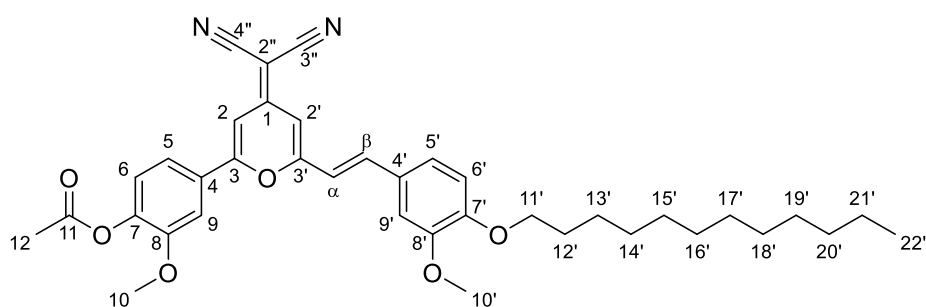
refluxed at 140°C during 2h (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 7:3). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (10 mL). Under stirring conditions, Na₂CO₃ (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 7:3 afforded the title compound **46** as a brown solid (115 mg, 86%).

M.p.: 179 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2911, 2209, 1759, 1641, 1589, 1506, 1497. **UV-Vis** (DMSO): 404 nm.

***E* isomer:**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.50 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.45 (d, *J*_{H,H} = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.36 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.23 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.11 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.08 (d, *J*_{H,H} = 1.8 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.03 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.91 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.76 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.66 (d, *J*_{H,H} = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 4.08 (t, *J*_{H,H} = 6.8 Hz, 2H; OCH₂₋₁₁·CH₂), 3.96 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.95 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 2.36 (s, 3H; OCCH₃₋₁₂), 1.86 (m, 2H; OCH₂CH₂₋₁₂·CH₂), 1.51 (m, 2H; CH₂₋₁₃·CH₃), 0.99 (t, *J*_{H,H} = 7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃₋₁₄). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 165.7 (C₁₁), 159.3 (C₃), 159.2 (C_{3'}), 156.1 (C₁), 152.1 (C₈), 151.4 (C_{7'}), 150.0 (C_{8'}), 143.3 (C₇), 138.6 (C_β), 129.5 (C₄), 127.4 (C_{4'}), 124.0 (C₆), 122.9 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 116.0 (C_α), 115.3 (C_{3''+4''}), 112.6 (C_{6'}), 110.2 (C₉), 109.9 (C_{9'}), 107.0 (C_{2'}), 104.4 (C₂), 69.0 (C_{11'}), 60.1 (C_{2''}), 56.4 (C₁₀), 56.3 (C_{10'}), 31.2 (C_{12'}), 20.8 (C₁₂), 19.3 (C_{13'}), 14.0 (C_{14'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 513.2045 (calculated for C₃₀H₂₉N₂O₆: 513.2020); [M+Na]⁺ *m/z* = 535.1823 (calculated for C₃₀H₂₈N₂NaO₆: 535.1840).

(*E*)-4-(6-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxy phenyl acetate (47**)**



$C_{38}H_{44}N_2O_6$ M.W.: 624.78 g.mol⁻¹ $R_f = 0.32$ (DCM 100%)

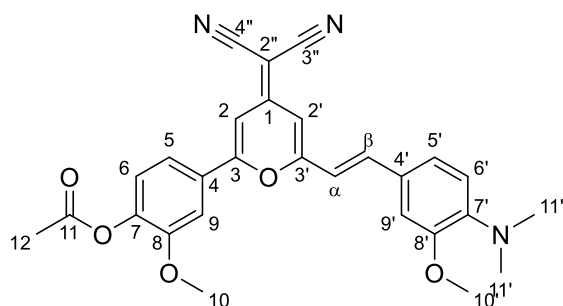
Yield: 96% as an orange solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one **41** (1.30 g, 2.43 mmol) in Ac₂O (100 mL) at room temperature was added malononitrile (900 mg, 13.62 mmol, 5.60 eq.) and the mixture was refluxed at 140°C during 3h (CCM, SiO₂, DCM 100%). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (100 mL). Under stirring conditions, Na₂CO₃ (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with DCM 100% afforded the title compound **47** as an orange solid (1.46 mg, 96%).

M.p.: 162 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2918, 2210, 1759, 1643, 1589, 1553, 1499. **UV-Vis** (DMSO): 407 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.50$ (dd, $J_{H,H} = 8.3, 2.1$ Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.45 (d, $J_{H,H} = 15.9$ Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.36 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.23 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.11 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.0$ Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.08 (d, $J_{H,H} = 1.9$ Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.03 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.90 (d, $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.76 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.66 (d, $J_{H,H} = 15.9$ Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 4.07 (t, $J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H; OCH_{2-11'-Dodec}), 3.96 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.95 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 2.36 (s, 3H; OCCH₃₋₁₂), 1.87 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'-Dodec}), 1.45 (m, 2H; OCH₂CH₂CH_{2-13'-Dodec}), 1.38-1.27 (m, 16H; (CH₂)_{n-Dodec}), 0.88 (t, $J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H; CH₂CH_{3-22'-Dodec}). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 165.7$ (C₁₁), 159.3 (C₃), 159.2 (C_{3'}), 156.1 (C₁), 152.1 (C₈), 151.5 (C_{7'}), 150.0 (C_{8'}), 143.3 (C₇), 138.6 (C _{β}), 129.5 (C₄), 127.4 (C_{4'}), 124.0 (C₆), 122.9 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 116.0 (C _{α}), 115.4 (C_{3'' or C4''}), 115.3 (C_{3'' or C4''}), 112.7 (C_{6'}), 110.2 (C₉), 109.9 (C_{9'}), 107.0 (C_{2'}), 104.4 (C₂), 69.3 (C_{11'}), 60.2 (C_{2''}), 56.4 (C₁₀), 56.3 (C_{10'}), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.74 (C_{Dodec}), 29.69 (C_{Dodec}), 29.52 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.2 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 20.8 (C₁₂), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ $m/z = 625.3238$ (calculated for C₃₈H₄₅N₂O₆: 625.3272); [M+Na]⁺ $m/z = 647.3040$ (calculated for C₃₈H₄₄N₂NaO₆: 647.3092).

(E)-4-(4-(dicyanomethylene)-6-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxyphenyl acetate (48)C₂₈H₂₅N₃O₅M.W.: 483.52 g.mol⁻¹R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc: 3/2)

Yield: 54% as a red solid

To a stirred solution of (*E*)-2-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxy phenyl)-4H-pyran-4-one **44** (65 mg, 0.17 mmol) in Ac₂O (10 mL) at room temperature was added malononitrile (55 mg, 0.83 mmol, 5.05 eq.) and the mixture was refluxed at 140°C during 3h (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 3:2). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (20 mL). Under stirring conditions, Na₂CO₃ (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 3:2 afforded the title compound **48** as a red solid (43 mg, 54%).

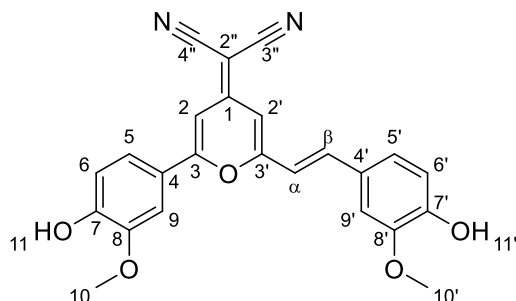
M.p.: 232 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2970, 2901, 2201, 1769, 1636, 1587, 1543, 1489. **UV-Vis** (DMSO): 418 nm.

E isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.50 (dd, *J*_{H,H} = 8.3, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.46 (d, *J*_{H,H} = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.36 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.23 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 7.11 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.04 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.03 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.93 (m, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.76 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.66 (d, *J*_{H,H} = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 3.97 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.96 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 2.92 (s, 6H; N(CH_{3-11'})₂), 2.37 (s, 3H; OCCH₃₋₁₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 165.6 (C₁₁), 159.3 (C_{3+3'}), 156.0 (C₁), 152.1 (C_{8+8'}), 143.9 (C_{7'}), 143.3 (C₇), 138.5 (C_β), 129.5 (C₄), 127.9 (C_{4'}), 124.1 (C₆), 122.8 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 117.9 (C_{6'}), 115.4 (C_α), 115.3 (C_{3''+4''}), 110.2 (C₉), 109.7 (C_{9'}), 107.0 (C_{2'}), 104.4 (C₂), 56.4 (C_{10+10'}), 55.9 (C_{2''}), 43.2 (C_{11'}), 20.8 (C₁₂). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 484.1887 (calculated for C₂₈H₂₆N₃O₅: 484.1867); [M+Na]⁺ *m/z* = 506.1664 (calculated for

C₂₈H₂₅N₃NaO₅: 506.1686).

(E)-2-(2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(4-hydroxy-3-methoxystyryl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (49)



C₂₄H₁₈N₂O₅

M.W.: 414.42 g.mol⁻¹

R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yield: 99% as a brown solid

To a stirred solution of (*E*)-4-(2-(6-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)vinyl)-2-methoxyphenyl acetate **45** (17 mg, 34.1 μmol) in MeOH (5 mL) at room temperature was added an excess of K₂CO₃ (47 mg, 0.34 mmol, 10 eq.) and the mixture was refluxed at 65°C during 2h (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (10 mL). Under stirring conditions, HCl (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 1:1 afforded the title compound **49** as a brown solid (14 mg, 99%).

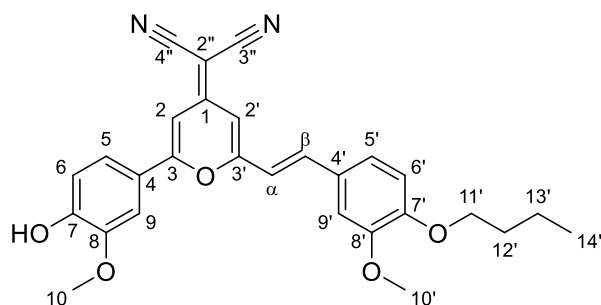
M.p.: 265 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3219, 2970, 2901, 2212, 1636, 1589, 1541, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 430 nm.

E isomer:

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 10.12 (s, 1H; OH₁₁), 9.68 (s, 1H; OH_{11'}), 7.62 (dd, J_{H,H} = 8.4, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.58 (d, J_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.52 (d, J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.40 (d, J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.25 (d, J_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 7.19 (dd, J_{H,H} = 8.2, 1.5 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.02 (d, J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.99 (d, J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.84 (d, J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.83 (d, J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 3.93 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.85 (s, 3H; OCH_{3-10'}). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 160.1 (C₃), 159.7 (C_{3'}), 156.2 (C₁), 151.2 (C₇), 149.4 (C_{7'}), 148.12 (C₈), 148.07 (C_{8'}), 138.3 (C_β), 126.6 (C_{4'}), 123.5 (C_{5'}), 121.0 (C₅), 120.7 (C₄), 115.8 (C_α), 116.1 (C₆), 115.8 (C_{3''+4''}), 115.6 (C_{6'}), 110.6 (C₉), 110.2

(C₉), 106.0 (C_{2'}), 101.5 (C₂), 55.9 (C₁₀), 55.7 (C_{10'}), 55.1 (C_{2''}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 415.1306 (calculated for C₂₄H₁₉N₂O₅: 415.1288); [M+Na]⁺ *m/z* = 437.1090 (calculated for C₂₄H₁₉N₂NaO₅: 437.1108).

(E)-2-(2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (50)



C₂₈H₂₆N₂O₅

M.W.: 470.53 g.mol⁻¹

R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yield: 98% as a brown solid

To a stirred solution of (*E*)-4-(6-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxyphenyl acetate **46** (95 mg, 0.19 mmol) in MeOH (20 mL) at room temperature was added an excess of K₂CO₃ (130 mg, 0.94 mmol, 5.08 eq.) and the mixture was refluxed at 65°C during 2h (CCM, SiO₂, Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (10 mL). Under stirring conditions, HCl (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 1:1 afforded the title compound **50** as a brown solid (85.4 mg, 98%).

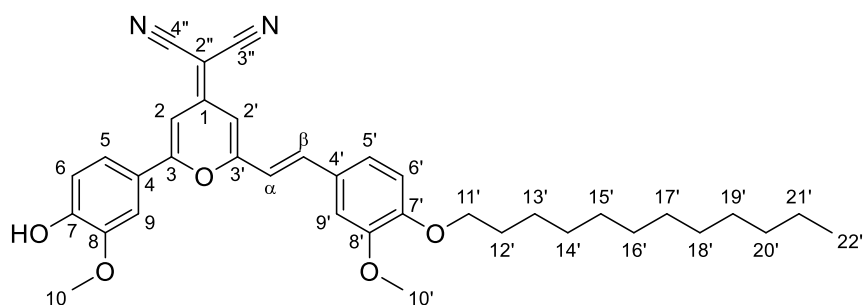
M.p.: 196 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2970, 2901, 2208, 1645, 1593, 1514, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 417 nm.

E isomer:

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 10.10 (s, 1H; OH), 7.63 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.60 (d, *J*_{H,H} = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.52 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.41 (d, *J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.31 (d, *J*_{H,H} = 16.1 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 7.29 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.0 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.03 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 7.02 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.99 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.86 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 4.02 (t, *J*_{H,H} = 6.5 Hz, 2H; OCH_{2-11'}CH₂), 3.93 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.84 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 1.72 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'}CH₂), 1.44 (m, 2H; CH₂₋

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 160.1 (C_3), 159.5 ($C_{3'}$), 156.2 (C_1), 151.2 (C_7), 150.4 ($C_{7'}$), 149.0 ($C_{8'}$), 148.1 (C_8), 137.8 (C_β), 127.7 ($C_{4'}$), 123.1 ($C_{5'}$), 121.0 (C_5), 120.7 ($C_{4'}$), 116.7 (C_α), 116.1 (C_6), 116.0 ($C_{3''}$), 115.7 ($C_{4''}$), 112.6 ($C_{6'}$), 110.2 (C_9), 110.0 ($C_{9'}$), 106.3 ($C_{2'}$), 101.6 (C_2), 67.9 ($C_{11'}$), 55.9 (C_{10}), 55.6 ($C_{10'}$), 55.4 ($C_{2''}$), 30.7 ($C_{12'}$), 18.7 ($C_{13'}$), 13.7 ($C_{14'}$). **ESI-HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 471.1929 (calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 471.1914); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 493.1711 (calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$: 493.1734).

(E)-2-(2-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (51)



$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$

M.W.: 582.74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0.28 (DCM 100%)

Yield: 98% as an orange solid

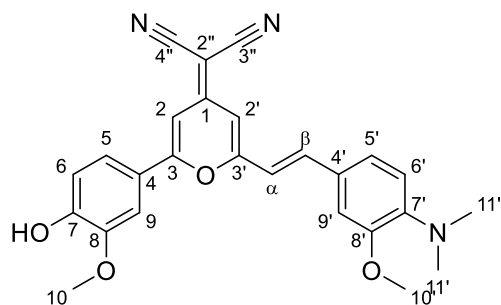
To a stirred solution of (*E*)-4-(6-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-4-(dicyanomethylene)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxyphenyl acetate **47** (1.40 g, 2.24 mmol) in MeOH (100 mL) at room temperature was added an excess of K_2CO_3 (1.50 mg, 10.85 mmol, 4.84 eq.) and the mixture was refluxed at 65°C during 2h (CCM, SiO_2 , DCM 100%). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (50 mL). Under stirring conditions, HCl (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x50 mL). The combined organic phases were washed with water (3x50 mL) and brine (3x50 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with DCM 100% afforded the title compound **51** as an orange solid (1.28 mg, 98%).

M.p.: 146 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3223, 2916, 2849, 2201, 1645, 1591, 1514, 1499. **UV-Vis** (DMSO): 416 nm.

***E* isomer:**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.50$ (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.4, 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.45 (d, $J_{\text{H,H}} = 15.9$ Hz, 1H; $H_{\text{ethyl } \beta}$), 7.27 (d, $J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.11 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.4, 2.0$ Hz, 1H; Ar- H_5'), 7.08 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 1H; Ar- H_6), 7.07 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H; Ar- H_9'), 6.97 (d, $J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H; $H_{\text{pyrone } 2}$), 6.90 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.73 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H; $H_{\text{pyrone } 2'}$), 6.65 (d, $J_{\text{H,H}} = 15.9$ Hz, 1H; $H_{\text{ethyl } \alpha}$), 6.09 (br s, 1H; OH), 4.07 (t, $J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H; $\text{OCH}_2\text{-}11'$ -Dodec), 4.03 (s, 3H; $\text{OCH}_3\text{-}10$), 3.95 (s, 3H; $\text{OCH}_3\text{-}10'$), 1.87 (m, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}12'$ -Dodec), 1.47 (m, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}13'$ -Dodec), 1.36-1.27 (m, 16H; $(\text{CH}_2)_n\text{-Dodec}$), 0.88 (t, $J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H; $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-}22'$ -Dodec). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 160.0$ (C_3), 159.0 (C_3'), 156.3 (C_1), 151.4 (C_7), 150.0 (C_8'), 149.9 (C_7), 147.2 (C_8), 138.2 (C_β), 127.5 (C_4'), 122.8 (C_5'), 122.7 (C_4), 121.0 (C_5), 116.2 (C_α), 115.8 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 115.7 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 115.4 (C_6), 112.7 (C_6'), 109.8 (C_9'), 108.3 (C_9'), 106.8 (C_2'), 102.8 (C_2), 69.3 ($C_{11'}$), 58.9 ($C_{2''}$), 56.5 (C_{10}), 56.3 ($C_{10'}$), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.78 (C_{Dodec}), 29.73 (C_{Dodec}), 29.69 (C_{Dodec}), 29.52 (C_{Dodec}), 29.49 (C_{Dodec}), 29.2 ($C_{12'}$), 26.1 ($C_{13'}$), 22.8 ($C_{21'}$), 14.3 ($C_{22'}$). **ESI-HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 583.3157$ (calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5$: 583.3166); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 605.2967$ (calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_5$: 605.2986).

(*E*)-2-(2-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (52)



$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$

M.W.: 441.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.32$ (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yield: 98% as a dark red solid

To a stirred solution of (*E*)-4-(4-(dicyanomethylene)-6-(4-(dimethylamino)-3-methoxystyryl)-4H-pyran-2-yl)-2-methoxyphenyl acetate **48** (40 mg, 82.7 μmol) in MeOH (5 mL) at room temperature was added an excess of K_2CO_3 (40 mg, 0.29 mmol, 3.50 eq.) and the mixture was refluxed at 65°C during 1h (CCM, SiO_2 , Cyclohexane/EtOAc 1:1). The reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with water (10 mL). Under stirring conditions, HCl (1M) was added portionwise to the mixture and the pH value of the mixture was adjusted to 7. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over

Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc 1:1 afforded the title compound **52** as a dark red solid (35.7 mg, 98%).

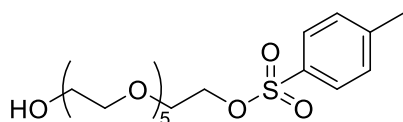
M.p.: 225 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2988, 2901, 2208, 1636, 1589, 1520, 1422. **UV-Vis** (DMSO): 432 nm.

***E* isomer:**

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 10.10 (s, 1H; OH), 7.62 (dd, *J*_{H,H} = 8.4, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.59 (d, *J*_{H,H} = 15.8 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.51 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.35 (d, *J*_{H,H} = 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*_{9'}), 7.27 (d, *J*_{H,H} = 16.0 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 7.24 (dd, *J*_{H,H} = 8.2, 1.7 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 7.02 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.99 (d, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.87 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.84 (d, *J*_{H,H} = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 3.93 (s, 3H; OCH₃₋₁₀), 3.87 (s, 3H; OCH_{3-10'}), 2.82 (s, 6H; N(CH_{3-11'})₂). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 160.1 (*C*₃), 159.7 (*C*_{3'}), 156.1 (*C*₁), 151.3 (*C*_{8'}), 151.2 (*C*₇), 148.1 (*C*₈), 144.2 (*C*_{7'}), 138.0 (*C*_β), 127.8 (*C*_{4'}), 123.2 (*C*_{5'}), 121.0 (*C*₅), 120.8 (*C*₄), 117.0 (*C*_{6'}), 116.1 (*C*₆), 116.0 (*C*_{3''}), 115.9 (*C*_α), 115.8 (*C*_{4''}), 110.2 (*C*_{9+9'}), 106.1 (*C*_{2'}), 101.5 (*C*₂), 55.9 (*C*₁₀), 55.6 (*C*_{10'}), 55.1 (*C*_{2''}), 42.3 (*C*_{11'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 442.1782 (calculated for C₂₆H₂₄N₃O₄: 442.1761); [M+Na]⁺ *m/z* = 464.1564 (calculated for C₂₆H₂₃N₃NaO₄: 464.1581).

II.5. Amphiphilic keto- and malo-compounds synthesis

17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl 4-methylbenzenesulfonate (**53**)⁴²⁰



C₁₉H₃₂O₉S

M.W.: 436.52 g.mol⁻¹

*R*_f = 0.37 (DCM/MeOH: 95/5)

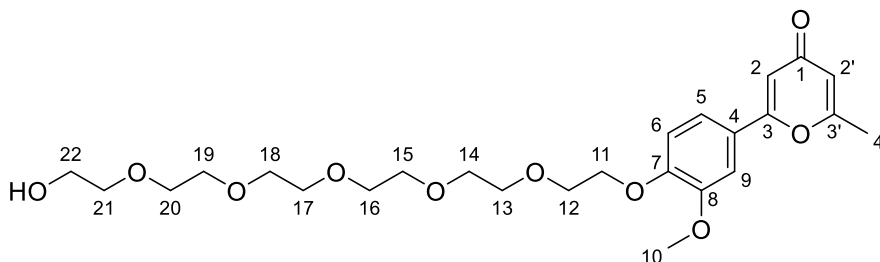
Yield: 99% as a yellowish oil

To a stirred solution of 3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecane-1,17-diol (327 mg, 1.16 mmol) in DCM (15 mL) at 0°C was added KI (40 mg, 0.24 mmol, 0.21 eq.) and Ag₂O (407 mg, 1.76 mmol, 1.52 eq.) slowly. After a few minutes, tosyl chloride (232 mg, 1.22 mmol, 1.05 eq.) was added portionwise. Once the addition was completed, the mixture was stirred at 0°C for 1h. (CCM, SiO₂, DCM/MeOH 95:5). The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and chromatography on silica gel with MeOH (5%) in DCM afforded the title compound **53** as a yellowish oil (502 mg, 99%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.79 (d, *J*_{H,H} = 8.3 Hz, 2H; Ar-*H*), 7.33 (d, *J*_{H,H} = 8.0 Hz, 2H;

Ar-*H*), 4.15 (m, 2H, OCH₂), 3.70-3.58 (m, 22H; PEG), 2.67 (br s, 1H; OH), 2.44 (s, 3H; Ar-CH₃). The analyzes are agree with the literature.

2-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one (54)



C₂₅H₃₆O₁₀

M.W.: 496.55 g.mol⁻¹

R_f = 0.36 (DCM/MeOH: 95/5)

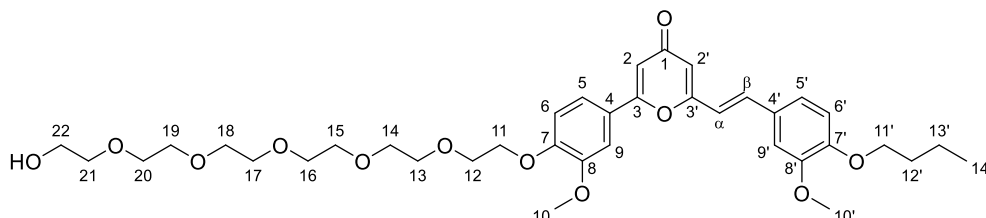
Yield: 94% as a brown oil

To a stirred solution of 2-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **53** (201 mg, 0.87 mmol) and 17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl 4-methylbenzenesulfonate (440 mg, 1.01 mmol, 1.16 eq.) in dry DMF (30 mL) at room temperature was added Cs₂CO₃ (450 mg, 1.38 mmol, 1.60 eq.) portionwise. Once the addition was completed, the mixture was stirred at 80°C for 18h. (CCM, SiO₂, DCM/MeOH 95:5). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. Then, the residue was dissolved in DCM (50 mL), quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were washed with water (3x20 mL) and brine (3x20 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with MeOH (5%) in DCM afforded the title compound **54** as a brown oil (402 g, 94%).

IR (ATR, cm⁻¹): 3377, 2886, 1653, 1620, 1506. **UV-Vis** (DMSO): 316 nm. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.35 (dd, *J*_{H,H} = 8.5, 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*), 7.21 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.98 (d, *J*_{H,H} = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*), 6.61 (d, *J*_{H,H} = 2.2 Hz, 1H; *H*_{pyran-4-one}), 6.14 (m, 1H; *H*_{pyran-4-one}), 4.24 (m, 2H, OCH₂), 3.90 (m, 5H; OCH₂CH₂/OCH₃), 3.74-3.58 (m, 20H; PEG), 2.36 (d, *J*_{H,H} = 0.7 Hz, 3H; Ar-CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.2 (C₁), 165.2 (C_{3'}), 163.7 (C₃), 151.4 (C₇), 149.9 (C₆), 124.4 (C₄), 119.4 (C₉), 114.3 (C_{2'}), 113.3 (C₈), 109.8 (C₂), 109.2 (C₅), 72.8 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.75 (C_{PEG}), 70.70 (C_{PEG}), 70.66 (C_{PEG}), 70.4 (C_{PEG}), 69.6 (C₁₂), 68.7 (C₁₁), 61.9 (C₂₂), 56.3 (C₁₀), 20.0 (C₁). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ *m/z* = 497.2395 (calculated for

$C_{25}H_{37}O_{10}$: 497.2381); $[M+Na]^+$ $m/z = 519.2208$ (calculated for $C_{25}H_{36}NaO_{10}$: 519.2201); $[M+K]^+$ $m/z = 535.1935$ (calculated for $C_{25}H_{36}KO_{10}$: 535.1940).

(E)-2-(4-(butoxy)-3-methoxystyryl)-6-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxahepta decyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (55)



$C_{37}H_{50}O_{12}$

M.W.: 686.80 g.mol⁻¹

$R_f = 0.38$ (DCM/MeOH: 95/5)

Yield: 51% as a brown oil

To a stirred solution of 2-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **54** (850 mg, 1.71 mmol) and 4-(butoxy)-3-methoxybenzaldehyde **28** (500 mg, 2.40 mmol, 1.40 eq.) in dry EtOH (50 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.56M in EtOH, 4.0 mL, 6.24 mmol, 3.65 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, DCM/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (30 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with MeOH (5%) in DCM afforded the title compound **55** as a brown oil (600 mg, 51%).

IR (ATR, cm⁻¹): 3397, 2866, 1643, 1628, 1593, 1508. **UV-Vis** (DMSO): 362 nm.

E isomer:

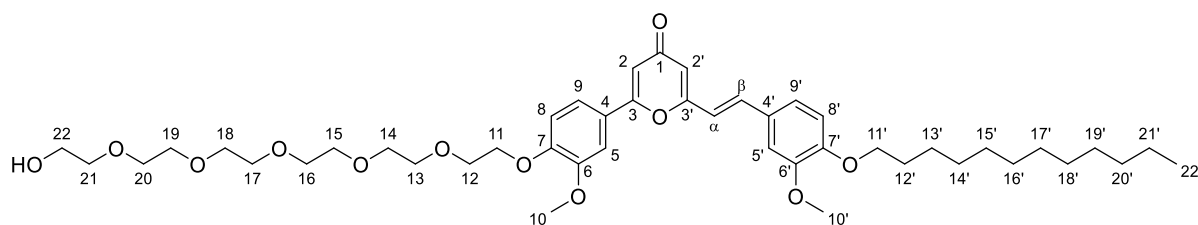
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.44$ (dd, $J_{H,H} = 8.5, 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.39 (d, $J_{H,H} = 15.9$ Hz, 1H; $H_{ethyl \beta}$), 7.27 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.08 (m, 2H; Ar- $H_{5'+9'}$), 7.04 (d, $J_{H,H} = 8.5$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.88 (d, $J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.63 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2}$), 6.61 (d, $J_{H,H} = 16.1$ Hz, 1H; $H_{ethyl \alpha}$), 6.28 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; $H_{pyrone 2'}$), 4.26 (t, $J_{H,H} = 5.1$ Hz, 2H, OCH₂₋₁₁-PEG), 4.06 (t, $J_{H,H} = 6.8$ Hz, 2H, OCH_{2-11'}), 3.93 (m, 8H; OCH₂CH₂₋₁₂-PEG/OCH₃₋₁₀/OCH_{3-10'}), 3.74-3.58 (m, 20H; PEG), 2.82 (br s, 1H; OH), 1.84 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'}), 1.49

(m, 2H; OCH₂CH₂CH₂-13'), 0.98 (t, $J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H; CH₂CH₃-14'). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 180.5$ (C₁), 163.0 (C₃), 162.0 (C_{3'}), 151.4 (C₇), 150.6 (C_{7'}), 149.88 (C₈), 149.85 (C_{8'}), 136.0 (C _{β}), 127.9 (C₄), 124.6 (C_{4'}), 122.1 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 117.7 (C _{α}), 113.4 (C_{6'}), 113.3 (C_{2'}), 112.7 (C₆), 110.3 (C₂), 109.8 (C_{9'}), 109.5 (C₉), 72.7 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.72 (C_{PEG}), 70.67 (C_{PEG}), 70.63 (C_{PEG}), 70.4 (C_{PEG}), 69.6 (C₁₂), 68.9 (C_{11'}), 68.7 (C₁₁), 61.8 (C₂₂), 56.29 (C_{10'}), 56.26 (C₁₀), 31.2 (C_{12'}), 19.3 (C_{13'}), 14.0 (C_{14'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ $m/z = 687.3401$ (calculated for C₃₇H₅₁O₁₂: 687.3375); [M+Na]⁺ $m/z = 709.3204$ (calculated for C₃₇H₅₀NaO₁₂: 709.3194).

***Z* isomer:**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.90$ (dd, $J_{H,H} = 8.3, 1.4$ Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.86-6.82 (m, 4H; *H*_{5/9/9'/ethyl b}), 6.78-6.74 (m, 2H; *H*_{6+6'}), 6.62 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.31 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.15 (d, $J_{H,H} = 12.4$ Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 4.15 (t, $J_{H,H} = 5.0$ Hz, 2H, OCH₂-11-PEG), 3.96 (t, $J_{H,H} = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂-11'), 3.86 (t, $J_{H,H} = 5.0$ Hz, 2H; OCH₂CH₂-12-PEG), 3.71-3.56 (m, 26H; PEG/OCH₃-10/OCH₃-10'), 2.78 (br s, 1H; OH), 1.78 (m, 2H; OCH₂CH₂-12'), 1.46 (m, 2H; OCH₂CH₂CH₂-13'), 0.94 (t, $J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H; CH₂CH₃-14'). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 180.1$ (C₁), 163.2 (C₃), 162.1 (C_{3'}), 151.3 (C₇), 149.6 (C_{7'}), 149.4 (C₈), 149.2 (C_{8'}), 138.0 (C _{β}), 128.3 (C_{4'}), 123.7 (C₄), 122.5 (C_{5'}), 119.5 (C₅), 119.2 (C _{α}), 115.4 (C_{2'}), 112.9 (C_{6'}), 112.4 (C₆), 112.3 (C_{9'}), 110.1 (C₂), 108.9 (C₆), 72.6 (C_{PEG}), 70.9 (C_{PEG}), 70.7 (C_{PEG}), 70.62 (C_{PEG}), 70.60 (C_{PEG}), 70.4 (C_{PEG}), 69.5 (C₁₂), 68.8 (C_{11'}), 68.5 (C₁₁), 61.8 (C₂₂), 55.91 (C₁₀), 55.85 (C₁₀), 31.2 (C_{12'}), 19.3 (C_{13'}), 13.9 (C_{14'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ $m/z = 687.3390$ (calculated for C₃₇H₅₁O₁₂: 687.3375); [M+Na]⁺ $m/z = 709.3239$ (calculated for C₃₇H₅₀NaO₁₂: 709.3194).

(*E*)-2-(4-(dodecyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxahepta decyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (56)



C₄₅H₆₆O₁₂

$R_f = 0.42$ (DCM/MeOH: 95/5)

M.W.: 799.01 g.mol⁻¹

Yield: 44% as a brown oil

To a stirred solution of 2-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one **54** (850 mg, 1.71 mmol) and 4-(dodecyloxy)-3-methoxybenzaldehyde **29** (800 mg, 2.50 mmol, 1.46 eq.) in dry EtOH (50 mL) at room temperature was added fresh EtONa solution (1.56M in EtOH, 4.0 mL, 6.24 mmol, 3.65 eq.) dropwise and the mixture was stirred 48h at 40°C (CCM, SiO₂, DCM/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (30 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x30 mL). The combined organic phases were washed with water (3x30 mL) and brine (3x30 mL) then dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with MeOH (5%) in DCM afforded the title compound **56** as a brown oil (600 mg, 44%).

IR (ATR, cm⁻¹): 3383, 2914, 2847, 1639, 1618, 1589, 1508. **UV-Vis** (DMSO): 362 nm.

E isomer:

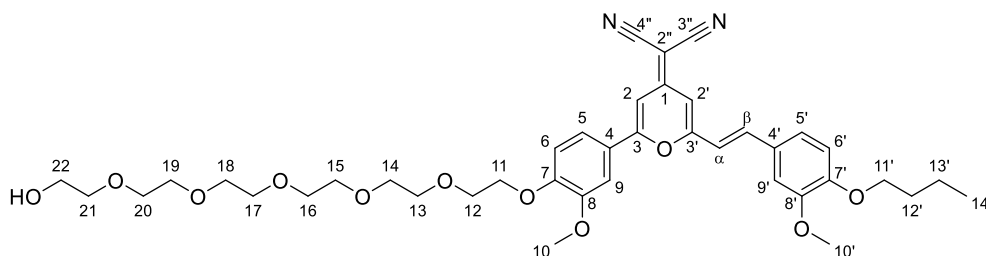
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar-*H*₅), 7.40 (d, $J_{H,H}$ = 15.9 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 7.28 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H; Ar-*H*₉), 7.09 (m, 2H; Ar-*H*_{5'+9'}), 7.05 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*₆), 6.89 (d, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.64 (d, $J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.62 (d, $J_{H,H}$ = 16.2 Hz, 1H; *H*_{ethyl α}), 6.29 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 4.27 (t, $J_{H,H}$ = 5.1 Hz, 2H, OCH₂₋₁₁-PEG), 4.05 (t, $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2H, OCH_{2-11'}-Dodec), 3.92 (m, 8H; OCH₂CH₂₋₁₂-PEG/OCH₃₋₁₀/OCH_{3-10'}), 3.7263.59 (m, 20H; PEG), 2.82 (br s, 1H; OH), 1.86 (m, 2H; OCH₂CH_{2-12'}-Dodec), 1.45 (m, 2H; OCH₂CH₂CH_{2-13'}-Dodec), 1.36-1.26 (m, 16H; (CH₂)_n-Dodec), 0.88 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3H; CH₂CH_{3-22'}-Dodec). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 180.8 (C₁), 163.0 (C₃), 162.0 (C_{3'}), 151.4 (C₇), 150.7 (C_{7'}), 149.93 (C₈), 149.89 (C_{8'}), 136.1 (C _{β}), 128.0 (C₄), 124.7 (C_{4'}), 122.2 (C_{5'}), 119.6 (C₅), 117.7 (C _{α}), 113.4 (C_{6'}), 113.3 (C_{2'}), 112.7 (C₆), 110.4 (C₂), 109.9 (C_{9'}), 109.5 (C₉), 72.7 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.8 (C_{PEG}), 70.72 (C_{PEG}), 70.68 (C_{PEG}), 70.5 (C_{PEG}), 69.7 (C₁₂), 69.3 (C_{11'}), 68.7 (C₁₁), 61.9 (C₂₂), 56.3.2 (C₁₀), 56.29 (C₁₀), 32.1 (C_{Dodec}), 29.79 (C_{Dodec}), 29.77 (C_{Dodec}), 29.72 (C_{Dodec}), 29.68 (C_{Dodec}), 29.52 (C_{Dodec}), 29.48 (C_{Dodec}), 29.2 (C_{12'}), 26.1 (C_{13'}), 22.8 (C_{21'}), 14.3 (C_{22'}). **ESI-HRMS** [M+H]⁺ m/z = 799.4597 (calculated for C₄₅H₆₇O₁₂: 799.4627); [M+Na]⁺ m/z = 821.4404 (calculated for C₄₅H₆₆NaO₁₂: 821.4446); [M+K]⁺ m/z = 837.4172 (calculated for C₄₅H₆₆KO₁₂: 837.4186).

Z isomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H; Ar-*H*_{5'}), 6.87 (m, 4H; Ar-*H*_{5/6/9/9'}), 6.82 (d, $J_{H,H}$ = 12.2 Hz, 1H; *H*_{ethyl β}), 6.77 (d, $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1H; Ar-*H*_{6'}), 6.64 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2}), 6.34 (d, $J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1H; *H*_{pyrone 2'}), 6.17 (d, $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1H; *H*_{ethyl}

α), 4.18 (t, $J_{H,H} = 5.0$ Hz, 2H, OCH_2 - $_{11}$ -PEG), 3.97 (t, $J_{H,H} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2 - $_{11'}$ -Dodec), 3.88 (m, 2H; OCH_2CH_2 - $_{12}$ -PEG), 3.72-3.59 (m, 26H; PEG/ OCH_3 - $_{10}$ / OCH_3 - $_{10'}$), 1.81 (m, 2H; OCH_2CH_2 - $_{12'}$ -Dodec), 1.43 (m, 2H; $OCH_2CH_2CH_2$ - $_{13'}$ -Dodec), 1.35-1.26 (m, 16H; $(CH_2)_n$ -Dodec), 0.87 (t, $J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H; CH_2CH_3 - $_{22'}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 180.2$ (C_1), 163.3 (C_3), 162.2 ($C_{3'}$), 151.4 (C_7), 149.7 ($C_{7'}$), 149.5 (C_8), 149.3 ($C_{8'}$), 138.1 (C_β), 128.4 ($C_{4'}$), 123.9 (C_4), 122.6 ($C_{5'}$), 119.5 (C_5), 119.2 (C_α), 115.5 ($C_{2'}$), 113.0 ($C_{6'}$), 112.5 (C_6), 112.4 ($C_{9'}$), 110.2 (C_2), 109.0 (C_9), 72.7 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.8 (C_{PEG}), 70.72 (C_{PEG}), 70.69 (C_{PEG}), 70.5 (C_{PEG}), 69.6 (C_{12}), 69.2 ($C_{11'}$), 68.6 (C_{11}), 61.9 (C_{22}), 56.0 (C_{10}), 55.9 (C_{10}), 32.1 (C_{Dodec}), 29.80 (C_{Dodec}), 29.77 (C_{Dodec}), 29.74 (C_{Dodec}), 29.70 (C_{Dodec}), 29.54 (C_{Dodec}), 29.48 (C_{Dodec}), 29.3 ($C_{12'}$), 26.1 ($C_{13'}$), 22.8 ($C_{21'}$), 14.2 ($C_{22'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ $m/z = 799.4561$ (calculated for $C_{45}H_{67}O_{12}$: 799.4627); $[M+Na]^+$ $m/z = 821.4374$ (calculated for $C_{45}H_{66}NaO_{12}$: 821.4446); $[M+K]^+$ $m/z = 837.4099$ (calculated for $C_{45}H_{66}KO_{12}$: 837.4186).

(E)-2-(2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (57)



$C_{40}H_{50}N_2O_{11}$

$R_f = 0.28$ (DCM/MeOH: 97/3)

M.W.: 734.84 g.mol $^{-1}$

Yield: 83% as an orange oil

To a stirred solution of 17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl 4-methylbenzene sulfonate **53** (110 mg, 0.252 mmol) and (E)-2-(2-(4-butoxy-3-methoxystyryl)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile **50** (145 mg, 0.308 mmol, 1.22 eq.) in acetone (20 mL) at room temperature was added an excess of K_2CO_3 (100 mg, 0.724 mmol, 2.87 eq.) and the mixture was refluxed overnight (CCM, SiO_2 , DCM/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on

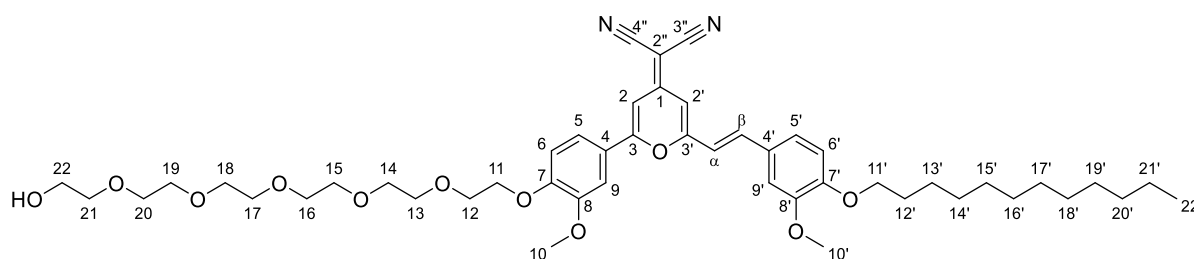
silica gel with MeOH (3%) in DCM afforded the title compound **57** as an orange oil (180 mg, 83%).

IR (ATR, cm^{-1}): 3394, 2915, 2848, 1649, 1614, 1592, 1503. **UV-Vis** (DMSO): 416 nm.

***E* isomer:**

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.50 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.5, 2.0$ Hz, 1H; Ar- H_5), 7.45 (d, $J_{\text{H,H}} = 15.9$ Hz, 1H; $H_{\text{ethyl } \beta}$), 7.29 (d, $J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H; Ar- H_9), 7.09 (m, 2H; Ar- $H_{5'+9'}$), 7.06 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.98 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H; $H_{\text{pyrone } 2}$), 6.90 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.73 (d, $J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H; $H_{\text{pyrone } 2'}$), 6.65 (d, $J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, 1H; $H_{\text{ethyl } \alpha}$), 4.28 (t, $J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-}_{11}\text{-PEG}$), 4.08 (t, $J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-}_{11}'$), 3.94 (m, 8H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}_{12}\text{-PEG/OCH}_3\text{-}_{10}/\text{OCH}_3\text{-}_{10}'$), 3.76-3.58 (m, 20H; PEG), 1.86 (m, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}_{12}'$), 1.51 (m, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}_{13}'$), 0.99 (t, $J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H; $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-}_{14}'$). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 159.9 (C_3), 159.0 ($C_{3'}$), 156.3 (C_1), 152.4 (C_7), 151.3 ($C_{7'}$), 150.1 (C_8), 150.0 ($C_{8'}$), 138.2 (C_β), 127.5 ($C_{4'}$), 123.3 (C_4), 122.8 ($C_{5'}$), 120.4 (C_5), 116.2 (C_α), 115.71 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 115.66 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 113.3 (C_6), 112.7 ($C_{6'}$), 109.8 ($C_{9'}$), 109.5 (C_9), 106.8 ($C_{2'}$), 103.0 (C_2), 72.8 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.74 (C_{PEG}), 70.68 (C_{PEG}), 70.65 (C_{PEG}), 70.4 (C_{PEG}), 69.6 (C_{12}), 68.9 ($C_{11'}$), 68.7 (C_{11}), 61.8 (C_{22}), 58.9 ($C_{2''}$), 56.5 (C_{10} or $C_{10'}$), 56.3 (C_{10} or $C_{10'}$), 31.2 ($C_{12'}$), 19.3 ($C_{13'}$), 14.0 ($C_{14'}$). **ESI-HRMS** $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 735.3465$ (calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{11}$: 735.3487); $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 757.3367$ (calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_{11}$: 757.3307); $[\text{M}+\text{K}]^+ m/z = 773.2994$ (calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{KN}_2\text{O}_{11}$: 773.3046).

(*E*)-2-(2-(4-(dodecyloxy)-3-methoxystyryl)-6-(4-((17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile (58**)**



$\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{11}$

$R_f = 0.32$ (DCM/MeOH: 97/3)

M.W.: 847.06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 76% as an orange oil

To a stirred solution of 17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl 4-methylbenzene sulfonate **53** (70 mg, 0.161 mmol) and (*E*)-2-(2-(4-dodecyloxy-3-methoxystyryl)-6-(4-

hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-ylidene)malononitrile **51** (115 mg, 0.197 mmol, 1.22 eq.) in acetone (20 mL) at room temperature was added an excess of K_2CO_3 (120 mg, 0.868 mmol, 5.41 eq.) and the mixture was refluxed overnight (CCM, SiO_2 , DCM/MeOH 95:5). The reaction mixture was quenched with water (10 mL). The crude product was extracted with DCM and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic phases were washed with water (3x10 mL) and brine (3x10 mL) then dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with MeOH (5%) in DCM afforded the title compound **58** as an orange oil (127 mg, 76%).

IR (ATR, cm^{-1}): 3387, 2911, 2849, 1644, 1614, 1595, 1510. **UV-Vis** (DMSO): 416 nm.

E isomer:

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.50 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H; Ar- H_5), 7.45 (d, $J_{H,H}$ = 15.9 Hz, 1H; $H_{ethyl\ \beta}$), 7.29 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H; Ar- H_9), 7.09 (m, 2H; Ar- $H_{5'+9'}$), 7.06 (d, $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 1H; Ar- H_6), 6.99 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2}$), 6.90 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H; Ar- H_6'), 6.73 (d, $J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1H; $H_{pyrone\ 2'}$), 6.65 (d, $J_{H,H}$ = 16.2 Hz, 1H; $H_{ethyl\ \alpha}$), 4.28 (t, $J_{H,H}$ = 5.1 Hz, 2H, $OCH_{2-11-PEG}$), 4.07 (t, $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2H, $OCH_{2-11'-Dodec}$), 3.92 (m, 8H; $OCH_2CH_{2-12-PEG}/OCH_{3-10}/OCH_{3-10'}$), 3.76-3.59 (m, 20H; PEG), 1.87 (m, 2H; $OCH_2CH_{2-12'-Dodec}$), 1.47 (m, 2H; $OCH_2CH_2CH_{2-13'-Dodec}$), 1.37-1.26 (m, 16H; $(CH_2)_n-Dodec$), 0.88 (t, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3H; $CH_2CH_{3-22'-Dodec}$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 159.9 (C_3), 159.0 ($C_{3'}$), 156.3 (C_1), 152.4 (C_7), 151.3 ($C_{7'}$), 150.1 (C_8), 150.0 ($C_{8'}$), 138.2 (C_β), 127.5 ($C_{4'}$), 123.3 (C_4), 122.8 ($C_{5'}$), 120.4 (C_5), 116.2 (C_α), 115.71 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 115.67 ($C_{3''}$ or $C_{4''}$), 113.3 (C_6), 112.7 ($C_{6'}$), 109.8 ($C_{9'}$), 109.6 (C_9), 105.9 ($C_{2'}$), 103.0 (C_2), 72.7 (C_{PEG}), 71.0 (C_{PEG}), 70.8 (C_{PEG}), 70.72 (C_{PEG}), 70.68 (C_{PEG}), 70.5 (C_{PEG}), 69.6 (C_{12}), 69.3 ($C_{11'}$), 68.8 (C_{11}), 61.9 (C_{22}), 58.9 ($C_{2''}$), 56.5 (C_{10} or $C_{10'}$), 56.3 (C_{10} or $C_{10'}$), 32.1 (C_{Dodec}), 29.79 (C_{Dodec}), 29.77 (C_{Dodec}), 29.72 (C_{Dodec}), 29.68 (C_{Dodec}), 29.51 (C_{Dodec}), 29.48 (C_{Dodec}), 29.2 ($C_{12'}$), 26.1 ($C_{13'}$), 22.8 ($C_{21'}$), 14.3 ($C_{22'}$). **ESI-HRMS** $[M+H]^+$ m/z = 847.4753 (calculated for $C_{48}H_{67}N_2O_{11}$: 847.4739); $[M+Na]^+$ m/z = 869.4535 (calculated for $C_{48}H_{66}N_2NaO_{11}$: 869.4559); $[M+K]^+$ m/z = 885.4258 (calculated for $C_{48}H_{66}KN_2O_{11}$: 885.4298).

III. Steady-state Measurements

III.1. Absorption and Emission Spectra

UV-visible spectra were recorded on a PerkinElmer Lambda 1050 UV-Vis-NIR spectrophotometer using a 1 cm optical path length cell at 25 °C, unless otherwise specified. The steady-state measurements were recorded on a Jobin Yvon Fluorolog-3 spectrofluorometer from Horiba Scientific and the FluorEssence program. The excitation source was a 450 W xenon lamp, and the detector used was R-928 operating at a voltage of 950 V. Excitation and emission slits width were 1 nm. The fluorescence quantum yields were determined using quinine sulphate and tris(bipyridine)ruthenium (II) chloride as the standard ($\Phi = 0.53$ in H_2SO_4 , 0.05 M and $\Phi = 0.028$ in H_2O , respectively) using the equation 1 :

$$\Phi_X = \Phi_S \left(\frac{\text{Grad}_X}{\text{Grad}_S} \right) \left(\frac{\eta_X^2}{\eta_S^2} \right) \quad (\text{Equation 1})$$

where Φ , Grad, and η represent the fluorescence quantum yield, gradient from the plot of integrated fluorescence intensity versus absorbance, and refractive index of the solvent, respectively. The subscripts S and X denote the standard and test, respectively.

III.2. Kinetics and Fatigue resistance

The photoisomerization was carried out on a 1.0 cm path length quartz cell placed on a four-sided cuvette holder (Cuvette Holder with Four Light Ports, CVH100 Thorlabs). Unless otherwise specified, the concentration of the samples was 40 μM . The kinetics of the photoisomerization process were measured by following the absorption spectrum during irradiation by selected LEDs, placed perpendicular to the absorbance measurement. To reach the PSS of the $E \rightarrow Z$ isomerization, the E -stereoisomer was illuminated within the $\pi-\pi^*$ band using an M375L4.1540 mW LED (LED Power Output 1540 mW, 2% power used) with a central wavelength of 375 nm and a bandwidth (FWHM) of 9 nm. For the reverse transformation, $Z \rightarrow E$ isomerization, the compound was excited within the $n-\pi^*$ band using an M300L4.32 mW LED (LED Power Output: 47 mW, full power used) with a central wavelength of 300 nm and a bandwidth (FWHM) of 20 nm. The thermal return process between Z and E isomers was analyzed by measuring the changes of the maximum absorbance wavelength at 25 and 40°C, respectively. Kinetic monitoring of absorbance was performed using an Ocean Optics USB2000 + XR CCD sensor and kinetic constants were determined using “Biokine”

software.

III.3. Photoisomerization quantum yield and Z-isomer

The equipment used and the protocol followed are the same as those described in the previous section. Since the thermal back-switch is very slow in all solvents, it was considered negligible on the time scale of the photokinetic measurements. The absorbed light intensity I_0 during $E \rightarrow Z$ and $Z \rightarrow E$ isomerization at the corresponding irradiation wavelengths and initial concentration C_{E0} of the E-isomer was determined using a Thorlabs PM16-140 - USB Power Meter (Integrating Sphere Sensor, FC Fiber Adapter, Si, 350 - 1100 nm, 500 mW Max).

III.4. Photothermal measurements

In order to characterize the photothermal conversion efficiency η , 200 μL of each solution of Malo compound at different concentrations (5/10/20/40 μM) in DMSO were placed in 96-well plate. The absorption of these samples was previously measured with a microplates SAFAS Xenix XML. The irradiation and photothermal measurement setup were a home-made setup composed of a continuous-wave 470 nm blue diode MDL-F-470 laser (2W) connected to a 400 μm fiber of CNILasers (Full Name) whose power was modulated by a controller. The thermal camera was a Xi400 camera from Optris (IR camera Optris Xi 400 "spot finder" compact : 382 x 288 Pixel / 80Hz, Objective : 18° x 14° objectiv / f = 20 mm). Finally, the protective enclosure was made with components from Thorlabs.

Using this setup, the solutions were irradiated with the 470 nm laser for 400 s with an irradiance of 0.68 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. After extinction of the laser, a return to natural room temperature comes after 800 s. The temperature of the solution is recorded with a digital thermometer with an accuracy of 0.1°C every 0.5 s. The resistance to photothermal fatigue was studied by performing 5 cycles as described above (irradiation then return to room temperature) with an absorption measurement between each cycle.

IV. Liposomes and Langmuir experiments

IV.1. Preparation of loaded liposomes

1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC, 850355P), and 1,2-distearoyl-snglycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000] (ammonium salt) (DSPEmPEG(2000), 880120P) were purchased from Avanti Polar Lipids. DPPC/DSPE-PEG(2000)/MI vesicles were prepared by the lipid film hydration method. Firstly, 20 mL stock

solutions of DPPC (5 mg/mL), DSPE-PEG(2000) (1 mg/mL) and MI (1.72 mM) were prepared in CHCl_3 and stocked at -18°C . Then, 1 mL of DPPC and DSPE-PEG(2000) stock solution were mixed with adequate volume of MI solution to obtain a final molar ratio of DPPC/DSPE-PEG/MI : 95/5/X, with X ranging from 2.5 to 20 % in 10 mL of water. CHCl_3 was evaporated to form a thin lipid film that was then hydrated with 10 mL distilled water heated at 60°C and sonicated for 30 min (30W). All subphases were prepared with pure Milli-Q water (Millipore, resistivity $18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$, surface tension of $72.8 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ at 20°C). Finally, the solution was filtered through polycarbonate membranes with a pore size of $0.450 \mu\text{m}$ in order to remove the titanium particles released from the sonication tip, and stocked at 4°C .

IV.2. Size determination of liposomes

Dynamic Light Scattering (DLS, Malvern 300HSA Zetasizer instrument) measurements were performed at 25°C to determine the mean size of the particles.

IV.3. Photoisomerization of loaded liposomes

The photoisomerization of liposome-encapsulated Keto compounds was performed on 2 mL of stock solution without any concentration modification following the general procedure previously described.

IV.4. Encapsulation efficiency and rate determinations

After 24h at 4°C , the stock solutions were placed at room temperature. Since Keto compounds were poorly soluble in water, the unencapsulated molecules precipitated. $200\mu\text{L}$ of the supernatant of each stock solution was mixed with 1.8 mL of ethanol. The mixture was shaken for 5 min at room temperature and then analyzed by UV-Vis spectroscopy with the equipment and following the protocol previously described. The concentration of encapsulated *E*-isomers was determined using the Lambert-Beer law and the approximation that molar absorption coefficients of the molecule solubilized in 100% ethanol or in an ethanol/water mixture (9/1) were similar. The encapsulation efficiency (EE) and the encapsulation rate (ER) of *E*-isomers entrapped within liposomes was calculated as reported in chapter 4.

IV.5. *II-A* isotherms of Langmuir films

The surface pressure - area (*II-A*) isotherms were determined with a KSV NIMA - Biolin

Scientific, Gothenburg, Sweden. The surface pressure was monitored using a paper Wilhelmy plate. The thermostated Teflon® trough of the effective film area of 765 cm² (58 x 15 x 1 cm) was equipped with two hydrophilic Delrin® barriers (symmetric compression). Before each measurement, the subphase surface was cleaned by sweeping and suction. Then, the lipid or lipid/Keto compounds chloroform solutions were spread with a Hamilton syringe on the subphase water and left for 60 min to allow solvent evaporation and to reach an equilibrium state of the monolayer. All isotherms were recorded upon symmetric compression of the monolayer at a constant barrier speed 10 mm.min⁻¹. In the case of binary mixtures, the surface pressure was plotted against the mean molecular area, obtained by dividing the total surface area by the number of molecules spread on the surface. For each monolayer composition, all the measurements were repeated at least 3 times and the isotherms were recorded at 25 ± 0.1 °C. The standard deviation obtained from compression isotherms was ± 0.5 Å² for the molecular area and ± 0.2 mN.m⁻¹ for the surface pressure. The compression isotherms allowed the determination of the compressibility modulus, was calculated as reported in chapter 4.

IV.6. Photoisomerization of Keto compounds in Langmuir films

Using the previously described material and protocol, a Langmuir monolayer composed of a 9:1 DPPC/E-isomer mixture was initially prepared. The Teflon barriers were stopped when a surface pressure equal to 20 mN.m⁻¹ was obtained. The M375L4.1540 mW LED, (LED Power Output 1540mW, full power used) with a central wavelength of 375 nm and a bandwidth (FWHM) of 9 nm, was placed above the film in order to irradiate the total surface. The evolution of the surface pressure was recorded as a function of time.

V. Computational methodology

V.1. Chapter 2

The GS minima of both isomers of the prepared γ -pyrone analogue of CC **39** was found under the framework of DFT, applying the B3LYP functional.⁴⁵⁶ To compute the absorption spectra of both isomers, time dependent DFT (TD-DFT) was used. Different DFT functionals and basis sets were used to characterize the excitation of the molecule using Gaussian16 software.⁴⁵⁷ As more remarkable, two main behaviors can be shown. CAM-B3LYP strongly blue shifts the absorption maximum as is common for range-separate functionals.⁴⁵⁸ It can be related to an improved representation of charge-transfer states compared to hybrid functionals

that avoid the presence of significant intruder states, whose excitation energy would have been artificially lowered. In contrast, B3LYP better describes the shape of the absorption spectrum but yields in the presence of the intruder states due to an over-stabilization of S_3 and an increase of the charge transfer states.⁴⁵⁶ To provide UV data more accurate to the one found experimentally, the vibrational and dynamical effects were considered around the Franck–Condon region via a Wigner distribution, using the Newton X code to generate 100 structures.⁴⁵⁹ The excited states were computed for each one through single-point calculations under vacuum at the CAM-B3LYP/6-31G* level of theory considering 20 roots, and finally convoluting all the Gaussian functions resulting from all transition energies and oscillator strengths.⁴⁶⁰ Furthermore, this was carried out for the molecule in different solvents, using the optimized structure and the phase space for each solvent, not the vacuum frequencies. The solvent was included using the PCM⁴⁶¹ as implemented in Gaussian16,⁴⁵⁷ using water, ethanol, dimethyl sulfoxide, and chloroform. Fluorescence spectrum in vacuo was obtained from a Wigner distribution, sampling the vibrational space on the excited state minimum generating 100 structures. To compute the emission spectra, the first root which represents the S_0 to S_1 transition was only considered. Coherently with an established protocol,^{251,462–464} TPA cross sections have been simulated as a vertical transition from the ground-state equilibrium geometry only, that is, the Franck–Condon region, and was obtained at the TD-DFT level of theory through a quadratic response approach as implemented in the DALTON package.⁴⁶⁵ The CAM-B3LYP exchange–correlation functional and the Pople 6-311+ +G(d,p) basis set were used, while excitation energies and cross sections have been calculated considering the effect of water solvent modeled at the PCM level.

V.2. Chapter 3

CASPT2//CASSCF approach has been considered to explore the excited states PES landscape and hence characterize the photochemistry of these compounds around the isomerizable pathways.^{466,467}

As a first step the ground state geometry has been optimized for all compounds at DFT level using the B3LYP functional.⁴⁵⁶ Subsequently, those geometries were used to compute the absorption spectrum as vertical excitations using CAM-B3LYP functional in the TD-DFT formalism.⁴⁵⁸ For this kind of systems, this functional feature a proper description as previously reported,⁴⁶⁸ even usually underestimates the π - π^* transition in comparison with n - π^* . The nature of the excited states has also been determined using NTO formalisms.⁴⁶⁹ For the

computation of UV-Vis spectra, a Wigner distribution over the vibrational normal modes was done and 100 geometries were generated. The final spectrum was a convolution of gaussians of the single point computed transition energies using the CAM-B3LYP/6-31G*. On top of the B3LYP optimized geometry wavefunction calculations have also been performed under MS-CASPT2//SA(4)-CASSCF level of theory.⁴⁶⁷ Firstly, CASSCF calculations including 4 averaged states (from S_0 to S_3) were done followed by a multistate 2nd order perturbation theory to the CASSCF wavefunction. As previously reported,⁴⁶⁸ the active space containing 10 electrons in 9 orbitals (10,9) was used for compound **44**, including the n orbital and different π and π^* orbitals. In case of **49** and **52** the use of 8 electrons in 8 orbitals (8,8) was selected consistently with the elimination of the n orbital.

In particular, the S_1 1(n- π^*) and S_2 1(π - π^*) states identified at Franck–Condon were optimized at CASSCF level, reaching the respective minima whose diabatic nature was confirmed by analyzing the respective molecular orbitals. Starting from these structures, relaxed scans along the dihedral angle optimizing both S_1 and S_2 states were performed freezing the dihedral at the desired value and relaxing along all the other coordinates. In addition, the same procedure for the other compounds **49** and **52** was also performed. In case of **49**, the MEP from FC yields directly to a crossing region and not scan was needed for this coordinate.

On the optimized CASSCF structures, single point multi-state CASPT2 (MS-CASPT2) were performed to include the necessary dynamic electron correlation. For those calculations, an imaginary shift of 0.2 eV without IPEA was applied to avoid the influence of intruder states.

For all calculations, the 6-31G* basis set was used.⁴⁶⁰ CASSCF and CASPT2 calculations have been performed using the OpenMolcas suite of programs,^{470,471} while DFT and TD-DFT have been obtained employing the Gaussian16 software.⁴⁵⁷

V.3. Chapter 4

For the three families of cyclocurcumin derivatives the force field for both isomers has been parameterized using the GAFF strategy.⁴⁷² The chosen model system is composed of a lipid bilayer involving 318 fully hydrated DPPC lipids described by the *lipid14* force field⁴⁷³ and the corresponding molecule in each case. Periodic boundary conditions were applied consistently. The temperature and pressure were kept constant at 300 K and 1 atm employing Langevin thermostat and Langevin barostat algorithm, respectively. The hydrogen mass repartition (HMR)⁴⁷⁴ scheme was used; thus, the equations of motion were integrated with a time step of 4 fs.

The free energy landscape for the penetration of cyclocurcumin derivatives inside the lipid bilayer was explored using the recently developed metadynamics-extended adaptive biasing force (meta-eABF) algorithm.^{447,448} As a collective variable ζ we chose the projection of the distance between the center of masses of the cyclocurcumin derivative and the membrane onto the z -direction of the cartesian space, i.e. the normal to the membrane bilayer, was used in all cases. The permeation pathway was sampled from $0 < \zeta < 50$ Å and starting with the Z/E -isomers positioned randomly in the water phase. The pathway was discretized in bins of 0.5 Å wide, where samples of the local force were accumulated along z . The potential of mean force was evaluated through integration of the average force, with an asymptotically unbiased estimator of the free energy. The sampling time amounts to 660 ns and was repeated in two replicas achieving a proper representation of the studied phenomena. Classical equilibrium MD simulations were also performed with the chromophores placed in the water bulk and following the same protocol as previously detailed. All the calculations have been performed using the NAMD code^{475,476} and analyzed using VMD⁴⁷⁷ and Colvar.⁴⁷⁸

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Leistner, A.-L.; Pianowski, Z. L. Smart Photochromic Materials Triggered with Visible Light. *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, 2022 (19), e202101271.
- (2) Bouas-Laurent, H.; Dürr, H. Organic Photochromism (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* **2001**, 73 (4), 639–665.
- (3) Volarić, J.; Szymanski, W.; Simeth, N. A.; Feringa, B. L. Molecular Photoswitches in Aqueous Environments. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50 (22), 12377–12449.
- (4) Kathan, M.; Hecht, S. Photoswitchable Molecules as Key Ingredients to Drive Systems Away from the Global Thermodynamic Minimum. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (18), 5536–5550.
- (5) Sailer, A.; Ermer, F.; Kraus, Y.; Bingham, R.; Lutter, F. H.; Ahlfeld, J.; Thorn-Seshold, O. Potent Hemithioindigo-Based Antimitotics Photocontrol the Microtubule Cytoskeleton in Cellulo. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 125–134.
- (6) Podshibyakin, V. A.; Shepelenko, E. N.; Yu. Karlutova, O.; Kuzmina, L. G.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. An Efficient Approach to Diarylethene-Amino Acid Photochromic Fluorescent Hybrids. *Journal of Molecular Structure* **2021**, 1243, 130758.
- (7) Lachmann, D.; Lahmy, R.; König, B. Fulgimides as Light-Activated Tools in Biological Investigations: Fulgimides as Light-Activated Tools in Biological Investigations. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (31–32), 5018–5024.
- (8) Han, W.-G.; Lovell, T.; Liu, T.; Noodleman, L. Density Functional Studies of the Ground- and Excited-State Potential-Energy Curves of Stilbene Cis-Trans Isomerization. *Chemphyschem* **2002**, 3 (2), 167–178.
- (9) Waldeck, D. H. Photoisomerization Dynamics of Stilbenes. *Chem. Rev.* **1991**, 91 (3), 415–436.
- (10) Drake, H. F.; Day, G. S.; Xiao, Z.; Zhou, H.-C.; Ryder, M. R. Light-Induced Switchable Adsorption in Azobenzene- and Stilbene-Based Porous Materials. *TRECHEM* **2022**, 4 (1), 32–47.
- (11) Szymański, W.; Beierle, J. M.; Kistemaker, H. A. V.; Velema, W. A.; Feringa, B. L. Reversible Photocontrol of Biological Systems by the Incorporation of Molecular Photoswitches. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (8), 6114–6178.
- (12) Syamala, M. S.; Devanathan, S.; Ramamurthy, V. Modification of the Photochemical Behaviour of Organic Molecules by Cyclodextrin: Geometric Isomerization of Stilbenes and Alkyl Cinnamates. *Journal of Photochemistry* **1986**, 34 (2), 219–229.
- (13) Rodier, J. M.; Myers, A. B. Cis-Stilbene Photochemistry: Solvent Dependence of the Initial Dynamics and Quantum Yields. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (23), 10791–10795.
- (14) Zhao, X.; Luo, J.; Yang, S.; Han, K. New Insight into the Photoprotection Mechanism of Plant Sunscreens: Adiabatic Relaxation Competing with Nonadiabatic Relaxation in the Cis → Trans Photoisomerization of Methyl Sinapate. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, 10 (15), 4197–4202.
- (15) Mlakić, M.; Mandić, L.; Basarić, N.; Mihaljević, B.; Pavošević, F.; Škorić, I. Substituents Affect the Mechanism of Photochemical E-Z Isomerization of Diarylethene Triazoles via Adiabatic Singlet Excited State Pathway or via Triplet Excited State. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, 422, 113567.
- (16) Peddie, V.; Abell, A. D. Photocontrol of Peptide Secondary Structure through Non-Azobenzene Photoswitches. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2019**, 40, 1–20.

- (17) Lin, S.; Sun, H.; Qiao, J.; Ding, X.; Guo, J. Phototuning Energy Transfer in Self-Organized Luminescent Helical Superstructures for Photonic Applications. *Adv. Optical Mater.* **2020**, *8* (11), 2000107.
- (18) Young, J. D.; Honick, C. R.; Zhou, J.; Pitts, C. R.; Ghorbani, F.; Peters, G. M.; Lectka, T.; Tovar, J. D.; Bragg, A. E. Energy- and Conformer-Dependent Excited-State Relaxation of an *E / Z* Photoswitchable Thienyl-Ethene. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (26), 14440–14452.
- (19) Villarón, D.; Wezenberg, S. J. Stiff-Stilbene Photoswitches: From Fundamental Studies to Emergent Applications. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (32), 13192–13202.
- (20) Lechner, R.; Kümmel, S.; König, B. Visible Light Flavin Photo-Oxidation of Methylbenzenes, Styrenes and Phenylacetic Acids. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9* (10), 1367–1377.
- (21) O'Hagan, M. P.; Haldar, S.; Duchi, M.; Oliver, T. A. A.; Mulholland, A. J.; Morales, J. C.; Galan, M. C. A Photoresponsive Stiff-Stilbene Ligand Fuels the Reversible Unfolding of G-Quadruplex DNA. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (13), 4334–4338.
- (22) Todd, D. C.; Fleming, G. R. *Cis*-stilbene Isomerization: Temperature Dependence and the Role of Mechanical Friction. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (1), 269–279.
- (23) Fuß, W.; Kosmidis, C.; Schmid, W. E.; Trushin, S. A. The Photochemical *Cis*–*Trans* Isomerization of Free Stilbene Molecules Follows a Hula-Twist Pathway. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (32), 4178–4182.
- (24) Wu, Y.-H.; Huang, K.; Chen, S.-F.; Chen, Y.-Z.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. Stiff-Stilbene Derivatives as New Bright Fluorophores with Aggregation-Induced Emission. *Sci. China Chem.* **2019**, *62* (9), 1194–1197.
- (25) Liu, G.; Leng, J.; Zhou, Q.; Deng, Z.; Shi, L.; Fan, C.; Xu, X.; Song, M.-P. Fluorescence Photoswitch of Stiff-Stilbene Derivatives for Anti-Counterfeiting. *Dyes and Pigments* **2022**, *203*, 110361.
- (26) Wang, Y.; Tian, Y.; Chen, Y.-Z.; Niu, L.-Y.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H.; Yang, Q.-Z.; Boulatov, R. A Light-Driven Molecular Machine Based on Stiff Stilbene. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (57), 7991–7994.
- (27) de Jong, J.; Feringa, B. L.; Wezenberg, S. J. Light-Modulated Self-Blockage of a Urea Binding Site in a Stiff-Stilbene Based Anion Receptor. *ChemPhysChem* **2019**, *20* (24), 3306–3310.
- (28) Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L. Photocontrol of Anion Binding Affinity to a Bis-Urea Receptor Derived from Stiff-Stilbene. *Org. Lett.* **2017**, *19* (2), 324–327.
- (29) Koumura, N.; Zijlstra, R. W.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. Light-Driven Monodirectional Molecular Rotor. *Nature* **1999**, *401* (6749), 152–155.
- (30) Lubbe, A. S.; Böhmer, C.; Tosi, F.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. Molecular Motors in Aqueous Environment. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 11008–11018.
- (31) Bauer, J.; Hou, L.; Kistemaker, J. C. M.; Feringa, B. L. Tuning the Rotation Rate of Light-Driven Molecular Motors. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (10), 4446–4455.
- (32) Li, Y.; Tse, E. C. M.; Barile, C. J.; Gewirth, A. A.; Zimmerman, S. C. Photoresponsive Molecular Switch for Regulating Transmembrane Proton-Transfer Kinetics. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (44), 14059–14062.
- (33) Costil, R.; Crespi, S.; Pfeifer, L.; Feringa, B. L. Modulation of a Supramolecular Figure-of-Eight Strip Based on a Photoswitchable Stiff-Stilbene. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (35), 7783–7787.
- (34) Kean, Z. S.; Akbulatov, S.; Tian, Y.; Widenhofer, R. A.; Boulatov, R.; Craig, S. L. Photomechanical Actuation of Ligand Geometry in Enantioselective Catalysis.

- Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (52), 14508–14511.
- (35) Shimasaki, T.; Kato, S.-I.; Ideta, K.; Goto, K.; Shinmyozu, T. Synthesis and Structural and Photoswitchable Properties of Novel Chiral Host Molecules: Axis Chiral 2,2'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthyl-Appended Stiff-Stilbene. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 1073–1087.
- (36) Olsson, S.; Schäfer, C.; Blom, M.; Gogoll, A. Exciton-Coupled Circular Dichroism Characterization of Monotopically Binding Guests in Host–Guest Complexes with a Bis(Zinc Porphyrin) Tweezer. *ChemPlusChem* **2018**, *83* (12), 1169–1178.
- (37) Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L. Supramolecularly Directed Rotary Motion in a Photoresponsive Receptor. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 1984.
- (38) Ariga, K.; Ishii, M.; Mori, T. 2D Nanoarchitectonics: Soft Interfacial Media as Playgrounds for Microobjects, Molecular Machines, and Living Cells. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (29), 6461–6472.
- (39) Ayala Orozco, C.; Liu, D.; Li, Y.; Alemany, L. B.; Pal, R.; Krishnan, S.; Tour, J. M. Visible-Light-Activated Molecular Nanomachines Kill Pancreatic Cancer Cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (1), 410–417.
- (40) García-López, V.; Chen, F.; Nilewski, L. G.; Duret, G.; Aliyan, A.; Kolomeisky, A. B.; Robinson, J. T.; Wang, G.; Pal, R.; Tour, J. M. Molecular Machines Open Cell Membranes. *Nature* **2017**, *548* (7669), 567–572.
- (41) Wang, W.-Z.; Huang, L.-B.; Zheng, S.-P.; Moulin, E.; Gavat, O.; Barboiu, M.; Giuseppone, N. Light-Driven Molecular Motors Boost the Selective Transport of Alkali Metal Ions through Phospholipid Bilayers. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (38), 15653–15660.
- (42) Koumura, N.; Geertsema, E. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. Light-Driven Molecular Rotor: Unidirectional Rotation Controlled by a Single Stereogenic Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (48), 12005–12006.
- (43) Kinbara, K.; Aida, T. Toward Intelligent Molecular Machines: Directed Motions of Biological and Artificial Molecules and Assemblies. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1377–1400.
- (44) Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Dehez, F.; Zerbetto, F. Unidirectional Rotation in a Mechanically Interlocked Molecular Rotor. *Nature* **2003**, *424* (6945), 174–179.
- (45) Kistemaker, J. C. M.; Štacko, P.; Visser, J.; Feringa, B. L. Unidirectional Rotary Motion in Achiral Molecular Motors. *Nat Chem* **2015**, *7* (11), 890–896.
- (46) Bandara, H. M. D.; Burdette, S. C. Photoisomerization in Different Classes of Azobenzene. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (5), 1809–1825.
- (47) Crespi, S.; Simeth, N. A.; König, B. Heteroaryl Azo Dyes as Molecular Photoswitches. *Nat Rev Chem* **2019**, *3* (3), 133–146.
- (48) Simeth, N. A.; Crespi, S. (Hetero)Aryl Azoswitches and Their Application. In *Photochemistry*; 2020; pp 344–375.
- (49) Kurita, N.; Ikegami, T.; Ishikawa, Y. Ab Initio Study of the Minimum-Energy Structure of Trans-Azobenzene. *Chemical Physics Letters* **2002**, *360* (3–4), 349–354.
- (50) Hamon, F.; Djedaini-Pilard, F.; Barbot, F.; Len, C. Azobenzenes—Synthesis and Carbohydrate Applications. *Tetrahedron* **2009**, *65* (49), 10105–10123.
- (51) Cazorla, C.; Casimiro, L.; Arif, T.; Deo, C.; Goual, N.; Retailleau, P.; Métivier, R.; Xie, J.; Voituriez, A.; Marinetti, A.; Bogliotti, N. Synthesis and Properties of Photoswitchable Diphosphines and Gold(I) Complexes Derived from Azobenzenes. *Dalton Transactions* **2021**, *50* (21), 7284–7292.
- (52) Garcia-Amorós, J.; Nonell, S.; Velasco, D. Photo-Driven Optical Oscillators in the KHz Range Based on Push–Pull Hydroxyazopyridines. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (13), 4022–4024.

- (53) Garcia-Amorós, J.; Nonell, S.; Velasco, D. Light-Controlled Real Time Information Transmitting Systems Based on Nanosecond Thermally-Isomerising Amino-Azopyridinium Salts. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (28), 3421–3423.
- (54) Otsuki, J.; Harada, K.; Araki, K. Supramolecular Electro- and Proto-Photoswitch. *Chem. Lett.* **1999**, 28 (3), 269–270.
- (55) Venkataramani, S.; Jana, U.; Dommaschk, M.; Sönnichsen, F. D.; Tucek, F.; Herges, R. Magnetic Bistability of Molecules in Homogeneous Solution at Room Temperature. *Science* **2011**, 331 (6016), 445–448.
- (56) Simeth, N. A.; Crespi, S.; Fagnoni, M.; König, B. Tuning the Thermal Isomerization of Phenylazoindole Photoswitches from Days to Nanoseconds. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (8), 2940–2946.
- (57) Simeth, N. A.; Bellisario, A.; Crespi, S.; Fagnoni, M.; König, B. Substituent Effects on 3-Arylazoindole Photoswitches. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (11), 6565–6575.
- (58) Crespi, S.; Simeth, N. A.; Bellisario, A.; Fagnoni, M.; König, B. Unraveling the Thermal Isomerization Mechanisms of Heteroaryl Azoswitches: Phenylazoindoles as Case Study. *J. Phys. Chem. A* **2019**, 123 (9), 1814–1823.
- (59) Jacob, N.; Guillemard, L.; Wencel-Delord, J. Highly Efficient Synthesis of Hindered 3-Azoindoles via Metal-Free C–H Functionalization of Indoles. *Synthesis* **2020**, 52 (4), 574–580.
- (60) Travieso-Puente, R.; Budzak, S.; Chen, J.; Stacko, P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Jacquemin, D.; Otten, E. Arylazoindazole Photoswitches: Facile Synthesis and Functionalization via SNAr Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (9), 3328–3331.
- (61) Calbo, J.; Weston, C. E.; White, A. J. P.; Rzepa, H. S.; Contreras-García, J.; Fuchter, M. J. Tuning Azoheteroarene Photoswitch Performance through Heteroaryl Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (3), 1261–1274.
- (62) Schehr, M.; Ianes, C.; Weisner, J.; Heintze, L.; Müller, M. P.; Pichlo, C.; Charl, J.; Brunstein, E.; Ewert, J.; Lehr, M.; Baumann, U.; Rauh, D.; Knippschild, U.; Peifer, C.; Herges, R. 2-Azo-, 2-Diazocine-Thiazols and 2-Azo-Imidazoles as Photoswitchable Kinase Inhibitors: Limitations and Pitfalls of the Photoswitchable Inhibitor Approach. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, 18 (6), 1398–1407.
- (63) Wendler, T.; Schütt, C.; Näther, C.; Herges, R. Photoswitchable Azoheterocycles via Coupling of Lithiated Imidazoles with Benzenediazonium Salts. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (7), 3284–3287.
- (64) Kumar, P.; Srivastava, A.; Sah, C.; Devi, S.; Venkataramani, S. Arylazo-3,5-Dimethylisoxazoles: Azoheteroarene Photoswitches Exhibiting High Z-Isomer Stability, Solid-State Photochromism, and Reversible Light-Induced Phase Transition. *Chemistry – A European Journal* **2019**, 25 (51), 11924–11932.
- (65) Aleotti, F.; Nenov, A.; Salvigni, L.; Bonfanti, M.; El-Tahawy, M. M.; Giunchi, A.; Gentile, M.; Spallacci, C.; Ventimiglia, A.; Cirillo, G.; Montali, L.; Scurti, S.; Garavelli, M.; Conti, I. Spectral Tuning and Photoisomerization Efficiency in Push-Pull Azobenzenes: Designing Principles. *J Phys Chem A* **2020**, 124 (46), 9513–9523.
- (66) Lameijer, L. N.; Budzak, S.; Simeth, N. A.; Hansen, M. J.; Feringa, B. L.; Jacquemin, D.; Szymanski, W. General Principles for the Design of Visible-Light-Responsive Photoswitches: Tetra-Ortho-Chloro-Azobenzenes. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, 59 (48), 21663–21670.
- (67) Konrad, D. B.; Savasci, G.; Allmendinger, L.; Trauner, D.; Ochsenfeld, C.; Ali, A. M. Computational Design and Synthesis of a Deeply Red-Shifted and Bistable Azobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (14), 6538–6547.
- (68) Samanta, S.; Beharry, A. A.; Sadovski, O.; McCormick, T. M.; Babalhavaeji, A.; Tropepe, V.; Woolley, G. A. Photoswitching Azo Compounds in Vivo with Red Light. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (26), 9777–9784.
- (69) Martínez-López, D.; Babalhavaeji, A.; Sampedro, D.; Woolley, G. A. Synthesis and Characterization of Bis(4-Amino-2-Bromo-6-Methoxy)Azobenzene Derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 3000–3008.
- (70) Knie, C.; Utecht, M.; Zhao, F.; Kulla, H.; Kovalenko, S.; Brouwer, A. M.; Saalfrank, P.; Hecht, S.; Bléger, D. Ortho-Fluoroazobenzenes: Visible Light Switches with Very Long-Lived Z Isomers. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20* (50), 16492–16501.
- (71) Samanta, S.; McCormick, T. M.; Schmidt, S. K.; Seferos, D. S.; Woolley, G. A. Robust Visible Light Photoswitching with Ortho-Thiol Substituted Azobenzenes. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (87), 10314–10316.
- (72) Ushakov, E. N.; Martyanov, T. P.; Vedernikov, A. I.; Efremova, A. A.; Moiseeva, A. A.; Kuz'mina, L. G.; Dmitrieva, S. N.; Howard, J. A. K.; Gromov, S. P. Highly Stable Supramolecular Donor–Acceptor Complexes Involving a Bis(18-Crown-6)Azobenzene as Weak Donor: Structure–Property Relationships. *ACS Omega* **2020**, *5* (40), 25993–26004.
- (73) Lentès, P.; Stadler, E.; Röhricht, F.; Brahms, A.; Gröbner, J.; Sönnichsen, F. D.; Gescheidt, G.; Herges, R. Nitrogen Bridged Diazocines: Photochromes Switching within the Near-Infrared Region with High Quantum Yields in Organic Solvents and in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (34), 13592–13600.
- (74) Dong, M.; Babalhavaeji, A.; Samanta, S.; Beharry, A. A.; Woolley, G. A. Red-Shifting Azobenzene Photoswitches for in Vivo Use. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (10), 2662–2670.
- (75) Curtin, D. Y.; Grubbs, E. J.; McCarty, C. G. Uncatalyzed Syn-Anti Isomerization of Imines, Oxime Ethers, and Haloimines. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (12), 2775–2786.
- (76) Crecca, C. R.; Roitberg, A. E. Theoretical Study of the Isomerization Mechanism of Azobenzene and Disubstituted Azobenzene Derivatives. *J Phys Chem A* **2006**, *110* (26), 8188–8203.
- (77) Magee, J. L.; Shand, W.; Eyring, H. Non-Adiabatic Reactions. Rotation about the Double Bond*. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (3), 677–688.
- (78) Rau, H.; Lueddecke, E. On the Rotation-Inversion Controversy on Photoisomerization of Azobenzenes. Experimental Proof of Inversion. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (6), 1616–1620.
- (79) Moormann, W.; Langbehn, D.; Herges, R. Solvent-Free Synthesis of Diazocine. *Synthesis* **2017**, *49* (15), 3471–3475.
- (80) Moormann, W.; Langbehn, D.; Herges, R. Synthesis of Functionalized Diazocines for Application as Building Blocks in Photo- and Mechanoresponsive Materials. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15* (1), 727–732.
- (81) Siewertsen, R.; Neumann, H.; Buchheim-Stehn, B.; Herges, R.; Näther, C.; Renth, F.; Temps, F. Highly Efficient Reversible Z–E Photoisomerization of a Bridged Azobenzene with Visible Light through Resolved S₁(Nπ*) Absorption Bands. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (43), 15594–15595.
- (82) Siewertsen, R.; Schönborn, J. B.; Hartke, B.; Renth, F.; Temps, F. Superior Z → E and E → Z Photoswitching Dynamics of Dihydrodibenzodiazocine, a Bridged Azobenzene, by S₁(Nπ*) Excitation at λ = 387 and 490 Nm. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *13* (3), 1054–1063.
- (83) Deo, C.; Bogliotti, N.; Métivier, R.; Retailleau, P.; Xie, J. A Visible-Light-Triggered Conformational Diastereomer Photoswitch in a Bridged Azobenzene. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (27), 9092–9096.
- (84) Schehr, M.; Hugenbusch, D.; Moje, T.; Näther, C.; Herges, R. Synthesis of Mono-Functionalized S-Diazocines via Intramolecular Baeyer–Mills Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14* (1), 2799–2804.
- (85) Nobre, D. C.; Cunha, C.; Porciello, A.; Valentini, F.; Marrocchi, A.; Vaccaro, L.; Galvão,

- A. M.; de Melo, J. S. S. Photoresponsive N,N'-Disubstituted Indigo Derivatives. *Dyes and Pigments* **2020**, *176*, 108197.
- (86) Koepe, B.; Römpf, F. Reversible Spatial Control in Aqueous Media by Visible Light: A Thioindigo Photoswitch That Is Soluble and Operates Efficiently in Water. *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24* (54), 14382–14386.
- (87) Giuliano, C.; Hess, L.; Margerum, J. Cis-Trans Isomerization and Pulsed Laser Studies of Substituted Indigo Dyes. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (3), 587–594.
- (88) Koepe, B.; Schröder, V. R. F. Effects of Polar Substituents and Media on the Performance of N,N'-Di-Tert-Butoxycarbonyl-Indigos as Photoswitches. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (8), 613–618.
- (89) Farka, D.; Scharber, M.; Głowacki, E. D.; Sariciftci, N. S. Reversible Photochemical Isomerization of N,N'-Di(t-Butoxycarbonyl)Indigos. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (15), 3563–3568.
- (90) Pinheiro, D.; Galvão, A. M.; Pineiro, M.; de Melo, J. S. S. Red-Purple Photochromic Indigos from Green Chemistry: Mono-TBOC or Di-TBOC N-Substituted Indigos Displaying Excited State Proton Transfer or Photoisomerization. *J. Phys. Chem. B* **2021**, *125* (16), 4108–4119.
- (91) Huang, C.-Y.; Bonasera, A.; Hristov, L.; Garmshausen, Y.; Schmidt, B. M.; Jacquemin, D.; Hecht, S. N,N'-Disubstituted Indigos as Readily Available Red-Light Photoswitches with Tunable Thermal Half-Lives. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (42), 15205–15211.
- (92) Huber, L. A.; Mayer, P.; Dube, H. Photoisomerization of Mono-Arylated Indigo and Water-Induced Acceleration of Thermal Cis-to-Trans Isomerization. *ChemPhotoChem* **2018**, *2* (6), 458–464.
- (93) Pina, J.; Sarmiento, D.; Accoto, M.; Gentili, P. L.; Vaccaro, L.; Galvão, A.; Seixas de Melo, J. S. Excited-State Proton Transfer in Indigo. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121* (10), 2308–2318.
- (94) Yamazaki, S.; Sobolewski, A. L.; Domcke, W. Molecular Mechanisms of the Photostability of Indigo. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (4), 1618–1628.
- (95) Iwakura, I.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. Kinetic Isotope Effect on the Proton-Transfer in Indigo Carmine. *Chemical Physics Letters* **2010**, *484* (4), 354–357.
- (96) Petermayer, C.; Dube, H. Indigoid Photoswitches: Visible Light Responsive Molecular Tools. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (5), 1153–1163.
- (97) Kitzig, S.; Thilemann, M.; Cordes, T.; Rück-Braun, K. Light-Switchable Peptides with a Hemithioindigo Unit: Peptide Design, Photochromism, and Optical Spectroscopy. *ChemPhysChem* **2016**, *17* (9), 1252–1263.
- (98) Sühnel, J.; Gustav, K. Spektroskopie Und Photochemie Indigoider Verbindungen. V. Quantenchemische Berechnungen Zum Unterschiedlichen UV/S-Spektralverhalten Der Trans- Und Cis-Isomeren Thioindigoider Verbindungen. *Journal für Praktische Chemie* **1978**, *320* (6), 917–921.
- (99) Petermayer, C.; Thumser, S.; Kink, F.; Mayer, P.; Dube, H. Hemiindigo: Highly Bistable Photoswitching at the Biooptical Window. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (42), 15060–15067.
- (100) Maerz, B.; Wiedbrauk, S.; Oesterling, S.; Samoylova, E.; Nenov, A.; Mayer, P.; de Vivie-Riedle, R.; Zinth, W.; Dube, H. Making Fast Photoswitches Faster—Using Hammett Analysis to Understand the Limit of Donor–Acceptor Approaches for Faster Hemithioindigo Photoswitches. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20* (43), 13984–13992.
- (101) Wiedbrauk, S.; Dube, H. Hemithioindigo—an Emerging Photoswitch. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (29), 4266–4274.
- (102) Wiedbrauk, S.; Maerz, B.; Samoylova, E.; Reiner, A.; Trommer, F.; Mayer, P.; Zinth, W.;

- Dube, H. Twisted Hemithioindigo Photoswitches: Solvent Polarity Determines the Type of Light-Induced Rotations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (37), 12219–12227.
- (103) Steinle, W.; Rück-Braun, K. Synthesis and Characterization of Novel Bifunctional Hemithioindigo Chromophores. *Org. Lett.* **2003**, *5* (2), 141–144.
- (104) Zwergel, C.; Gaascht, F.; Valente, S.; Diederich, M.; Bagrel, D.; Kirsch, G. Aurones: Interesting Natural and Synthetic Compounds with Emerging Biological Potential. *Natural Product Communications* **2012**, *7* (3), 1934578X1200700322.
- (105) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. Aurones: Synthesis and Properties. *Chem Heterocycl Comp* **2019**, *55* (4), 285–299.
- (106) Rambabu, D.; Srinivas, S.; Manjulatha, K.; Basavoju, S.; Rao, M. V. B.; Pal, M. Synthesis and Structural Characterization of 2-Benzylidenebenzofuran-3-(2H)-Ones. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **2013**, *577* (1), 83–94.
- (107) Smokal, V.; Kharchenko, O.; Karabets, Y.; Iukhymenko, N.; Kysil, A.; Krupka, O.; Kolendo, A. Photochemical Activities of Polymers with Aurone Fragment. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **2018**, *672* (1), 11–17.
- (108) Xue, Y.; Dou, Y.; An, L.; Zheng, Y.; Zhang, L.; Liu, Y. Electronic Structure and Spectral Properties of Aurones as Visible Range Fluorescent Probes: A DFT/TDDFT Study. *RSC Adv.* **2016**, *6* (9), 7002–7010.
- (109) Muñoz-Becerra, K.; Villegas-Escobar, N.; Zúñiga-Loyola, C.; Cortés-Arriagada, D.; Toro-Labbé, A. Substituent Effects on the Photophysical Properties of Amino-Aurone-Derivatives. *Molecular Physics* **2019**, *117* (9–12), 1451–1458.
- (110) Shanker, N.; Dilek, O.; Mukherjee, K.; McGee, D. W.; Bane, S. L. Aurones: Small Molecule Visible Range Fluorescent Probes Suitable for Biomacromolecules. *J Fluoresc* **2011**, *21* (6), 2173.
- (111) Li, M.; Yang, S.; Liang, W.; Zhang, X.; Qu, D. A Novel Multiphotochromic System with Orthogonal Light Excitations. *Dyes and Pigments* **2019**, *166*, 239–244.
- (112) Su, X.; Aprahamian, I. Hydrazone-Based Switches, Metallo-Assemblies and Sensors. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (6), 1963–1981.
- (113) Tatum, L. A.; Su, X.; Aprahamian, I. Simple Hydrazone Building Blocks for Complicated Functional Materials. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 2141–2149.
- (114) Aprahamian, I. Hydrazone Switches and Things in Between. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (50), 6674–6684.
- (115) Landge, S. M.; Aprahamian, I. A PH Activated Configurational Rotary Switch: Controlling the E/Z Isomerization in Hydrazones. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (51), 18269–18271.
- (116) Landge, S. M.; Tkatchouk, E.; Benítez, D.; Lanfranchi, D. A.; Elhabiri, M.; Goddard, W. A.; Aprahamian, I. Isomerization Mechanism in Hydrazone-Based Rotary Switches: Lateral Shift, Rotation, or Tautomerization? *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (25), 9812–9823.
- (117) Su, X.; Aprahamian, I. Switching Around Two Axles: Controlling the Configuration and Conformation of a Hydrazone-Based Switch. *Org. Lett.* **2011**, *13* (1), 30–33.
- (118) Su, X.; Voskian, S.; Hughes, R. P.; Aprahamian, I. Manipulating Liquid-Crystal Properties Using a PH Activated Hydrazone Switch. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (41), 10734–10739.
- (119) Moran, M. J.; Magrini, M.; Walba, D. M.; Aprahamian, I. Driving a Liquid Crystal Phase Transition Using a Photochromic Hydrazone. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (42), 13623–13627.
- (120) Croteau, M. L.; Su, X.; Wilcox, D. E.; Aprahamian, I. Metal Coordination and Isomerization of a Hydrazone Switch. *ChemPlusChem* **2014**, *79* (8), 1214–1224.
- (121) Su, X.; Aprahamian, I. Zinc(II)-Regulation of Hydrazone Switch Isomerization Kinetics.

- Org. Lett.* **2013**, *15* (23), 5952–5955.
- (122) Foy, J. T.; Ray, D.; Aprahamian, I. Regulating Signal Enhancement with Coordination-Coupled Deprotonation of a Hydrazone Switch. *Chem. Sci.* **2014**, *6* (1), 209–213.
- (123) Harris, J. D.; Moran, M. J.; Aprahamian, I. New Molecular Switch Architectures. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115* (38), 9414–9422.
- (124) Shao, B.; Aprahamian, I. PH-Induced Fluorescence and Thermal Relaxation Rate Modulation in a Hydrazone Photoswitch. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (6), 361–364.
- (125) Pramanik, S.; Aprahamian, I. Hydrazone Switch-Based Negative Feedback Loop. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (46), 15142–15145.
- (126) Shao, B.; Stankewitz, N.; Morris, J. A.; Liptak, M. D.; Aprahamian, I. White-Light Emission from a Structurally Simple Hydrazone. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (64), 9551–9554.
- (127) Tatum, L. A.; Foy, J. T.; Aprahamian, I. Waste Management of Chemically Activated Switches: Using a Photoacid To Eliminate Accumulation of Side Products. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (50), 17438–17441.
- (128) Cvrtila, I.; Fanlo-Virgós, H.; Schaeffer, G.; Monreal Santiago, G.; Otto, S. Redox Control over Acyl Hydrazone Photoswitches. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (36), 12459–12465.
- (129) Shao, B.; Baroncini, M.; Qian, H.; Bussotti, L.; Di Donato, M.; Credi, A.; Aprahamian, I. Solution and Solid-State Emission Toggling of a Photochromic Hydrazone. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (39), 12323–12327.
- (130) Chaur, M. N.; Collado, D.; Lehn, J.-M. Configurational and Constitutional Information Storage: Multiple Dynamics in Systems Based on Pyridyl and Acyl Hydrazones. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (1), 248–258.
- (131) Courtot, P.; Pichon, R.; Le Saint, J. Photochromisme par isomérisation syn-anti de phénylhydrazones-2- de tricétones-1,2,3 et de dicétones-1,2 substituées. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17* (15), 1181–1184.
- (132) Qian, H.; Pramanik, S.; Aprahamian, I. Photochromic Hydrazone Switches with Extremely Long Thermal Half-Lives. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (27), 9140–9143.
- (133) Shao, B.; Qian, H.; Li, Q.; Aprahamian, I. Structure Property Analysis of the Solution and Solid-State Properties of Bistable Photochromic Hydrazones. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (20), 8364–8371.
- (134) Mravec, B.; Filo, J.; Csicsai, K.; Garaj, V.; Kemka, M.; Marini, A.; Mantero, M.; Bianco, A.; Cigán, M. Photoswitching Hydrazones Based on Benzoylpyridine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (44), 24749–24757.
- (135) Guo, X.; Mao, T.; Wang, Z.; Cheng, P.; Chen, Y.; Ma, S.; Zhang, Z. Fabrication of Photoresponsive Crystalline Artificial Muscles Based on PEGylated Covalent Organic Framework Membranes. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6* (5), 787–794.
- (136) Irie, M. Diarylethenes for Memories and Switches. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (5), 1685–1716.
- (137) Kortekaas, L.; Browne, W. R. The Evolution of Spiropyran: Fundamentals and Progress of an Extraordinarily Versatile Photochrome. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48* (12), 3406–3424.
- (138) Irie, M.; Fukaminato, T.; Matsuda, K.; Kobatake, S. Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (24), 12174–12277.
- (139) Irie, M. Diarylethenes with Heterocyclic Aryl Groups. In *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*; Crano, J. C., Guglielmetti, R. J., Eds.; Topics in Applied Chemistry; Springer US, 2002; pp 207–222.
- (140) Li, X.; Pu, S.; Li, H.; Liu, G. Photochromism of Novel Isomeric Diarylethenes with Benzofuran and Pyridine Moieties. *Dyes and Pigments* **2014**, *105*, 47–56.
- (141) Liu, G.; Liu, M.; Pu, S.; Fan, C.; Cui, S. Photochromism of New Unsymmetrical Isomeric Diarylethenes Bearing a Pyridine Group. *Tetrahedron* **2012**, *68* (10), 2267–2275.

- (142) Zheng, C.; Fan, C.; Pu, S.; Chen, B.; Chen, B. A Novel Br-Substituted Diarylethene: Synthesis, Crystal Structure, and Solvent Dependent Acidochromism. *Journal of Molecular Structure* **2016**, *1123*, 355–359.
- (143) Wang, R.; Pu, S.; Liu, G.; Cui, S. The Effect of the Formyl Group Position upon Asymmetric Isomeric Diarylethenes Bearing a Naphthalene Moiety. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8* (1), 1018–1026.
- (144) Wang, Z.; Zheng, C.; Xu, D.; Liao, G.; Pu, S. A Fluorescent Sensor for Zn²⁺ and Cd²⁺ Based on a Diarylethene Derivative with an Indole-2-Methylhydrazone Moiety. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, *424*, 113634.
- (145) Fleming, C.; Remón, P.; Li, S.; Simeth, N. A.; König, B.; Grøtli, M.; Andréasson, J. On the Use of Diarylmaleimide Derivatives in Biological Contexts: An Investigation of the Photochromic Properties in Aqueous Solution. *Dyes and Pigments* **2017**, *137*, 410–420.
- (146) Guo, Z.; Wang, R.; Liang, Y.; Liu, G.; Pu, S. Synthesis and Properties of Photochromic Hybrid Diarylethenes Bearing Benzothiophene and Pyrrole Moieties. *Tetrahedron Letters* **2021**, *68*, 152910.
- (147) Gundogdu, L.; Kose, M.; Takeuchi, S.; Yokoyama, Y.; Orhan, E. Synthesis, Photochromic and Fluorescence Properties of New Bithiazole-Containing Diarylethenes as Cation Sensors. *Journal of Luminescence* **2018**, *203*, 568–575.
- (148) Verchozina, Y. A.; Lvov, A. G. Effect of Incorporation of Silole and Phosphole Heterocycles into Photoswitchable Diarylethenes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2022**, *957*, 122151.
- (149) Nakagawa, T.; Hasegawa, Y.; Kawai, T. Photoresponsive Europium(III) Complex Based on Photochromic Reaction. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (23), 5096–5103.
- (150) Yasuda, H.; Higashiguchi, K.; Matsuda, K. Sheet-like Supramolecular Assembly of Amphiphilic Diarylethene Showing Photoinduced Transformation Formed by Depletion Force. *Chem. Lett.* **2021**, *50* (11), 1875–1878.
- (151) Han, J.; Zhang, J.; Shi, Y.; Duan, P. Switching Photon Upconversion by Using Photofluorochromic Annihilator with Low-Lying Triplet. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12* (12), 3135–3141.
- (152) Wutz, D.; Falenczyk, C.; Kuzmanovic, N.; König, B. Functionalization of Photochromic Dithienylmaleimides. *RSC Adv.* **2015**, *5* (23), 18075–18086.
- (153) Falenczyk, C.; Schiedel, M.; Karaman, B.; Rumpf, T.; Kuzmanovic, N.; Grøtli, M.; Sippl, W.; Jung, M.; König, B. Chromo-Pharmacophores: Photochromic Diarylmaleimide Inhibitors for Sirtuins. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (12), 4794–4799.
- (154) Lee, P. H.-M.; Ko, C.-C.; Zhu, N.; Yam, V. W.-W. Metal Coordination-Assisted Near-Infrared Photochromic Behavior: A Large Perturbation on Absorption Wavelength Properties of N,N-Donor Ligands Containing Diarylethene Derivatives by Coordination to the Rhenium(I) Metal Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (19), 6058–6059.
- (155) Yam, V. W.-W.; Ko, C.-C.; Zhu, N. Photochromic and Luminescence Switching Properties of a Versatile Diarylethene-Containing 1,10-Phenanthroline Ligand and Its Rhenium(I) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (40), 12734–12735.
- (156) Baggi, N.; Léaustic, A.; Groni, S.; Anxolabéhère-Mallart, E.; Guillot, R.; Métivier, R.; Maurel, F.; Yu, P. A Photo- and Redox-Driven Two-Directional Terthiazole-Based Switch: A Combined Experimental and Computational Investigation. *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27* (50), 12866–12876.
- (157) Guérin, J.; Léaustic, A.; Berthet, J.; Métivier, R.; Guillot, R.; Delbaere, S.; Nakatani, K.; Yu, P. Light-Controlled Release and Uptake of Zinc Ions in Solution by a Photochromic Terthiazole-Based Ligand. *Chemistry – An Asian Journal* **2017**, *12* (8), 853–859.
- (158) Simeth, N. A.; Kneuttinger, A. C.; Sterner, R.; König, B. Photochromic Coenzyme Q Derivatives: Switching Redox Potentials with Light. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (9), 6474–6483.

- (159) Saito, E.; Ako, T.; Kobori, Y.; Tsuda, A. Switching of the π -Electronic Conjugations in the Reduction of a Dithienylethene-Fused p-Benzoquinone. *RSC Adv.* **2017**, *7* (5), 2403–2406.
- (160) Hamdi, I.; Buntinx, G.; Perrier, A.; Devos, O.; Jaïdane, N.; Delbaere, S.; Tiwari, A. K.; Dubois, J.; Takeshita, M.; Wada, Y.; Aloïse, S. New Insights into the Photoswitching Mechanisms of Normal Dithienylethenes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (40), 28091–28100.
- (161) Cheng, H.-B.; Zhang, S.; Bai, E.; Cao, X.; Wang, J.; Qi, J.; Liu, J.; Zhao, J.; Zhang, L.; Yoon, J. Future-Oriented Advanced Diarylethene Photoswitches: From Molecular Design to Spontaneous Assembly Systems. *Advanced Materials* **2022**, *34* (16), 2108289.
- (162) Nakamura, S.; Yokojima, S.; Uchida, K.; Tsujioka, T.; Goldberg, A.; Murakami, A.; Shinoda, K.; Mikami, M.; Kobayashi, T.; Kobatake, S.; Matsuda, K.; Irie, M. Theoretical Investigation on Photochromic Diarylethene: A Short Review. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2008**, *200* (1), 10–18.
- (163) Göstl, R.; Kobin, B.; Grubert, L.; Pätzl, M.; Hecht, S. Sterically Crowding the Bridge of Dithienylcyclopentenes for Enhanced Photoswitching Performance. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18* (45), 14282–14285.
- (164) Fukumoto, S.; Nakashima, T.; Kawai, T. Photon-Quantitative Reaction of a Dithiazolylarylene in Solution. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (7), 1565–1568.
- (165) Fredrich, S.; Göstl, R.; Herder, M.; Grubert, L.; Hecht, S. Switching Diarylethenes Reliably in Both Directions with Visible Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (3), 1208–1212.
- (166) Uno, K.; Bossi, M. L.; Irie, M.; Belov, V. N.; Hell, S. W. Reversibly Photoswitchable Fluorescent Diarylethenes Resistant against Photobleaching in Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (41), 16471–16478.
- (167) Irie, M.; Sayo, K. Solvent Effects on the Photochromic Reactions of Diarylethene Derivatives. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96* (19), 7671–7674.
- (168) Nakagawa, Y.; Hishida, T.; Hatano, E.; Sumaru, K.; Morishita, K.; Morimoto, M.; Yokojima, S.; Nakamura, S.; Uchida, K. Photoinduced Cytotoxicity of Photochromic Symmetric Diarylethene Derivatives: The Relation of Structure and Cytotoxicity. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (15), 3211–3217.
- (169) Liu, G.; Zhang, H.; Xu, X.; Zhou, Q.; Dai, X.; Fan, L.; Mao, P.; Liu, Y. Supramolecular Photoswitch with White-Light Emission Based on Bridged Bis(Pillar[5]Arene)s. *Materials Today Chemistry* **2021**, *22*, 100628.
- (170) Barrez, E.; Laurent, G.; Pavageau, C.; Sliwa, M.; Métivier, R. Comparative Photophysical Investigation of Doubly-Emissive Photochromic-Fluorescent Diarylethenes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (4), 2470–2479.
- (171) Morimitsu, K.; Kobatake, S.; Irie, M. Control of Cycloreversion Quantum Yields of Diarylethenes by Introduction of Substituents at the Reactive Carbons. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **2005**, *431* (1), 451–454.
- (172) Kawai, S.; Nakashima, T.; Atsumi, K.; Sakai, T.; Harigai, M.; Imamoto, Y.; Kamikubo, H.; Kataoka, M.; Kawai, T. Novel Photochromic Molecules Based on 4,5-Dithienyl Thiazole with Fast Thermal Bleaching Rate. *Chem. Mater.* **2007**, *19* (14), 3479–3483.
- (173) Hassan, S. Z.; Yu, S. H.; So, C.; Moon, D.; Chung, D. S. End-Functionalization of Diarylethene for Opto-Electronic Switching with High Fatigue Resistance. *Chem. Mater.* **2021**, *33* (1), 403–412.
- (174) Mao, L.; Ding, H.; Li, X.; Liu, G.; Pu, S. A Diarylethene-Based Fluorescent Chemosensor for Highly Selective Recognition of Zn²⁺ and Its Application. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, *431*, 114011.

- (175) Patel, P. D.; Mikhailov, I. A.; Belfield, K. D.; Masunov, A. E. Theoretical Study of Photochromic Compounds, Part 2: Thermal Mechanism for Byproduct Formation and Fatigue Resistance of Diarylethenes Used as Data Storage Materials. *International Journal of Quantum Chemistry* **2009**, *109* (15), 3711–3722.
- (176) Jeong, Y.-C.; Yang, S. I.; Kim, E.; Ahn, K.-H. Development of Highly Fluorescent Photochromic Material with High Fatigue Resistance. *Tetrahedron* **2006**, *62* (25), 5855–5861.
- (177) Herder, M.; Schmidt, B. M.; Grubert, L.; Pätzelt, M.; Schwarz, J.; Hecht, S. Improving the Fatigue Resistance of Diarylethene Switches. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (7), 2738–2747.
- (178) Jeong, Y.-C.; Park, D. G.; Kim, E.; Ahn, K.-H.; Yang, S. I. Fatigue-Resistant Photochromic Dithienylethenes by Controlling the Oxidation State. *Chem. Commun.* **2006**, No. 17, 1881–1883.
- (179) Cobo, S.; Lafolet, F.; Saint-Aman, E.; Philouze, C.; Bucher, C.; Silvi, S.; Credi, A.; Royal, G. Reactivity of a Pyridinium-Substituted Dimethyldihydropyrene Switch under Aerobic Conditions: Self-Sensitized Photo-Oxygenation and Thermal Release of Singlet Oxygen. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (73), 13886–13889.
- (180) Sawada, T.; Kubo, S.; Nanamura, K. Photoresponsivity of Asymmetrical Dihydropyrene under Circularly Polarized Light Irradiation. *Tetrahedron Letters* **2022**, *100*, 153880.
- (181) Sawada, T.; Akazawa, Y.; Narazaki, Y.; Kubo, S.; Nanamura, K. Synthesis and Photochromic Circular Dichroism of 2,7-Di-Tert-Butyl-10b,10c-Dimethyl-Pyrazino[2,3-e]Dihydropyrene. *Can. J. Chem.* **2015**, *93* (12), 1321–1325.
- (182) Klaue, K.; Garmshausen, Y.; Hecht, S. Taking Photochromism beyond Visible: Direct One-Photon NIR Photoswitches Operating in the Biological Window. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (5), 1414–1417.
- (183) Lognon, E.; Heitz, M.-C.; Bakkar, A.; Cobo, S.; Loiseau, F.; Saint-Aman, E.; Royal, G.; Boggio-Pasqua, M. Dependency of the Dimethyldihydropyrene Photochromic Properties on the Number of Pyridinium Electron-Withdrawing Groups. *ChemPhysChem* **2020**, *21* (14), 1571–1577.
- (184) Klaue, K.; Han, W.; Liesfeld, P.; Berger, F.; Garmshausen, Y.; Hecht, S. Donor–Acceptor Dihydropyrenes Switchable with Near-Infrared Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (27), 11857–11864.
- (185) Jacquet, M.; Uriarte, L. M.; Lafolet, F.; Boggio-Pasqua, M.; Sliwa, M.; Loiseau, F.; Saint-Aman, E.; Cobo, S.; Royal, G. All Visible Light Switch Based on the Dimethyldihydropyrene Photochromic Core. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11* (7), 2682–2688.
- (186) Simeth, N. A.; Altmann, L.-M.; Wössner, N.; Bauer, E.; Jung, M.; König, B. Photochromic Indolyl Fulgimides as Chromo-Pharmacophores Targeting Sirtuins. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 7919–7927.
- (187) Weerasekara, R. K.; Uekusa, H.; Hettiarachchi, C. V. Multicolor Photochromism of Fulgide Mixed Crystals with Enhanced Fatigue Resistance. *Crystal Growth & Design* **2017**, *17* (6), 3040–3047.
- (188) Matsushima, R.; Sakaguchi, H. Comparison of the Photochromic Properties of Fulgides and Fulgimides. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1997**, *108* (2), 239–245.
- (189) Rustler, K.; Maleeva, G.; Gomila, A. M. J.; Gorostiza, P.; Bregestovski, P.; König, B. Optical Control of GABAA Receptors with a Fulgimide-Based Potentiator. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (56), 12722–12727.
- (190) Kurosaki, Y.; Sagisaka, T.; Matsushima, T.; Ubukata, T.; Yokoyama, Y. Chiral, Thermally Irreversible and Quasi-Stealth Photochromic Dopant to Control Selective

- Reflection Wavelength of Cholesteric Liquid Crystal. *ChemPhysChem* **2020**, *21* (13), 1375–1383.
- (191) Rybalkin, V. P.; Zmeeva, S. Yu.; Popova, L. L.; Karlutova, O. Yu.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. Synthesis and Photochromism of Naphtho[2,1-b]Furyl Fulgides. *Arkivoc* **2019**, *2019* (6), 15–26.
- (192) Kohno, Y.; Tamura, Y.; Matsushima, R. Simple Full-Color Rewritable Film with Photochromic Fulgide Derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2009**, *201* (2–3), 98–101.
- (193) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. Molecular All-Photonic Encoder–Decoder. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 11122–11128.
- (194) Slavov, C.; Boumrifak, C.; Hammer, C. A.; Trojanowski, P.; Chen, X.; Lees, W. J.; Wachtveitl, J.; Braun, M. The Ultrafast Reactions in the Photochromic Cycle of Water-Soluble Fulgimide Photoswitches. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (15), 10289–10296.
- (195) Seibold, M.; Handschuh, M.; Port, H.; Wolf, H. C. Photochromic Fulgides: Towards Their Application in Molecular Electronics. *Journal of Luminescence* **1997**, *72–74*, 454–456.
- (196) Renth, F.; Siewertsen, R.; Strübe, F.; Mattay, J.; Temps, F. Ultrafast Z → E Photoisomerisation of Structurally Modified Furylfulgides. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (36), 19556–19563.
- (197) Chen, X.; Islamova, N. I.; Robles, R. V.; Lees, W. J. Photochromic Properties of a Water-Soluble Methyl Carboxylic Acid Indolylfulgimide. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10* (6), 1023–1029.
- (198) Hermanns, V.; Scheurer, M.; Dreuw, A.; Wachtveitl, J.; Braun, M.; Heckel, A. Electronic Circular Dichroism Unravels Atropisomers of a Broadly Absorbing Fulgide Derivative. *ChemPhotoChem* **2022**, *n/a* (n/a), e202200057.
- (199) Wutz, D.; Gluhacevic, D.; Chakrabarti, A.; Schmidt-kunz, K.; Robaa, D.; Erdmann, F.; Romier, C.; Sippl, W.; Jung, M.; König, B. Photochromic Histone Deacetylase Inhibitors Based on Dithienylethenes and Fulgimides. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (22), 4882–4896.
- (200) Reinfelds, M.; Hermanns, V.; Halbritter, T.; Wachtveitl, J.; Braun, M.; Slanina, T.; Heckel, A. A Robust, Broadly Absorbing Fulgide Derivative as a Universal Chemical Actinometer for the UV to NIR Region. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (6), 441–449.
- (201) Rybalkin, V. P.; Zmeeva, S. Y.; Popova, L. L.; Tkachev, V. V.; Utenyshev, A. N.; Karlutova, O. Y.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Aldoshin, S. M.; Minkin, V. I. Synthesis and Highly Efficient Light-Induced Rearrangements of Diphenylmethylene(2-Benzo[b]Thienyl)Fulgides and Fulgimides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1820–1829.
- (202) Yan, T.; Tu, X.; Xi, Z.; Du, S.; Han, J.; Zhao, B.; He, Z. Development of Photochromic Fused 2H-Naphthopyrans with Promising Thermal Fading Rates. *J. Mater. Chem. C* **2022**, *10* (14), 5542–5549.
- (203) Strudwick, B. H.; O’Bryen, C.; Sanders, H. J.; Woutersen, S.; Buma, W. J. Opening 2,2-Diphenyl-2H-Chromene to Infrared Light. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (22), 11689–11696.
- (204) Gierczyk, B.; Rode, M. F.; Burdzinski, G. Mechanistic Insights into Photochromic 3H-Naphthopyran Showing Strong Photocoloration. *Sci Rep* **2022**, *12* (1), 10781.
- (205) Frigoli, M.; Jouselin-Oba, T.; Mamada, M.; Marrot, J.; Zangarelli, A.; Pannacci, D.; Adachi, C.; Ortica, F. Synthesis and Photochromic Behaviour of a Series of Benzopyrans Bearing an N-Phenyl-Carbazole Moiety: Photochromism Control by the Steric Effect. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2020**, *19* (10), 1344–1355.
- (206) Brazevic, S.; Sikorski, M.; Sliwa, M.; Abe, J.; Rode, M. F.; Burdzinski, G. Cisoid-Cis

- Intermediate Plays a Crucial Role in Decolouration Rate in Photochromic Reaction of 8H-Pyranoquinazolines and 3H-Naphthopyrans. *Dyes and Pigments* **2022**, *201*, 110249.
- (207) Brazevic, S.; Baranowski, M.; Sikorski, M.; Rode, M. F.; Burdziński, G. Ultrafast Dynamics of the Transoid-Cis Isomer Formed in Photochromic Reaction from 3H-Naphthopyran. *ChemPhysChem* **2020**, *21* (13), 1402–1407.
- (208) Brazevic, S.; Nizinski, S.; Sliwa, M.; Abe, J.; Rode, M. F.; Burdzinski, G. Control of the Photo-Isomerization Mechanism in 3H-Naphthopyrans to Prevent Formation of Unwanted Long-Lived Photoproducts. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (21), 7825.
- (209) Inagaki, Y.; Kobayashi, Y.; Mutoh, K.; Abe, J. A Simple and Versatile Strategy for Rapid Color Fading and Intense Coloration of Photochromic Naphthopyran Families. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (38), 13429–13441.
- (210) Sousa, C. M.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Coelho, P. J. Enhancement of the Color Intensity of Photochromic Fused-Naphthopyrans. *Dyes and Pigments* **2019**, *169*, 118–124.
- (211) Sousa, C. M.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Polónia, A.; Coelho, P. J. Fast Color Change with Photochromic Fused Naphthopyrans. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12177–12181.
- (212) Sousa, C. M.; Coelho, P. J. Lactone-Fused Naphthopyran UV Photoswitches with Fast Bleaching in the Dark. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, *424*, 113649.
- (213) Kortekaas, L.; Chen, J.; Jacquemin, D.; Browne, W. R. Proton-Stabilized Photochemically Reversible *E* / *Z* Isomerization of Spiropyrans. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (24), 6423–6430.
- (214) Fleming, C. L.; Li, S.; Grøtli, M.; Andréasson, J. Shining New Light on the Spiropyran Photoswitch: A Photocage Decides between *Cis* – *Trans* or Spiro-Merocyanine Isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (43), 14069–14072.
- (215) Wojtyk, J. T. C.; Wasey, A.; Xiao, N.-N.; Kazmaier, P. M.; Hoz, S.; Yu, C.; Lemieux, R. P.; Buncel, E. Elucidating the Mechanisms of Acidochromic Spiropyran-Merocyanine Interconversion. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (13), 2511–2516.
- (216) Jonsson, F.; Beke-Somfai, T.; Andréasson, J.; Nordén, B. Interactions of a Photochromic Spiropyran with Liposome Model Membranes. *Langmuir* **2013**, *29* (7), 2099–2103.
- (217) Stafforst, T.; Hilvert, D. Kinetic Characterization of Spiropyrans in Aqueous Media. *Chem. Commun.* **2009**, No. 3, 287–288.
- (218) Hammarson, M.; Nilsson, J. R.; Li, S.; Beke-Somfai, T.; Andréasson, J. Characterization of the Thermal and Photoinduced Reactions of Photochromic Spiropyrans in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (43), 13561–13571.
- (219) Görner, H. Photochromism of Nitrospiropyrans: Effects of Structure, Solvent and Temperature. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3* (3), 416–423.
- (220) Schnurbus, M.; Kabat, M.; Jarek, E.; Krzan, M.; Warszynski, P.; Braunschweig, B. Spiropyran Sulfonates for Photo- and PH-Responsive Air–Water Interfaces and Aqueous Foam. *Langmuir* **2020**, *36* (25), 6871–6879.
- (221) Berton, C.; Busiello, D. M.; Zamuner, S.; Solari, E.; Scopelliti, R.; Fadaei-Tirani, F.; Severin, K.; Pezzato, C. Thermodynamics and Kinetics of Protonated Merocyanine Photoacids in Water. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (32), 8457–8468.
- (222) Brieke, C.; Heckel, A. Spiropyran Photoswitches in the Context of DNA: Synthesis and Photochromic Properties. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (46), 15726–15734.
- (223) Minkin, V. I. Photoswitchable Molecular Systems Based on Spiropyrans and Spirooxazines. In *Molecular Switches*; Feringa, B. L., Browne, W. R., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011; pp 37–80.
- (224) Helmy, S.; Leibfarth, F. A.; Oh, S.; Poelma, J. E.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. Photoswitching Using Visible Light: A New Class of Organic Photochromic Molecules.

- J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (23), 8169–8172.
- (225) Laurent, A. D.; Medved', M.; Jacquemin, D. Using Time-Dependent Density Functional Theory to Probe the Nature of Donor-Acceptor Stenhouse Adduct Photochromes. *ChemPhysChem* **2016**, *17* (12), 1846–1851.
- (226) Lerch, M. M.; Wezenberg, S. J.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. Unraveling the Photoswitching Mechanism in Donor–Acceptor Stenhouse Adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (20), 6344–6347.
- (227) Di Donato, M.; Lerch, M. M.; Lapini, A.; Laurent, A. D.; Iagatti, A.; Bussotti, L.; Ihrig, S. P.; Medved', M.; Jacquemin, D.; Szymański, W.; Buma, W. J.; Foggi, P.; Feringa, B. L. Shedding Light on the Photoisomerization Pathway of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (44), 15596–15599.
- (228) García-Iriepa, C.; Marazzi, M. Level of Theory and Solvent Effects on DASA Absorption Properties Prediction: Comparing TD-DFT, CASPT2 and NEVPT2. *Materials* **2017**, *10* (9), 1025.
- (229) Sanchez, D. M.; Raucci, U.; Ferreras, K. N.; Martínez, T. J. Putting Photomechanical Switches to Work: An *Ab Initio* Multiple Spawning Study of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11* (18), 7901–7907.
- (230) Ugandi, M.; Roemelt, M. An *Ab Initio* Computational Study of Electronic and Structural Factors in the Isomerization of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (38), 7756–7767.
- (231) Bull, J. N.; Carrascosa, E.; Mallo, N.; Scholz, M. S.; da Silva, G.; Beves, J. E.; Bieske, E. J. Photoswitching an Isolated Donor–Acceptor Stenhouse Adduct. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9* (3), 665–671.
- (232) Gomes, R. F. A.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M. Synthesis and Applications of Stenhouse Salts and Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (37), 9170–9186.
- (233) Lerch, M. M.; Di Donato, M.; Laurent, A. D.; Medved', M.; Iagatti, A.; Bussotti, L.; Lapini, A.; Buma, W. J.; Foggi, P.; Szymański, W.; Feringa, B. L. Solvent Effects on the Actinic Step of Donor–Acceptor Stenhouse Adduct Photoswitching. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (27), 8063–8068.
- (234) Lerch, M. M.; Medved', M.; Lapini, A.; Laurent, A. D.; Iagatti, A.; Bussotti, L.; Szymański, W.; Buma, W. J.; Foggi, P.; Di Donato, M.; Feringa, B. L. Tailoring Photoisomerization Pathways in Donor–Acceptor Stenhouse Adducts: The Role of the Hydroxy Group. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122* (4), 955–964.
- (235) Lerch, M. M.; Szymański, W.; Feringa, B. L. The (Photo)Chemistry of Stenhouse Photoswitches: Guiding Principles and System Design. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (6), 1910–1937.
- (236) Mallo, N.; Foley, E. D.; Iranmanesh, H.; Kennedy, A. D. W.; Luis, E. T.; Ho, J.; Harper, J. B.; Beves, J. E. Structure–Function Relationships of Donor–Acceptor Stenhouse Adduct Photochromic Switches. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (43), 8242–8252.
- (237) Duan, Y.; Zhao, H.; Xiong, C.; Mao, L.; Wang, D.; Zheng, Y. Learning from Spiropyran: How to Make Further Developments of DONOR-ACCEPTOR Stenhouse Adducts. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39* (4), 985–998.
- (238) Hemmer, J. R.; Poelma, S. O.; Treat, N.; Page, Z. A.; Dolinski, N. D.; Diaz, Y. J.; Tomlinson, W.; Clark, K. D.; Hooper, J. P.; Hawker, C.; Read de Alaniz, J. Tunable Visible and Near Infrared Photoswitches. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (42), 13960–13966.
- (239) Hemmer, J. R.; Page, Z. A.; Clark, K. D.; Stricker, F.; Dolinski, N. D.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. Controlling Dark Equilibria and Enhancing Donor–Acceptor Stenhouse Adduct Photoswitching Properties through Carbon Acid Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (33), 10425–10429.

- (240) Helmy, S.; Oh, S.; Leibfarth, F. A.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. Design and Synthesis of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts: A Visible Light Photoswitch Derived from Furfural. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (23), 11316–11329.
- (241) Mallo, N.; Brown, P. T.; Iranmanesh, H.; MacDonald, T. S. C.; Teusner, M. J.; Harper, J. B.; Ball, G. E.; Beves, J. E. Photochromic Switching Behaviour of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts in Organic Solvents. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (93), 13576–13579.
- (242) Zulfikri, H.; Koenis, M. A. J.; Lerch, M. M.; Di Donato, M.; Szymański, W.; Filippi, C.; Feringa, B. L.; Buma, W. J. Taming the Complexity of Donor–Acceptor Stenhouse Adducts: Infrared Motion Pictures of the Complete Switching Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (18), 7376–7384.
- (243) Lui, B. F.; Tierce, N. T.; Tong, F.; Sroda, M. M.; Lu, H.; Read de Alaniz, J.; Bardeen, C. J. Unusual Concentration Dependence of the Photoisomerization Reaction in Donor–Acceptor Stenhouse Adducts. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18* (6), 1587–1595.
- (244) Avci, P.; Gupta, A.; Sadasivam, M.; Vecchio, D.; Pam, Z.; Pam, N.; Hamblin, M. Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) in Skin: Stimulating, Healing, Restoring. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* **2013**, *32*, 41–52.
- (245) Zhang, Z.; Wang, W.; O’Hagan, M.; Dai, J.; Zhang, J.; Tian, H. Stepping Out of the Blue: From Visible to Near-IR Triggered Photoswitches. *Angewandte Chemie International Edition n/a* (n/a), e202205758.
- (246) Lentès, P.; Frühwirth, P.; Freißmuth, H.; Moormann, W.; Kruse, F.; Gescheidt, G.; Herges, R. Photoswitching of Diazocines in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (5), 4355–4360.
- (247) Beharry, A. A.; Sadvovskii, O.; Woolley, G. A. Azobenzene Photoswitching without Ultraviolet Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (49), 19684–19687.
- (248) Dong, M.; Babalhavaeji, A.; Collins, C. V.; Jarrah, K.; Sadvovskii, O.; Dai, Q.; Woolley, G. A. Near-Infrared Photoswitching of Azobenzenes under Physiological Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (38), 13483–13486.
- (249) Fukaminato, T.; Hirose, T.; Doi, T.; Hazama, M.; Matsuda, K.; Irie, M. Molecular Design Strategy toward Diarylethenes That Photoswitch with Visible Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (49), 17145–17154.
- (250) Myung Kim, H.; Rae Cho, B. Two-Photon Materials with Large Two-Photon Cross Sections. Structure–Property Relationship. *Chem. Commun.* **2009**, No. 2, 153–164.
- (251) Marazzi, M.; Gattuso, H.; Monari, A.; Assfeld, X. Steady-State Linear and Non-Linear Optical Spectroscopy of Organic Chromophores and Bio-Macromolecules. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 86.
- (252) Göppert-Mayer, M. Über Elementarakte Mit Zwei Quantensprüngen. *Annalen der Physik* **1931**, *401* (3), 273–294.
- (253) Kaiser, W.; Garrett, C. G. B. Two-Photon Excitation in $\text{Ca F}_2 : \text{Eu}^{2+}$. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7* (6), 229–231.
- (254) Two-Photon Excitation Fluorescence Microscopy. In *Fundamentals of Light Microscopy and Electronic Imaging*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2012; pp 307–329.
- (255) Niswender, K. D.; Blackman, S. M.; Rohde, L.; Magnuson, M. A.; Piston, D. W. Quantitative Imaging of Green Fluorescent Protein in Cultured Cells: Comparison of Microscopic Techniques, Use in Fusion Proteins and Detection Limits. *J Microsc* **1995**, *180* (Pt 2), 109–116.
- (256) Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. Two-Photon Absorption and the Design of Two-Photon Dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (18), 3244–3266.
- (257) Zhang, Q.; Tian, X.; Zhou, H.; Wu, J.; Tian, Y. Lighting the Way to See Inside Two-Photon Absorption Materials: Structure–Property Relationship and Biological Imaging.

- Materials* **2017**, *10* (3), 223.
- (258) De Annunzio, S. R.; Costa, N. C. S.; Mezzina, R. D.; Graminha, M. A. S.; Fontana, C. R. Chlorin, Phthalocyanine, and Porphyrin Types Derivatives in Phototreatment of Cutaneous Manifestations: A Review. *IJMS* **2019**, *20* (16), 3861.
- (259) Sun, C.-L.; Lv, S.-K.; Liu, Y.-P.; Liao, Q.; Zhang, H.-L.; Fu, H.; Yao, J. Benzoindolic Squaraine Dyes with a Large Two-Photon Absorption Cross-Section. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5* (5), 1224–1230.
- (260) Fisher, W. G.; Partridge, W. P.; Dees, C.; Wachter, E. A. Simultaneous Two-Photon Activation of Type-I Photodynamic Therapy Agents. *Photochem Photobiol* **1997**, *66* (2), 141–155.
- (261) Chennoufi, R.; Bougherara, H.; Gagey-Eilstein, N.; Dumat, B.; Henry, E.; Subra, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Tauc, P.; Teulade-Fichou, M.-P.; Deprez, E. Differential Behaviour of Cationic Triphenylamine Derivatives in Fixed and Living Cells: Triggering and Imaging Cell Death. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (80), 14881–14884.
- (262) Bojtár, M.; Kormos, A.; Kis-Petik, K.; Kellermayer, M.; Kele, P. Green-Light Activatable, Water-Soluble Red-Shifted Coumarin Photocages. *Org. Lett.* **2019**, *21* (23), 9410–9414.
- (263) Aratani, N.; Kim, D.; Osuka, A. π -Conjugation Enlargement Toward the Creation of Multi-Porphyrinic Systems with Large Two-Photon Absorption Properties. *Chem. Asian J.* **2009**, *4* (8), 1172–1182.
- (264) Andraud, C.; Fortrie, R.; Barsu, C.; Stéphan, O.; Chermette, H.; Baldeck, P. L. Excitonically Coupled Oligomers and Dendrimers for Two-Photon Absorption. In *Photoresponsive Polymers II*; Marder, S. R., Lee, K.-S., Eds.; Advances in Polymer Science; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; Vol. 214, pp 149–203.
- (265) Andrade, C. D.; Yanez, C. O.; Rodriguez, L.; Belfield, K. D. A Series of Fluorene-Based Two-Photon Absorbing Molecules: Synthesis, Linear and Nonlinear Characterization, and Bioimaging. *J Org Chem* **2010**, *75* (12), 3975–3982.
- (266) Aparicio-Ixta, L.; Rodriguez, M.; Ramos-Ortiz, G. Organic Nanomaterials with Two-Photon Absorption Properties for Biomedical Applications. In *Contemporary Optoelectronics*; Shulika, O., Sukhoivanov, I., Eds.; Springer Series in Optical Sciences; Springer Netherlands: Dordrecht, 2016; Vol. 199, pp 25–50.
- (267) Wei, Z.; He, L.; Chi, Z.; Ran, X.; Guo, L. Two-Photon Isomerization Triggers Two-Photon-Excited Fluorescence of an Azobenzene Derivative. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2019**, *206*, 120–125.
- (268) Bisby, R. H.; Botchway, S. W.; Hadfield, J. A.; McGown, A. T.; Parker, A. W.; Scherer, K. M. Fluorescence Lifetime Imaging of E-Combretastatin Uptake and Distribution in Live Mammalian Cells. *European Journal of Cancer* **2012**, *48* (12), 1896–1903.
- (269) Scherer, K. M.; Bisby, R. H.; Botchway, S. W.; Hadfield, J. A.; Parker, A. W. Anticancer Phototherapy Using Activation of E -Combretastatins by Two-Photon-Induced Isomerization. *J. Biomed. Opt* **2014**, *20* (5), 051004.
- (270) Scherer, K. M.; Bisby, R. H.; Botchway, S. W.; Greetham, G. M.; Hadfield, J. A.; Parker, A. W.; Towrie, M. Spectroscopy and Fluorescence Lifetime Imaging in Live Cells of a Cyano-Substituted Combretastatin. *Biomedical Spectroscopy and Imaging* **2014**, *3* (3), 211–218.
- (271) Scherer, K. M.; Bisby, R. H.; Botchway, S. W.; Hadfield, J. A.; Haycock, J. W.; Parker, A. W. Three-Dimensional Imaging and Uptake of the Anticancer Drug Combretastatin in Cell Spheroids and Photoisomerization in Gels with Multiphoton Excitation. *J. Biomed. Opt* **2015**, *20* (7), 078003.
- (272) Zhu, M.-Q.; Zhang, G.-F.; Li, C.; Aldred, M. P.; Chang, E.; Drezek, R. A.; Li, A. D. Q. Reversible Two-Photon Photoswitching and Two-Photon Imaging of

- Immunofunctionalized Nanoparticles Targeted to Cancer Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (2), 365–372.
- (273) Pfeifer, L.; Hoang, N. V.; Scherübl, M.; Pshenichnikov, M. S.; Feringa, B. L. Powering Rotary Molecular Motors with Low-Intensity near-Infrared Light. *Science Advances* **2020**, *6* (44), eabb6165.
- (274) Cheniour, M.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Granjon, T.; Marcillat, O. A Convenient and Versatile Synthesis of Laurdan-like Fluorescent Membrane Probes: Characterization of Their Fluorescence Properties. *RSC Adv.* **2016**, *6* (7), 5547–5557.
- (275) Danylchuk, D. I.; Sezgin, E.; Chabert, P.; Klymchenko, A. S. Redesigning Solvatochromic Probe Laurdan for Imaging Lipid Order Selectively in Cell Plasma Membranes. *Analytical Chemistry* **2020**, *92* (21), 14798–14805.
- (276) Dodes Traian, M. M.; Flecha, F. L. G.; Levi, V. Imaging Lipid Lateral Organization in Membranes with C-Laurdan in a Confocal Microscope. *Journal of Lipid Research* **2012**, *53* (3), 609–616.
- (277) Kim, H. M.; Choo, H.-J.; Jung, S.-Y.; Ko, Y.-G.; Park, W.-H.; Jeon, S.-J.; Kim, C. H.; Joo, T.; Cho, B. R. A Two-Photon Fluorescent Probe for Lipid Raft Imaging: C-Laurdan. *ChemBioChem* **2007**, *8* (5), 553–559.
- (278) Zhang, R.; Qin, X.; Kong, F.; Chen, P.; Pan, G. Improving Cellular Uptake of Therapeutic Entities through Interaction with Components of Cell Membrane. *Drug Delivery* **2019**, *26* (1), 328–342.
- (279) Takeda, Y.; Samejima, K.; Nagano, K.; Watanabe, M.; Sugeta, H.; Kyogoku, Y. Determination of Protonation Sites in Thermospermine and in Some Other Polyamines by ¹⁵N and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Eur J Biochem* **1983**, *130* (2), 383–389.
- (280) Schoenberger, M.; Damijonaitis, A.; Zhang, Z.; Nagel, D.; Trauner, D. Development of a New Photochromic Ion Channel Blocker via Azologization of Fomocaine. *ACS Chem Neurosci* **2014**, *5* (7), 514–518.
- (281) Fehrentz, T.; Huber, F. M. E.; Hartrampf, N.; Bruegmann, T.; Frank, J. A.; Fine, N. H. F.; Malan, D.; Danzl, J. G.; Tikhonov, D. B.; Sumser, M.; Sasse, P.; Hodson, D. J.; Zhorov, B. S.; Klöcker, N.; Trauner, D. Optical Control of L-Type Ca²⁺ Channels Using a Diltiazem Photoswitch. *Nat Chem Biol* **2018**, *14* (8), 764–767.
- (282) Leippe, P.; Winter, N.; Sumser, M. P.; Trauner, D. Optical Control of a Delayed Rectifier and a Two-Pore Potassium Channel with a Photoswitchable Bupivacaine. *ACS Chem Neurosci.* **2018**, *9* (12), 2886–2891.
- (283) Leippe, P.; Broichhagen, J.; Cailliau, K.; Mougél, A.; Morel, M.; Dissous, C.; Trauner, D.; Vicogne, J. Transformation of Receptor Tyrosine Kinases into Glutamate Receptors and Photoreceptors. *Angew. Chem.* **2020**, ange.201915352.
- (284) Broichhagen, J.; Jurastow, I.; Iwan, K.; Kummer, W.; Trauner, D. Optical Control of Acetylcholinesterase with a Tacrine Switch. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (29), 7657–7660.
- (285) Mourot, A.; Kienzler, M. A.; Banghart, M. R.; Fehrentz, T.; Huber, F. M. E.; Stein, M.; Kramer, R. H.; Trauner, D. Tuning Photochromic Ion Channel Blockers. *ACS Chem Neurosci.* **2011**, *2* (9), 536–543.
- (286) Hüll, K.; Morstein, J.; Trauner, D. *In Vivo* Photopharmacology. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (21), 10710–10747.
- (287) Diguët, A.; Yanagisawa, M.; Liu, Y.-J.; Brun, E.; Abadie, S.; Rudiuk, S.; Baigl, D. UV-Induced Bursting of Cell-Sized Multicomponent Lipid Vesicles in a Photosensitive Surfactant Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (10), 4898–4904.
- (288) Suzuki, Y.; Nagai, K. H.; Zinchenko, A.; Hamada, T. Photoinduced Fusion of Lipid Bilayer Membranes. *Langmuir* **2017**, *33* (10), 2671–2676.

- (289) O'Hagan, M. P.; Peñalver, P.; Gibson, R. S. L.; Morales, J. C.; Galan, M. C. Stiff-Stilbene Ligands Target G-Quadruplex DNA and Exhibit Selective Anticancer and Antiparasitic Activity. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (28), 6224–6233.
- (290) Czerwinska, I.; Juskowiak, B. Photoisomerizable Arylstilbazolium Ligands Recognize Parallel and Antiparallel Structures of G-Quadruplexes. *International Journal of Biological Macromolecules* **2012**, *51* (4), 576–582.
- (291) Spiegel, J.; Adhikari, S.; Balasubramanian, S. The Structure and Function of DNA G-Quadruplexes. *TRECHEM* **2020**, *2* (2), 123–136.
- (292) Wang, X.; Huang, J.; Zhou, Y.; Yan, S.; Weng, X.; Wu, X.; Deng, M.; Zhou, X. Conformational Switching of G-Quadruplex DNA by Photoregulation. *Angewandte Chemie* **2010**, *122* (31), 5433–5437.
- (293) Xing, X.; Wang, X.; Xu, L.; Tai, Y.; Dai, L.; Zheng, X.; Mao, W.; Xu, X.; Zhou, X. Light-Driven Conformational Regulation of Human Telomeric G-Quadruplex DNA in Physiological Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (19), 6639–6645.
- (294) Al-Atar, U.; Fernandes, R.; Johnsen, B.; Baillie, D.; Branda, N. R. A Photocontrolled Molecular Switch Regulates Paralysis in a Living Organism. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (44), 15966–15967.
- (295) Paramonov, S. V.; Lokshin, V.; Ihmels, H.; Fedorova, O. A. Influence of DNA-Binding on the Photochromic Equilibrium of a Chromene Derivative. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10* (8), 1279–1282.
- (296) Basu, A.; Suresh Kumar, G. Minor Groove Binding of the Food Colorant Carmoisine to DNA: Spectroscopic and Calorimetric Characterization Studies. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62* (1), 317–326.
- (297) Ojala, W. H.; Ojala, C. R.; Gleason, W. B. The X-Ray Crystal Structure of the Sulfonated Azo Dye Congo Red, a Non-Peptidic Inhibitor of HIV-1 Protease Which Also Binds to Reverse Transcriptase and Amyloid Proteins. *Antivir Chem Chemother* **1995**, *6* (1), 25–33.
- (298) Turski, L.; Schneider, H. H.; Neuhaus, R.; McDonald, F.; Jones, G. H.; Löfberg, B.; Schweinfurth, H.; Huth, A.; Krüger, M.; Ottow, E. Phosphonate Quinoxalinedione AMPA Antagonists. *Restor Neurol Neurosci* **2000**, *17* (1), 45–59.
- (299) Barber, D. M.; Liu, S.-A.; Gottschling, K.; Sumser, M.; Hollmann, M.; Trauner, D. Optical Control of AMPA Receptors Using a Photoswitchable Quinoxaline-2,3-Dione Antagonist. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (1), 611–615.
- (300) Morstein, J.; Hill, R. Z.; Novak, A. J. E.; Feng, S.; Norman, D. D.; Donthamsetti, P. C.; Frank, J. A.; Harayama, T.; Williams, B. M.; Parrill, A. L.; Tigyi, G. J.; Riezman, H.; Isacoff, E. Y.; Bautista, D. M.; Trauner, D. Optical Control of Sphingosine-1-Phosphate Formation and Function. *Nat Chem Biol* **2019**, *15* (6), 623–631.
- (301) Kamei, T.; Fukaminato, T.; Tamaoki, N. A Photochromic ATP Analogue Driving a Motor Protein with Reversible Light-Controlled Motility: Controlling Velocity and Binding Manner of a Kinesin–Microtubule System in an in Vitro Motility Assay. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (61), 7625–7627.
- (302) Jensen, L. H.; Renodon-Corniere, A.; Wessel, I.; Langer, S. W.; Søkilde, B.; Carstensen, E. V.; Sehested, M.; Jensen, P. B. Maleimide Is a Potent Inhibitor of Topoisomerase II in Vitro and in Vivo: A New Mode of Catalytic Inhibition. *Mol Pharmacol* **2002**, *61* (5), 1235–1243.
- (303) Göstl, R.; Hecht, S. Photoreversible Prodrugs and Protags: Switching the Release of Maleimides by Using Light under Physiological Conditions. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (11), 4422–4427.
- (304) Seedher, N.; Kanojia, M. Co-Solvent Solubilization of Some Poorly-Soluble Antidiabetic Drugs. *Pharmaceutical Development and Technology* **2009**, *14* (2), 185–192.

- (305) Mehta, Z. B.; Johnston, N. R.; Nguyen-Tu, M.-S.; Broichhagen, J.; Schultz, P.; Larner, D. P.; Leclerc, I.; Trauner, D.; Rutter, G. A.; Hodson, D. J. Remote Control of Glucose Homeostasis in Vivo Using Photopharmacology. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 291.
- (306) Mori, H.; Mori, Y.; Sugie, S.; Yoshimi, N.; Takahashi, M.; Ni-i, H.; Yamazaki, H.; Toyoshi, K.; Williams, G. M. Genotoxicity of a Variety of Azobenzene and Aminoazobenzene Compounds in the Hepatocyte/DNA Repair Test and the Salmonella/Mutagenicity Test. *Cancer Res* **1986**, *46* (4 Pt 1), 1654–1658.
- (307) Pal, D.; Saha, S. Hydroxamic Acid - A Novel Molecule for Anticancer Therapy. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* **2012**, *3* (2), 92.
- (308) Szymanski, W.; Ourailidou, M. E.; Velema, W. A.; Dekker, F. J.; Feringa, B. L. Light-Controlled Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors: Towards Photopharmacological Chemotherapy. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (46), 16517–16524.
- (309) Shen, J.; Zhang, D.; Zhao, Z.; Jia, L.; Zheng, D.; Liu, G.; Hao, L.; Zhang, Q.; Tian, X.; Li, C.; Guo, H. Synthesis, Characterization, in Vitro and in Vivo Evaluation of PEGylated Oridonin Conjugates. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *456* (1), 80–86.
- (310) Fredy, J. W.; Méndez-Ardoy, A.; Kwangmettam, S.; Bochicchio, D.; Matt, B.; Stuart, M. C. A.; Huskens, J.; Katsonis, N.; Pavan, G. M.; Kudernac, T. Molecular Photoswitches Mediating the Strain-Driven Disassembly of Supramolecular Tubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2017**, *114* (45), 11850–11855.
- (311) Zhang, J.; Zhang, Y.; Chen, F.; Zhang, W.; Zhao, H. Self-Assembly of Photoswitchable Diblock Copolymers: Salt-Induced Micellization and the Influence of UV Irradiation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (18), 12215–12221.
- (312) Zhuo, Z.; Yu, Y.; Wang, M.; Li, J.; Zhang, Z.; Liu, J.; Wu, X.; Lu, A.; Zhang, G.; Zhang, B. Recent Advances in SELEX Technology and Aptamer Applications in Biomedicine. *International Journal of Molecular Sciences* **2017**, *18* (10), 2142.
- (313) Steele, D.; Kertsburg, A.; Soukup, G. A. Engineered Catalytic RNA and DNA. *Am J Pharmacogenomics* **2003**, *3* (2), 131–144.
- (314) Marazzi, M.; Gattuso, H.; Giussani, A.; Zhang, H.; Navarrete-Miguel, M.; Chipot, C.; Cai, W.; Roca-Sanjuán, D.; Dehez, F.; Monari, A. Induced Night Vision by Singlet-Oxygen-Mediated Activation of Rhodopsin. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10* (22), 7133–7140.
- (315) Cressey, P.; Bronstein, L.-G.; Benmahmoudi, R.; Rosilio, V.; Regeard, C.; Makky, A. Novel Liposome-like Assemblies Composed of Phospholipid-Porphyrin Conjugates with Photothermal and Photodynamic Activities against Bacterial Biofilms. *International Journal of Pharmaceutics* **2022**, *623*, 121915.
- (316) Bronstein, L.-G.; Cressey, P.; Abuillan, W.; Konovalov, O.; Jankowski, M.; Rosilio, V.; Makky, A. Influence of the Porphyrin Structure and Linker Length on the Interfacial Behavior of Phospholipid-Porphyrin Conjugates. *Journal of Colloid and Interface Science* **2022**, *611*, 441–450.
- (317) Massiot, J.; Makky, A.; Di Meo, F.; Chapron, D.; Trouillas, P.; Rosilio, V. Impact of Lipid Composition and Photosensitizer Hydrophobicity on the Efficiency of Light-Triggered Liposomal Release. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (18), 11460–11473.
- (318) Frank, J. A. Photoswitchable Lipids: Targeting the Membrane with Photopharmacology. 289.
- (319) Morstein, J.; Trauner, D. Optical Control of Glycerolipids and Sphingolipids. *CHIMIA* **2021**, *75* (12), 1022–1022.
- (320) Morstein, J.; Impastato, A. C.; Trauner, D. Photoswitchable Lipids. *ChemBioChem* **2021**, *22* (1), 73–83.
- (321) Leinders-Zufall, T.; Storch, U.; Blyemehl, K.; Mederos Y Schnitzler, M.; Frank, J. A.; Konrad, D. B.; Trauner, D.; Gudermann, T.; Zufall, F. PhoDAGs Enable Optical Control

- of Diacylglycerol-Sensitive Transient Receptor Potential Channels. *Cell Chem Biol* **2018**, 25 (2), 215-223.e3.
- (322) Curcic, S.; Tiapko, O.; Groschner, K. Photopharmacology and Opto-Chemogenetics of TRPC Channels-Some Therapeutic Visions. *Pharmacology & Therapeutics* **2019**, 200, 13–26.
- (323) Frank, J. A.; Yushchenko, D. A.; Hodson, D. J.; Lipstein, N.; Nagpal, J.; Rutter, G. A.; Rhee, J.-S.; Gottschalk, A.; Brose, N.; Schultz, C.; Trauner, D. Photoswitchable Diacylglycerols Enable Optical Control of Protein Translocation, PKC Activity, and Vesicle Release. *Nat Chem Biol* **2016**, 12 (9), 755–762.
- (324) Lichtenegger, M.; Tiapko, O.; Svobodova, B.; Stockner, T.; Glasnov, T. N.; Schreibmayer, W.; Platzer, D.; de la Cruz, G. G.; Krenn, S.; Schober, R.; Shrestha, N.; Schindl, R.; Romanin, C.; Groschner, K. An Optically Controlled Probe Identifies Lipid-Gating Fenestrations within the TRPC3 Channel. *Nat Chem Biol* **2018**, 14 (4), 396–404.
- (325) Tei, R.; Morstein, J.; Shemet, A.; Trauner, D.; Baskin, J. M. Optical Control of Phosphatidic Acid Signaling. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7 (7), 1205–1215.
- (326) Urban, P.; Pritzl, S. D.; Ober, M. F.; Dirscherl, C. F.; Pernpeintner, C.; Konrad, D. B.; Frank, J. A.; Trauner, D.; Nickel, B.; Lohmueller, T. A Lipid Photoswitch Controls Fluidity in Supported Bilayer Membranes. *Langmuir* **2020**, 36 (10), 2629–2634.
- (327) Urban, P.; Pritzl, S. D.; Konrad, D. B.; Frank, J. A.; Pernpeintner, C.; Roeske, C. R.; Trauner, D.; Lohmüller, T. Light-Controlled Lipid Interaction and Membrane Organization in Photolipid Bilayer Vesicles. *Langmuir* **2018**, 34 (44), 13368–13374.
- (328) Frank, J. A.; Franquelim, H. G.; Schwille, P.; Trauner, D. Optical Control of Lipid Rafts with Photoswitchable Ceramides. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (39), 12981–12986.
- (329) Kol, M.; Williams, B.; Toombs-Ruane, H.; Franquelim, H. G.; Korneev, S.; Schroerer, C.; Schwille, P.; Trauner, D.; Holthuis, J. C.; Frank, J. A. Optical Manipulation of Sphingolipid Biosynthesis Using Photoswitchable Ceramides. *eLife* **2019**, 8, e43230.
- (330) Hartrampf, N.; Leitao, S. M.; Winter, N.; Toombs-Ruane, H.; Frank, J. A.; Schwille, P.; Trauner, D.; Franquelim, H. G. *Structural Diversity of Photoswitchable Sphingolipids for Optodynamic Control of Lipid Raft Microdomains*; preprint; Biophysics, 2021.
- (331) Hartrampf, N.; Seki, T.; Baumann, A.; Watson, P.; Vepřek, N. A.; Hetzler, B. E.; Hoffmann-Röder, A.; Tsuji, M.; Trauner, D. Optical Control of Cytokine Production Using Photoswitchable Galactosylceramides. *Chem. Eur. J.* **2020**, chem.201905279.
- (332) Zeng, L.; Huang, L.; Han, G. Dye Doped Metal-Organic Frameworks for Enhanced Phototherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2022**, 189, 114479.
- (333) Seung Lee, J.; Kim, J.; Ye, Y.; Kim, T. Materials and Device Design for Advanced Phototherapy Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2022**, 186, 114339.
- (334) Lerch, M. M.; Hansen, M. J.; van Dam, G. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. Emerging Targets in Photopharmacology. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (37), 10978–10999.
- (335) Beauté, L.; McClenaghan, N.; Lecommandoux, S. Photo-Triggered Polymer Nanomedicines: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2019**, 138, 148–166.
- (336) Bort, G.; Gallavardin, T.; Ogden, D.; Dalko, P. I. From One-Photon to Two-Photon Probes: “Caged” Compounds, Actuators, and Photoswitches. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (17), 4526–4537.
- (337) Poelma, S. O.; Oh, S. S.; Helmy, S.; Knight, A. S.; Burnett, G. L.; Soh, H. T.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. Controlled Drug Release to Cancer Cells from Modular One-Photon Visible Light-Responsive Micellar System. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (69), 10525–10528.
- (338) Chander, N.; Morstein, J.; Bolten, J. S.; Shemet, A.; Cullis, P. R.; Trauner, D.; Witzigmann, D. Optimized Photoactivatable Lipid Nanoparticles Enable Red Light

- Triggered Drug Release. *Small* **2021**, *17* (21), 2008198.
- (339) Yang, X.; Li, M.; Qin, X.; Tan, S.; Du, L.; Ma, C.; Li, M. Photophosphatidylserine Guides Natural Killer Cell Photoimmunotherapy via Tim-3. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (9), 3863–3874.
- (340) Johnson, T. G.; Sadeghi-Kelishadi, A.; Langton, M. J. A Photo-Responsive Transmembrane Anion Transporter Relay. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (23), 10455–10461.
- (341) Dei Cas, M.; Ghidoni, R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients* **2019**, *11* (9), E2147.
- (342) Priyadarsini, K. I. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules* **2014**, *19* (12), 20091–20112.
- (343) Hewlings, S. J.; Kalman, D. S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* **2017**, *6* (10), 92.
- (344) Verma, R. K.; Kumari, P.; Maurya, R. K.; Kumar, V.; Verma, R. B.; Singh, R. K. Medicinal Properties of Turmeric (*Curcuma Longa* L.): A Review. *Int. J. Chem. Stud.* **2018**, *6* (4), 1354–1357.
- (345) Xie, L.; Ji, X.; Zhang, Q.; Wei, Y. Curcumin Combined with Photodynamic Therapy, Promising Therapies for the Treatment of Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2022**, *146*, 112567.
- (346) Dias, L. D.; Blanco, K. C.; Mfouo-Tynga, I. S.; Inada, N. M.; Bagnato, V. S. Curcumin as a Photosensitizer: From Molecular Structure to Recent Advances in Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2020**, *45*, 100384.
- (347) T. Kazantzis, K.; Koutsonikoli, K.; Mavroidi, B.; Zachariadis, M.; Alexiou, P.; Pelecanou, M.; Politopoulos, K.; Alexandratou, E.; Sagnou, M. Curcumin Derivatives as Photosensitizers in Photodynamic Therapy: Photophysical Properties and in Vitro Studies with Prostate Cancer Cells. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2020**, *19* (2), 193–206.
- (348) Buzzá, H. H.; Fialho de Freitas, L. C.; Moriyama, L. T.; Teixeira Rosa, R. G.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. Vascular Effects of Photodynamic Therapy with Curcumin in a Chorioallantoic Membrane Model. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (5), 1084.
- (349) Park, K.; Seo, Y.; Kim, M. K.; Kim, K.; Kim, Y. K.; Choo, H.; Chong, Y. A Curcumin-Based Molecular Probe for near-Infrared Fluorescence Imaging of Tau Fibrils in Alzheimer's Disease. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (46), 11194–11199.
- (350) Donnelly, J.; Hernandez, F. E. Two-Photon Absorption Spectroscopy on Curcumin in Solution: A State-of-the-Art Physical Chemistry Experiment. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94* (1), 101–104.
- (351) Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J. L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J. Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Marder, S. R.; McCord-Maughon, D.; Perry, J. W.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W. W.; Wu, X. L.; Xu, C. Design of Organic Molecules with Large Two-Photon Absorption Cross Sections. *Science* **1998**, *281* (5383), 1653–1656.
- (352) Berezin, M. Y.; Zhan, C.; Lee, H.; Joo, C.; Akers, W. J.; Yazdanfar, S.; Achilefu, S. Two-Photon Optical Properties of Near-Infrared Dyes at 1.55 Mm Excitation. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (39), 11530–11535.
- (353) Li, Y.; Toscano, M.; Mazzone, G.; Russo, N. Antioxidant Properties and Free Radical Scavenging Mechanisms of Cyclocurcumin. *New J. Chem.* **2018**, *42* (15), 12698–12705.
- (354) Kim, K.; Kim, J.-J.; Jung, Y.; Noh, J.-Y.; Syed, A. S.; Kim, C. Y.; Lee, M.-Y.; Lim, K.-M.; Bae, O.-N.; Chung, J.-H. Cyclocurcumin, an Antivasoconstrictive Constituent of *Curcuma Longa* (Turmeric). *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (1), 196–200.

- (355) Ngo, T.; Kim, K.; Bian, Y.; An, G. J.; Bae, O. N.; Lim, K. M.; Chung, J. H. Cyclocurcumin from *Curcuma Longa* Selectively Inhibits Shear Stress-Induced Platelet Aggregation. *Journal of Functional Foods* **2019**, *61* (103462).
- (356) Fu, M.; Chen, L.; Zhang, L.; Yu, X.; Yang, Q. Cyclocurcumin, a Curcumin Derivative, Exhibits Immune-Modulating Ability and Is a Potential Compound for the Treatment of Rheumatoid Arthritis as Predicted by the MM-PBSA Method. *Int J Mol Med* **2017**, *39* (5), 1164–1172.
- (357) Adhikary, R.; Barnes, C. A.; Trampel, R. L.; Wallace, S. J.; Kee, T. W.; Petrich, J. W. Photoinduced *Trans*-to-*Cis* Isomerization of Cyclocurcumin. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (36), 10707–10714.
- (358) Marazzi, M.; Francés-Monerris, A.; Mourer, M.; Pasc, A.; Monari, A. *Trans*-to-*Cis* Photoisomerization of Cyclocurcumin in Different Environments Rationalized by Computational Photochemistry. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22* (8), 4749–4757.
- (359) Angelini, G.; Gansmüller, A.; Pécourneau, J.; Gasbarri, C. An Insight into Cyclocurcumin *Cis*–*Trans* Isomerization: Kinetics in Solution and in the Presence of Silver Nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids* **2021**, *333*, 116000.
- (360) Light, R. J.; Hauser, C. R. Aroylations of β -Diketones at the Terminal Methyl Group to Form 1,3,5-Triketones. Cyclizations to 4-Pyrones and 4-Pyridones. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (4), 538–546.
- (361) Knight, J. D.; Metz, C. R.; Beam, C. F.; Pennington, W. T.; VanDerveer, D. G. New Strong Base Synthesis of Symmetrical 1,5-Diaryl-1,3,5-Pentanetriones from Acetone and Benzoate Esters. *Synthetic Communications* **2008**, *38* (14), 2465–2482.
- (362) Xu, Y.-L.; Teng, Q.-H.; Tong, W.; Wang, H.-S.; Pan, Y.-M.; Ma, X.-L. Atom-Economic Synthesis of 4-Pyrones from Diynones and Water. *Molecules* **2017**, *22* (1), 109.
- (363) Habert, L.; Cariou, K. Photoinduced Aerobic Iodoarene-Catalyzed Spirocyclization of *N*-Oxy-amides to *N*-Fused Spirolactams**. *Angew. Chem.* **2021**, *133* (1), 173–177.
- (364) Zantioti-Chatzouda, E.-M.; Kotzabasaki, V.; Stratakis, M. Synthesis of γ -Pyrones and *N*-Methyl-4-Pyridones via the Au Nanoparticle-Catalyzed Cyclization of Skipped Diynones in the Presence of Water or Aqueous Methylamine. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (13), 8525–8533.
- (365) Solas, M.; Muñoz, M. A.; Suárez-Pantiga, S.; Sanz, R. Regiodivergent Hydration–Cyclization of Diynones under Gold Catalysis. *Org. Lett.* **2020**, *22* (19), 7681–7687.
- (366) Li, C.-S.; Lacasse, E. Synthesis of Pyran-4-Ones from Isoxazoles. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (19), 3565–3568.
- (367) Stadler, A.; Zangger, K.; Belaj, F.; Kollenz, G. Neat Carbomethoxypivaloylketene—Preparation and Chemical Reactivity. *Tetrahedron* **2001**, *57* (31), 6757–6763.
- (368) Sato, M.; Oda, T.; Iwamoto, K.; Murakami, E. Highly Efficient Methods for Metacyclopentane Synthesis. *Tetrahedron* **2003**, *59* (15), 2651–2655.
- (369) Merad, J.; Maier, T.; Rodrigues, C. A. B.; Maulide, N. Synthesis of γ -Pyrones via Decarboxylative Condensation of β -Ketoacids. *Monatsh Chem* **2017**, *148* (1), 57–62.
- (370) Birzan, L.; Cristea, M.; Draghici, C.; Tecuceanu, V.; Maganu, M.; Razus, Alexandru. C. 4-(Azulen-1-Yl)-2,6-Diphenylchalcogenopyrylium Perchlorates; Synthesis and Characterization. *Rev. Chim.* **2020**, *71* (6), 89–95.
- (371) Tassano, E.; Alama, A.; Basso, A.; Dondo, G.; Galatini, A.; Riva, R.; Banfi, L. Conjugation of Hydroxytyrosol with Other Natural Phenolic Fragments: From Waste to Antioxidants and Antitumour Compounds: Conjugation of Hydroxytyrosol with Natural Phenolic Fragments. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (30), 6710–6726.
- (372) Valdomir, G.; Padrón, J.; Padrón, J.; Martín, V.; Davyt, D. Oxazole/Thiazole and Triazole Hybrids Based on α -Amino Acids. *Synthesis* **2014**, *46* (18), 2451–2462.
- (373) Thummala, Y.; Karunakar, G. V.; Doddi, V. R. DBU-Mediated Synthesis of Aryl

- Acetylenes or 1-Bromoethynylarenes from Aldehydes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, *361* (3), 611–616.
- (374) Fang, Y.-Q.; Lifchits, O.; Lautens, M. Horner-Wadsworth-Emmons Modification for Ramirez Gem-Dibromoolefination of Aldehydes and Ketones Using P(Oi-Pr)₃. *Synlett* **2008**, *2008* (3), 413–417.
- (375) Bryan, C. 2-(2,2-DIBROMOETHENYL)-BENZENAMINE. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 36.
- (376) Morri, A. K.; Thummala, Y.; Doddi, V. R. The Dual Role of 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]Undec-7-Ene (DBU) in the Synthesis of Terminal Aryl- and Styryl-Acetylenes via Umpolung Reactivity. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4640–4643.
- (377) Miyakoshi, T.; Saito, S.; Kumanotani, J. A NEW SYNTHESIS OF β NITRO CARBONYL COMPOUNDS FROM ALKYL VINYL KETONES WITH SODIUM NITRITE-ACETIC ACID IN TETRAHYDROFURAN. *Chem. Lett.* **1981**, *10* (12), 1677–1678.
- (378) Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. A New Route to 1,4 -Diketones and Its Application to (z)-Jasmone and Dihydrojasmone Synthesis. *Tetrahedron* **1983**, *39* (24), 4127–4132.
- (379) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (20), 5339–5342.
- (380) Kulandai Raj, A. S.; Kale, B. S.; Mokar, B. D.; Liu, R.-S. Gold-Catalyzed N, O - Functionalizations of 6-Alkenyl-1-Ynes with N -Hydroxyanilines To Construct Benzo[b]-Azepin-4-One Cores. *Org. Lett.* **2017**, *19* (19), 5340–5343.
- (381) Pauli, L.; Tannert, R.; Scheil, R.; Pfaltz, A. Asymmetric Hydrogenation of Furans and Benzofurans with Iridium-Pyridine-Phosphinite Catalysts. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (4), 1482–1487.
- (382) Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. Gosteli–Claisen Rearrangement: Substrate Synthesis, Simple Diastereoselectivity, and Kinetic Studies. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (4), 1531–1540.
- (383) Persich, P.; Llaveria, J.; Lhermet, R.; de Haro, T.; Stade, R.; Kondoh, A.; Fürstner, A. Increasing the Structural Span of Alkyne Metathesis. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (39), 13047–13058.
- (384) Zhao, H.-Y.; Wu, F.-S.; Yang, L.; Liang, Y.; Cao, X.-L.; Wang, H.-S.; Pan, Y.-M. Catalyst- and Solvent-Free Approach to 2-Arylated Quinolines via [5 + 1] Annulation of 2-Methylquinolines with Diynones. *RSC Adv.* **2018**, *8* (9), 4584–4587.
- (385) Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. Synthesis of Highly Substituted 3-Formylfurans by a Gold(I)-Catalyzed Oxidation/1,2-Alkynyl Migration/Cyclization Cascade. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (14), 3715–3719.
- (386) Hatano, M.; Sakamoto, T.; Mizuno, T.; Goto, Y.; Ishihara, K. Chiral Supramolecular U-Shaped Catalysts Induce the Multiselective Diels–Alder Reaction of Propargyl Aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (47), 16253–16263.
- (387) Zhang, S.; An, B.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X. The Synthesis and Evaluation of New Benzophenone Derivatives as Tubulin Polymerization Inhibitors. *RSC Adv.* **2016**, *6* (91), 88453–88462.
- (388) Pilkington, L. I.; Wagoner, J.; Kline, T.; Polyak, S. J.; Barker, D. 1,4-Benzodioxane Lignans: An Efficient, Asymmetric Synthesis of Flavonolignans and Study of Neolignan Cytotoxicity and Antiviral Profiles. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81* (12), 2630–2637.
- (389) Pang, Y.; An, B.; Lou, L.; Zhang, J.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X.; Yin, S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium-Containing *Iso* Combretastatins and Phenstatins as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (17), 7300–7314.
- (390) Sakata, Y.; Yasui, E.; Mizukami, M.; Nagumo, S. Cascade Reaction Including a Formal [5 + 2] Cycloaddition by Use of Alkyne-Co₂(CO)₆ Complex. *Tetrahedron Letters* **2019**,

- 60 (11), 755–759.
- (391) Rosiak, A.; Müller, R. M.; Christoffers, J. Synthesis of 2,3-Dihydrothiopyran-4-Ones from 3-Oxo-1-Pentene-4-Ynes. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138* (1), 13–26.
- (392) Lake, K.; Dorrell, M.; Blackman, N.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. Stereoselective Pinacol Coupling of (Propargyl Aldehyde)Co₂(CO)₆ Complexes. *Organometallics* **2003**, *22* (21), 4260–4264.
- (393) Shimizu, M.; Goto, H.; Hayakawa, R. Pinacol Coupling Reaction of β -Halo- α,β -Unsaturated Aldehydes Promoted by TiI₄. *Org. Lett.* **2002**, *4* (23), 4097–4099.
- (394) Takenaka, N.; Xia, G.; Yamamoto, H. Catalytic, Highly Enantio- and Diastereoselective Pinacol Coupling Reaction with a New Tethered Bis(8-Quinolinolato) Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (41), 13198–13199.
- (395) Harrer, S.; Greenhalgh, M. D.; Neyyappadath, R. M.; Smith, A. D. Isothiourea-Catalysed Sequential Kinetic Resolution of Acyclic (\pm)-1,2- Diols. *New York J. Chem.* **2002**, *26* (5), 1–5.
- (396) Tong, W.; Li, Q.-Y.; Xu, Y.-L.; Wang, H.-S.; Chen, Y.-Y.; Pan, Y.-M. An Unexpected Domino Reaction of β -Keto Sulfones with Acetylene Ketones Promoted by Base: Facile Synthesis of 3(2*H*)-Furanones and Sulfonylbenzenes. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (22), 4025–4035.
- (397) Ghandi, M.; Bayat, Y.; Teimuri-Mofrad, R. A NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF FORMYL AND HYDROXYMETHYL DERIVATIVES OF 4*H*-PYRAN-4-ONE. *Organic Preparations and Procedures International* **2002**, *34* (5), 525–530.
- (398) Cao, Y.; Chen, L.; Xi, Y.; Li, Y.; Yan, X. Stimuli-Responsive 2,6-Diarylethene-4*H*-Pyran-4-One Derivatives: Aggregation Induced Emission Enhancement, Mechanochromism and Solvatochromism. *Materials Letters* **2018**, *212*, 225–230.
- (399) Xia, Y.; Wang, W. Asymmetric Synthesis of Machilin C and Its Analogue. *Chemical Papers* **2010**, *64* (5), 1–5.
- (400) Losantos, R.; Pecourneau, J.; Mourer, M.; Parant, S.; Pasc, A.; Monari, A. Trans-Cis Photoisomerization of Biomimetic Cyclocurcumin Analogous Rationalized by Molecular Modelling. **2021**.
- (401) Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Knapp, S.; Meijer, L. Selectivity, Cocrystal Structures, and Neuroprotective Properties of Leucettines, a Family of Protein Kinase Inhibitors Derived from the Marine Sponge Alkaloid Leucettamine B. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (21), 9312–9330.
- (402) Forschner, R.; Knelles, J.; Bader, K.; Müller, C.; Frey, W.; Köhn, A.; Molard, Y.; Giesselmann, F.; Laschat, S. Flavylium Salts: A Blooming Core for Bioinspired Ionic Liquid Crystals. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (56), 12966–12980.
- (403) G. Banwell, M. Convergent Total Syntheses of the Pentacyclic Lamellarins K, T, U and W via the Addition of Azomethine Ylides to Tethered Tolans. *HETEROCYCLES* **2012**, *84* (2), 1141.
- (404) Song, G.; Zhu, X.; Li, J.; Hu, D.; Zhao, D.; Liao, Y.; Lin, J.; Zhang, L.-H.; Cui, Z.-N. Rational Design of Conformationally Constrained Oxazolidinone-Fused 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives as Potential PDE4 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25* (20), 5709–5717.
- (405) Sutter, A.; Elhabiri, M.; Ulrich, G. Fluorescent PH-Responsive Probes Based on Water-Soluble Boron-Dipyrromethene (BODIPY) Derivatives, Featuring Long-Wavelength Emission. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (43), 11119–11130.
- (406) Ponomareva, O. V.; Lugovskii, A. P.; Lugovskii, A. A.; Males, M. P.; Komlev, I. V.; Nifant'ev, E. E. Synthesis of New Efficient Laser Dyes of Red Spectral Range, the DCM

- Analogs, Based on 2-Aryl-6-Methyl-4H-Pyrone. *Russ J Gen Chem* **2011**, *81* (11), 2310–2315.
- (407) Wang, Z.; Wang, M.; Peng, J.; Xie, Y.; Liu, M.; Gao, W.; Zhou, Y.; Huang, X.; Wu, H. Polymorphism and Multicolor Mechanofluorochromism of a D- π -A Asymmetric 4 H - Pyran Derivative with Aggregation-Induced Emission Property. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123* (45), 27742–27751.
- (408) Blake, P. G.; Speis, A. Kinetics of Thermal Decomposition of Acetic Anhydride in Flow and Static Systems. *J. Chem. Soc. B* **1971**, No. 0, 1877–1878.
- (409) Szwarc, M.; Murawski, J. The Kinetics of the Thermal Decomposition of Acetic Anhydride. *Trans. Faraday Soc.* **1951**, *47* (0), 269–274.
- (410) Atkinson, S. J.; Noble-Eddy, R.; Masters, S. L. Gas-Phase Structures of Ketene and Acetic Acid from Acetic Anhydride Using Very-High-Temperature Gas Electron Diffraction. *J Phys Chem A* **2016**, *120* (12), 2041–2048.
- (411) Voronova, K.; Easter, C. M. M.; Torma, K. G.; Bodi, A.; Hemberger, P.; Sztáray, B. Bifurcated Dissociative Photoionization Mechanism of Acetic Acid Anhydride Revealed by Imaging Photoelectron Photoion Coincidence Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (36), 25161–25168.
- (412) Mai, T. V.-T.; Duong, M. v.; Nguyen, H. T.; Lin, K. C.; Huynh, L. K. Kinetics of Thermal Unimolecular Decomposition of Acetic Anhydride: An Integrated Deterministic and Stochastic Model. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121* (16), 3028–3036.
- (413) Mariella, R. P.; Brown, K. H. A Novel S_N1 Displacement: The Reaction of Tertiary Amines with Acetic Anhydride. *Can. J. Chem.* **1971**, *49* (20), 3348–3351.
- (414) Gol'dfarb, Ya. L.; Belen'kii, L. I. Comment: Concerning the Paper of R. P. Mariella and K. H. Brown "A Novel S_N1 Displacement: The Reaction of Tertiary Amines with Acetic Anhydride." *Can. J. Chem.* **1973**, *51* (13), 2174–2176.
- (415) Li, Y.; Ma, L.; Jia, F.; Li, Z. Amide Bond Formation through Iron-Catalyzed Oxidative Amidation of Tertiary Amines with Anhydrides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (11), 5638–5646.
- (416) Machara, A.; Cox, D. P.; Hudlicky, T. Direct Synthesis of Naltrexone by Palladium-Catalyzed N-Demethylation/Acylation of Oxymorphone: The Benefit of C–H Activation and the Intramolecular Acyl Transfer from C-14 Hydroxy. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354* (14–15), 2713–2718.
- (417) Carroll, R. J.; Leisch, H.; Scocchera, E.; Hudlicky, T.; Cox, D. P. Palladium-Catalyzed N-Demethylation/N-Acylation of Some Morphine and Tropane Alkaloids. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350* (18), 2984–2992.
- (418) Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Navasardyan, M. A.; Erzunov, D. A.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. Annulation-Induced Cascade Transformation of 5-Iodo-1,2,3-Triazoles to 2-(1-Aminoalkyl)Benzoxazoles. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4467–4470.
- (419) Blond, P.; Bevernaegie, R.; Troian-Gautier, L.; Lagrost, C.; Hubert, J.; Reniers, F.; Raussens, V.; Jabin, I. Ready-to-Use Germanium Surfaces for the Development of FTIR-Based Biosensors for Proteins. *Langmuir* **2020**, *36* (40), 12068–12076.
- (420) Ursuegui, S.; Schneider, J. P.; Imbs, C.; Lauvoisard, F.; Dudek, M.; Mosser, M.; Wagner, A. Expedient Synthesis of Trifunctional Oligoethyleneglycol-Amine Linkers and Their Use in the Preparation of PEG-Based Branched Platforms. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (44), 8579–8584.
- (421) Sagara, Y.; Tamaoki, N. Mechanoresponsive Luminescence and Liquid-Crystalline Behaviour of a Cyclophane Featuring Two 1,6-Bis(Phenylethynyl)Pyrene Groups. *RSC Adv.* **2017**, *7* (74), 47056–47062.
- (422) Lu, Y.; Suzuki, T.; Zhang, W.; Moore, J. S.; Mariñas, B. J. Nanofiltration Membranes Based on Rigid Star Amphiphiles. *Chem. Mater.* **2007**, *19* (13), 3194–3204.

- (423) Cai, X.; Mao, D.; Wang, C.; Kong, D.; Cheng, X.; Liu, B. Multifunctional Liposome: A Bright AIEgen-Lipid Conjugate with Strong Photosensitization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (50), 16396–16400.
- (424) Cheng, M. H. Y.; Harmatys, K. M.; Charron, D. M.; Chen, J.; Zheng, G. Stable J-Aggregation of an Aza-BODIPY-Lipid in a Liposome for Optical Cancer Imaging. *Angew. Chem.* **2019**, *131* (38), 13528–13533.
- (425) Rosseto, R.; Hajdu, J. Peptidophospholipids: Synthesis, Phospholipase A2 Catalyzed Hydrolysis, and Application to Development of Phospholipid Prodrugs. *Chemistry and Physics of Lipids* **2014**, *183*, 110–116.
- (426) Rosseto, R.; Hajdu, J. Synthesis of Oligo(Ethylene Glycol) Substituted Phosphatidylcholines: Secretory PLA2-Targeted Precursors of NSAID Prodrugs. *Chemistry and Physics of Lipids* **2010**, *163* (1), 110–116.
- (427) Massiot, J.; Rosilio, V.; Ibrahim, N.; Yamamoto, A.; Nicolas, V.; Kononov, O.; Tanaka, M.; Makky, A. Newly Synthesized Lipid–Porphyrin Conjugates: Evaluation of Their Self-Assembling Properties, Their Miscibility with Phospholipids and Their Photodynamic Activity In Vitro. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (72), 19179–19194.
- (428) Chu, S.; Subrahmanyam, A. V.; Huber, G. W. The Pyrolysis Chemistry of a β -O-4 Type Oligomeric Lignin Model Compound. *Green Chem.* **2012**, *15* (1), 125–136.
- (429) Montgomery, J. R. D.; Lancefield, C. S.; Miles-Barrett, D. M.; Ackermann, K.; Bode, B. E.; Westwood, N. J.; Lebl, T. Fractionation and DOSY NMR as Analytical Tools: From Model Polymers to a Technical Lignin. *ACS Omega* **2017**, *2* (11), 8466–8474.
- (430) Sampedro, D.; Migani, A.; Pepi, A.; Busi, E.; Basosi, R.; Latterini, L.; Elisei, F.; Fusi, S.; Ponticelli, F.; Zanirato, V.; Olivucci, M. Design and Photochemical Characterization of a Biomimetic Light-Driven Z/E Switcher. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (30), 9349–9359.
- (431) Skotnicka, A.; Czeleń, P. Substituent and Solvent Polarity on the Spectroscopic Properties in Azo Derivatives of 2-Hydroxynaphthalene and Their Difluoroboranes Complexes. *Materials (Basel)* **2021**, *14* (12), 3387.
- (432) Bondarev, S. L.; Knyukshto, V. N.; Stepuro, V. I.; Stupak, A. P.; Turban, A. A. Fluorescence and Electronic Structure of the Laser Dye DCM in Solutions and in Polymethylmethacrylate. *Journal of Applied Spectroscopy* **2004**, *71* (2), 194–201.
- (433) Kölsch, S.; Ihmels, H.; Mattay, J.; Sewald, N.; Patrick, B. O. Reversible Photoswitching of the DNA-Binding Properties of Styrylquinolinizinium Derivatives through Photochromic [2 + 2] Cycloaddition and Cycloreversion. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 111–124.
- (434) Holzmann, N.; Bernasconi, L.; Callaghan, K. M.; Bisby, R. H.; Parker, A. W. Charge Transfer in Trans-Combretastatins. *Chemical Physics Letters* **2018**, *692*, 146–151.
- (435) Peña, L. A.; Chan, A. M.; Cohen, L. R.; Hou, K.; Harvey, B. M.; Hoggard, P. E. Photodecomposition of Chloroform Catalyzed by Unmodified MCM-41 Mesoporous Silica. *Photochemistry and Photobiology* **2014**, *90* (4), 760–766.
- (436) Muñoz, Z.; Cohen, A. S.; Nguyen, L. M.; McIntosh, T. A.; Hoggard, P. E. Photocatalysis by Tetraphenylporphyrin of the Decomposition of Chloroform. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7* (3), 337–343.
- (437) Ji, Y.; DiRocco, D. A.; Hong, C. M.; Wismer, M. K.; Reibarkh, M. Facile Quantum Yield Determination via NMR Actinometry. *Org. Lett.* **2018**, *20* (8), 2156–2159.
- (438) Čechová, L.; Kind, J.; Dračinský, M.; Filo, J.; Janeba, Z.; Thiele, C. M.; Cigáň, M.; Procházková, E. Photoswitching Behavior of 5-Phenylazopyrimidines: In Situ Irradiation NMR and Optical Spectroscopy Combined with Theoretical Methods. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (11), 5986–5998.
- (439) Casimiro, L.; Maisonneuve, S.; Retailleau, P.; Silvi, S.; Xie, J.; Métivier, R. Photophysical Properties of 4-Dicyanomethylene-2-methyl-6-(*p*-dimethylamino-styryl)-4*H*-pyran Revisited: Fluorescence versus Photoisomerization. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*

- (63), 14341–14350.
- (440) Bozzuto, G.; Molinari, A. Liposomes as Nanomedical Devices. *Int J Nanomedicine* **2015**, *10*, 975–999.
- (441) Lombardo, D.; Kiselev, M. A. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (3), 543.
- (442) Nakhaei, P.; Margiana, R.; Bokov, D. O.; Abdelbasset, W. K.; Jadidi Kouhbanani, M. A.; Varma, R. S.; Marofi, F.; Jarahian, M.; Beheshtkhoo, N. Liposomes: Structure, Biomedical Applications, and Stability Parameters With Emphasis on Cholesterol. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2021**, *9*.
- (443) Lorin, A.; Flore, C.; Thomas, A.; Brasseur, R. Les liposomes : description, fabrication et applications. 14.
- (444) Daraee, H.; Etemadi, A.; Kouhi, M.; Alimirzalu, S.; Akbarzadeh, A. Application of Liposomes in Medicine and Drug Delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* **2016**, *44* (1), 381–391.
- (445) Coderch, L.; Fonollosa, J.; De Pera, M.; Estelrich, J.; De La Maza, A.; Parra, J. L. Influence of Cholesterol on Liposome Fluidity by EPR. Relationship with Percutaneous Absorption. *J Control Release* **2000**, *68* (1), 85–95.
- (446) Wang, W.-Z.; Huang, L.-B.; Zheng, S.-P.; Moulin, E.; Gavat, O.; Barboiu, M.; Giuseppone, N. Light-Driven Molecular Motors Boost the Selective Transport of Alkali Metal Ions through Phospholipid Bilayers. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143* (38), 15653–15660.
- (447) Fu, H.; Zhang, H.; Chen, H.; Shao, X.; Chipot, C.; Cai, W. Zooming across the Free-Energy Landscape: Shaving Barriers, and Flooding Valleys. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9* (16), 4738–4745.
- (448) Fu, H.; Shao, X.; Cai, W.; Chipot, C. Taming Rugged Free Energy Landscapes Using an Average Force. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (11), 3254–3264.
- (449) Robin, T.-J. Etude Des Interactions Molécules d'intérêt Pharmacologique/Modèles Membranaires : Cas Des Polyènes et de Nouvelles Molécules Antipaludiques. These de doctorat, Compiègne, 2014.
- (450) Dynarowicz-Łatka, P.; Hac-Wydro, K. Interactions between Phosphatidylcholines and Cholesterol in Monolayers at the Air/Water Interface. *Colloids Surf B Biointerfaces* **2004**, *37* (1–2), 21–25.
- (451) Manna, E.; Barai, M.; Mandal, M. K.; Sultana, H.; Bykov, A. G.; Akentiev, A. V.; Noskov, B. A.; Yusa, S.; Panda, A. K. Composition, Functionality and Structural Correlates of Mixed Lipid Monolayers at Air-Water Interface. *JCIS Open* **2021**, *3*, 100022.
- (452) Sęk, A.; Perczyk, P.; Szczeń, A.; Wydro, P. The Interactions of Trace Amounts of Ionic Surfactants with Mixed 1,2-Dipalmitoyl-Sn-Glycero-3-Phosphocholine (DPPC)/Cholesterol Membranes. *Journal of Molecular Liquids* **2022**, *353*, 118805.
- (453) Kaganer, V. M.; Möhwald, H.; Dutta, P. Structure and Phase Transitions in Langmuir Monolayers. *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71* (3), 779–819.
- (454) Toimil, P.; Prieto, G.; Jr, J. M.; Sarmiento, F. A Comparative Study of F-DPPC/DPPC Mixed Monolayers. Influence of Subphase Temperature on F-DPPC and DPPC Monolayers. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12* (40), 13323–13332.
- (455) Baret, J. F.; Hasmonay, H.; Firpo, J. L.; Dupin, J. J.; Dupeyrat, M. The Different Types of Isotherm Exhibited by Insoluble Fatty Acid Monolayers. A Theoretical Interpretation of Phase Transitions in the Condensed State. *Chemistry and Physics of Lipids* **1982**, *30* (2), 177–187.
- (456) Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The*

- Journal of Chemical Physics* **1993**, 98 (7), 5648–5652.
- (457) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B. **2016**, *Gaussian, Inc.*
- (458) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. A New Hybrid Exchange–Correlation Functional Using the Coulomb-Attenuating Method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters* **2004**, 393 (1–3), 51–57.
- (459) Barbatti, M.; Ruckebauer, M.; Plasser, F.; Pittner, J.; Granucci, G.; Persico, M.; Lischka, H. Newton-X: A Surface-Hopping Program for Nonadiabatic Molecular Dynamics: Newton-X. *WIREs Comput Mol Sci* **2014**, 4 (1), 26–33.
- (460) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics* **1972**, 56 (5), 2257–2261.
- (461) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (8), 2999–3094.
- (462) Turan, H. T.; Eken, Y.; Marazzi, M.; Pastore, M.; Aviyente, V.; Monari, A. Assessing One- and Two-Photon Optical Properties of Boron Containing Arenes. *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120 (32), 17916–17926.
- (463) Gattuso, H.; Dumont, E.; Marazzi, M.; Monari, A. Two-Photon-Absorption DNA Sensitization via Solvated Electron Production: Unraveling Photochemical Pathways by Molecular Modeling and Simulation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18 (27), 18598–18606.
- (464) Gattuso, H.; Monari, A.; Marazzi, M. Photophysics of Chlorin E6: From One- and Two-Photon Absorption to Fluorescence and Phosphorescence. *RSC Adv.* **2017**, 7 (18), 10992–10999.
- (465) Aidas, K.; Angeli, C.; Bak, K. L.; Bakken, V.; Bast, R.; Boman, L.; Christiansen, O.; Cimiraglia, R.; Coriani, S.; Dahle, P.; Dalskov, E. K.; Ekström, U.; Enevoldsen, T.; Eriksen, J. J.; Ettenhuber, P.; Fernández, B.; Ferrighi, L.; Fliegl, H.; Frediani, L.; Hald, K.; Halkier, A.; Hättig, C.; Heiberg, H.; Helgaker, T.; Hennum, A. C.; Hettema, H.; Hjertenaes, E.; Høst, S.; Høyvik, I.-M.; Iozzi, M. F.; Jansík, B.; Jensen, H. J. Aa.; Jonsson, D.; Jørgensen, P.; Kauczor, J.; Kirpekar, S.; Kjaergaard, T.; Klopper, W.; Knecht, S.; Kobayashi, R.; Koch, H.; Kongsted, J.; Krapp, A.; Kristensen, K.; Ligabue, A.; Lutnaes, O. B.; Melo, J. I.; Mikkelsen, K. V.; Myhre, R. H.; Neiss, C.; Nielsen, C. B.; Norman, P.; Olsen, J.; Olsen, J. M. H.; Osted, A.; Packer, M. J.; Pawłowski, F.; Pedersen, T. B.; Provasi, P. F.; Reine, S.; Rinkevicius, Z.; Ruden, T. A.; Ruud, K.; Rybkin, V. V.; Sałek, P.; Samson, C. C. M.; de Merás, A. S.; Saue, T.; Sauer, S. P. A.; Schimmelpfennig, B.; Sneskov, K.; Steindal, A. H.; Sylvester-Hvid, K. O.; Taylor, P. R.; Teale, A. M.; Tellgren, E. I.; Tew, D. P.; Thorvaldsen, A. J.; Thøgersen, L.; Vahtras, O.; Watson, M. A.; Wilson, D. J. D.; Ziolkowski, M.; Ågren, H. The Dalton Quantum Chemistry Program System: The Dalton Program. *WIREs Comput Mol Sci* **2014**, 4 (3), 269–284.
- (466) Andersson, Kerstin.; Malmqvist, P. Aake.; Roos, B. O.; Sadlej, A. J.; Wolinski, Krzysztof. Second-Order Perturbation Theory with a CASSCF Reference Function. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94 (14), 5483–5488.
- (467) Andersson, K.; Malmqvist, P.; Roos, B. O. Second-order Perturbation Theory with a Complete Active Space Self-consistent Field Reference Function. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96 (2), 1218–1226.
- (468) Losantos, R.; Pecourneau, J.; Mourer, M.; Parant, S.; Pasc, A.; Monari, A. Trans–Cis Photoisomerization of a Biomimetic Cyclocurcumin Analogue Rationalized by Molecular Modelling. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, 23 (22), 12842–12849.
- (469) Martin, R. L. Natural Transition Orbitals. *J. Chem. Phys.* **2003**, 118 (11), 4775–4777.
- (470) Aquilante, F.; Autschbach, J.; Carlson, R. K.; Chibotaru, L. F.; Delcey, M. G.; De Vico, L.; Fdez. Galván, I.; Ferré, N.; Frutos, L. M.; Gagliardi, L.; Garavelli, M.; Giussani, A.;

- Hoyer, C. E.; Li Manni, G.; Lischka, H.; Ma, D.; Malmqvist, P. Å.; Müller, T.; Nenov, A.; Olivucci, M.; Pedersen, T. B.; Peng, D.; Plasser, F.; Pritchard, B.; Reiher, M.; Rivalta, I.; Schapiro, I.; Segarra-Martí, J.; Stenrup, M.; Truhlar, D. G.; Ungur, L.; Valentini, A.; Vancoillie, S.; Veryazov, V.; Vysotskiy, V. P.; Weingart, O.; Zapata, F.; Lindh, R. Molcas 8: New Capabilities for Multiconfigurational Quantum Chemical Calculations across the Periodic Table. *Journal of Computational Chemistry* **2016**, *37* (5), 506–541.
- (471) Fdez. Galván, I.; Vacher, M.; Alavi, A.; Angeli, C.; Aquilante, F.; Autschbach, J.; Bao, J. J.; Bokarev, S. I.; Bogdanov, N. A.; Carlson, R. K.; Chibotaru, L. F.; Creutzberg, J.; Dattani, N.; Delcey, M. G.; Dong, S. S.; Dreuw, A.; Freitag, L.; Frutos, L. M.; Gagliardi, L.; Gendron, F.; Giussani, A.; González, L.; Grell, G.; Guo, M.; Hoyer, C. E.; Johansson, M.; Keller, S.; Knecht, S.; Kovačević, G.; Källman, E.; Li Manni, G.; Lundberg, M.; Ma, Y.; Mai, S.; Malhado, J. P.; Malmqvist, P. Å.; Marquetand, P.; Mewes, S. A.; Norell, J.; Olivucci, M.; Oppel, M.; Phung, Q. M.; Pierloot, K.; Plasser, F.; Reiher, M.; Sand, A. M.; Schapiro, I.; Sharma, P.; Stein, C. J.; Sørensen, L. K.; Truhlar, D. G.; Ugandi, M.; Ungur, L.; Valentini, A.; Vancoillie, S.; Veryazov, V.; Weser, O.; Wesolowski, T. A.; Widmark, P.-O.; Wouters, S.; Zech, A.; Zobel, J. P.; Lindh, R. OpenMolcas: From Source Code to Insight. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15* (11), 5925–5964.
- (472) Carvalho, A. T. P.; Swart, M. Electronic Structure Investigation and Parametrization of Biologically Relevant Iron–Sulfur Clusters. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54* (2), 613–620.
- (473) Dickson, C. J.; Madej, B. D.; Skjerve, Å. A.; Betz, R. M.; Teigen, K.; Gould, I. R.; Walker, R. C. Lipid14: The Amber Lipid Force Field. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10* (2), 865–879.
- (474) Hopkins, C. W.; Le Grand, S.; Walker, R. C.; Roitberg, A. E. Long-Time-Step Molecular Dynamics through Hydrogen Mass Repartitioning. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11* (4), 1864–1874.
- (475) Phillips, J. C.; Braun, R.; Wang, W.; Gumbart, J.; Tajkhorshid, E.; Villa, E.; Chipot, C.; Skeel, R. D.; Kalé, L.; Schulten, K. Scalable Molecular Dynamics with NAMD. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26* (16), 1781–1802.
- (476) Phillips, J. C.; Hardy, D. J.; Maia, J. D. C.; Stone, J. E.; Ribeiro, J. V.; Bernardi, R. C.; Buch, R.; Fiorin, G.; Hémin, J.; Jiang, W.; McGreevy, R.; Melo, M. C. R.; Radak, B. K.; Skeel, R. D.; Singharoy, A.; Wang, Y.; Roux, B.; Aksimentiev, A.; Luthey-Schulten, Z.; Kalé, L. V.; Schulten, K.; Chipot, C.; Tajkhorshid, E. Scalable Molecular Dynamics on CPU and GPU Architectures with NAMD. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153* (4), 044130.
- (477) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD: Visual Molecular Dynamics. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14* (1), 33–38, 27–28.
- (478) Fiorin, G.; Klein, M. L.; Hémin, J. Using Collective Variables to Drive Molecular Dynamics Simulations. *Molecular Physics* **2013**, *111* (22–23), 3345–3362.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications

Pecourneau, J., Losantos, R., Gansmuller, A., Bernhard, Y., Parant, S., Mourer, M., Monari, A., Pasc, A. Tuning the competition between photoisomerization and photothermy in biomimetic cyclocurcumin analogues. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. (En cours de soumission)

Delova, A., Losantos, R., **Pecourneau, J.**, Bernhard, Y., Mourer, M., Monari, A., Pasc, A.; Phase transitions in lipid bilayers by biomimetic photoswitches based on cyclocurcumin. *J. Chem. Inf. Model.* (En cours de soumission)

Pecourneau, J., Losantos, R., Delova, A., Bernhard, Y., Parant, S., Mourer, M., Monari, A., Pasc, A.; Biomimetic photo-switches softening model lipid membranes. *Langmuir*. **2022**. (Accepté)

Losantos, R., **Pecourneau, J.**, Mourer, M., Parant, S., Pasc, A., Monari, A.; *Trans-cis* photoisomerization of biomimetic cyclocurcumin analogues rationalized by molecular modelling. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, 23 (22), 12842-12849.

Pecourneau, J., Losantos, R., Monari, A., Parant, S., Pasc, A., Mourer, M.; Synthesis and photoswitching properties of bioinspired dissymmetric γ -pyrone, an analogue of cyclocurcumin. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (12), 8112-8126.

Communications orales internationales

Pecourneau, J., Losantos, R., Monari, A., Parant, S., Bernhard, Y., Mourer, M., Pasc, A. Cyclocurcumin analogues triggering photoassisted therapies. *28th IUPAC Symposium on Photochemistry – 28th PhotoIUPAC*. 17-22 Juillet **2022**, Amsterdam, Pays-Bas.

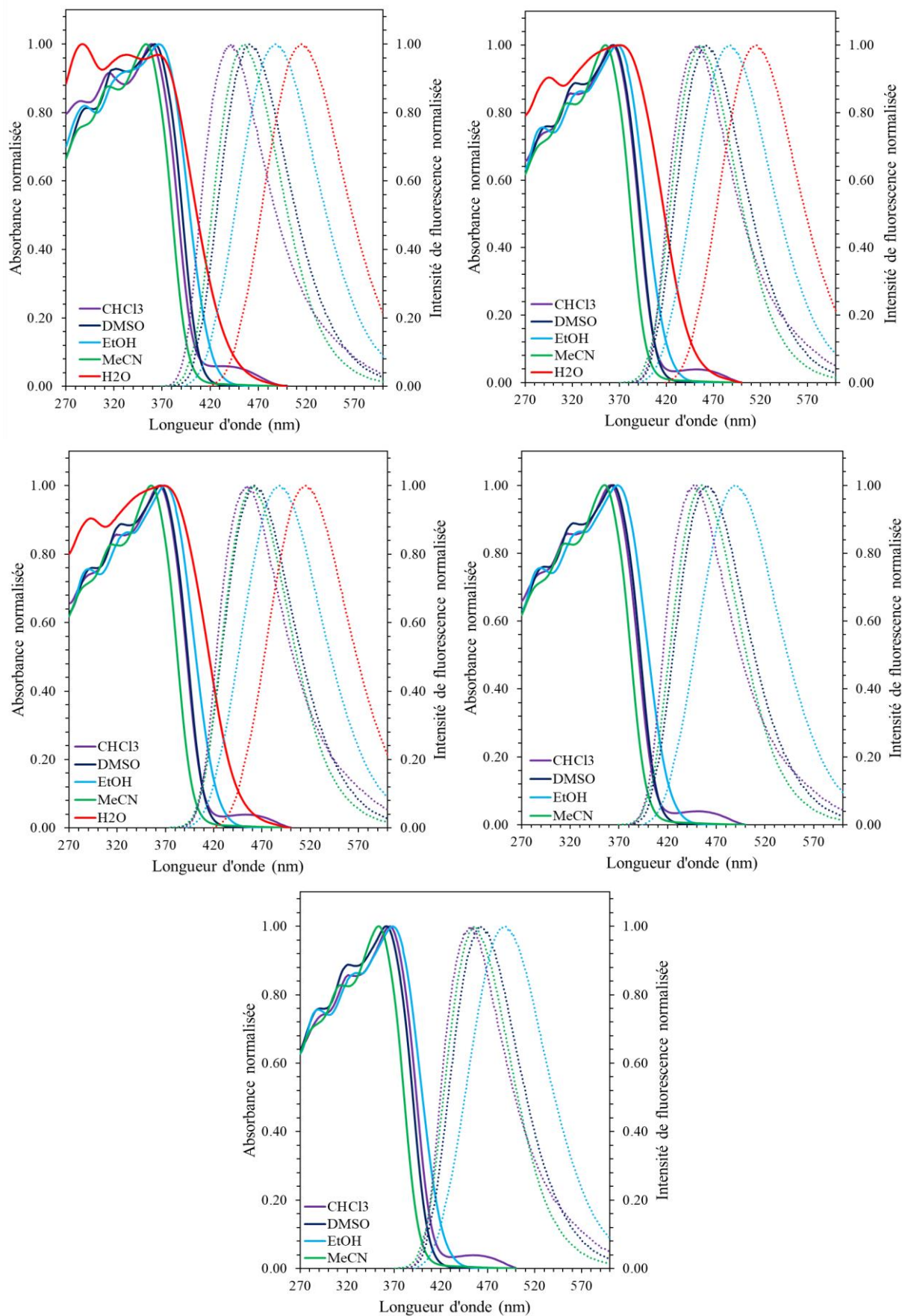
Pecourneau, J., Losantos, R., Monari, A., Gansmuller, A., Parant, S., Bernhard, Y., Pasc, A., Mourer, M. Synthesis and photoswitching properties of bioinspired dissymmetric γ -pyrones, analogues of cyclocurcumin. *SECO 58 (Semaine d'études de chimie organique)*, 19-24 Septembre **2021**, Bussang, France.

Communications orales nationales

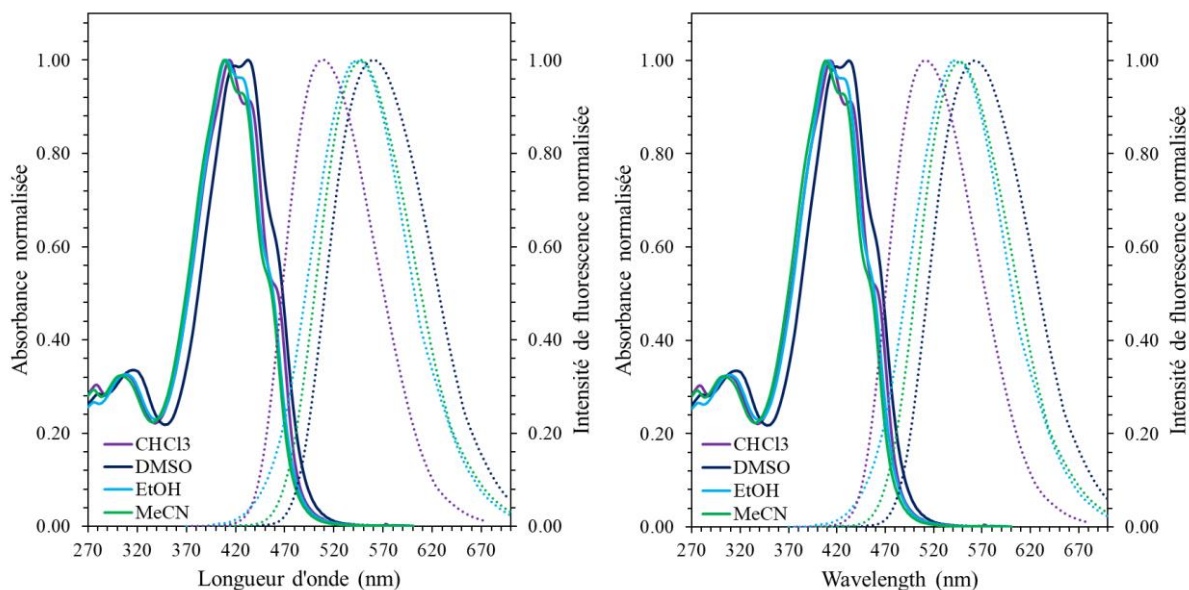
Pecourneau, J., Losantos, R., Monari, A., Parant, S., Bernhard, Y., Mourer, M., Pasc, A. Perturbation de la fluidité membranaire par la réponse photoinduite d'analogues biomimétiques de la cyclocurcumine. *1^{ère} Journée Scientifique SCF-GFP Grand-Est*, 05-07 Juillet 2022, Besançon, France.

Pecourneau, J., Losantos, R., Monari, A., Parant, S., Bernhard, Y., Mourer, M., Pasc, A. Réponse photoinduite des analogues biomimétiques de la cyclocurcumine : vers des thérapies assistées par la lumière. *Colloque conjoint HappyBio-SFPb-SFPMed*, 24-26 Novembre 2021, Toulouse, France.

ANNEXES



Annexe 1. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Kéto **39** (A), **42** (B), **43** (C), **55** (D) et **56** (E) dans différents solvants



Annexe 2. Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes en pointillés) des composés Malo **57** (A) et **58** (B) dans différents solvants

Annexe 3. Propriétés optiques des composés Kéto (**39**, **42-43** et **55-56**) et Malo (**57-58**)

Entrée	Composé	Propriétés	Solvants			
			$CHCl_3$	$MeCN$	$DMSO$	$EtOH$
1	39	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	359 (24,6)	354 (27,2)	363 (26,9)	366 (24,7)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	441 (0,02)	455 (0,02)	461 (0,01)	488 (0,01)
2	42	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	362 (25,8)	356 (30,3)	364 (29)	367 (31,6)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	452 (0,05)	457 (0,02)	462 (0,02)	487 (0,02)
3	43	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	364 (27,4)	356 (33,3)	365 (28,6)	370 (31)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	454 (0,04)	460 (0,02)	462 (0,02)	488 (0,03)
4	55	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	366 (31,2)	354 (35)	362 (29,9)	369 (29,5)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	451 (0,02)	456 (0,02)	462 (0,02)	488 (0,02)
5	56	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	362 (36)	356 (40,6)	364 (33,7)	369 (32,8)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	447 (0,02)	455 (0,02)	460 (0,02)	490 (0,02)
6	57	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (47,1)	408 (46,9)	416 (45,8)	410 (42,5)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	510 (0,01)	547 (0,01)	558 (0,02)	544 (0,01)
7	58	$\lambda_{abs} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (47,2)	408 (50,4)	416 (47)	411 (44,6)
		$\lambda_{em} (\Phi_f)$	511 (0,01)	547 (0,01)	561 (0,02)	544 (0,01)

Annexe 4. Propriétés optiques des composés Kéto dans d'autres solvants organiques

Entrée	Composé	Propriétés	Solvants					
			<i>Toluène</i>	<i>CH₂Cl₂</i>	<i>THF</i>	<i>MeOH</i>	<i>1-Octanol</i>	<i>E.G.</i>
1	1	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	351 (31,5)	354 (27,1)	357 (37)	371 (27,6)	379 (24,4)	378 (24,8)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	428 (<0,01)	439 (<0,01)	432 (0,01)	515 (0,01)	480 (0,05)	513 (0,02)
2	39	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	354 (25,8)	357 (27,2)	352 (29,8)	366 (28,5)	375 (28,1)	374 (24,3)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	418 (<0,01)	442 (0,01)	422 (0,01)	490 (0,01)	456 (0,03)	502 (0,01)
3	40	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	356 (34,2)	360 (33,7)	355 (36,8)	370 (32,1)	372 (33,7)	375 (31,7)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	418 (<0,01)	446 (0,01)	425 (0,01)	500 (0,01)	460 (0,07)	514 (0,03)
4	41	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	355 (34,2)	359 (33,7)	354 (36,8)	370 (32,1)	372 (33,7)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	416 (<0,01)	450 (0,01)	427 (0,01)	499 (0,01)	462 (0,02)	Micelles
5	42	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	354 (28,5)	360 (28,8)	353 (40,6)	368 (31,5)	371 (30,1)	375 (25,6)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	420 (<0,01)	444 (0,01)	436 (0,01)	501 (0,01)	465 (0,06)	511 (0,03)
6	43	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	358 (30,6)	362 (33,8)	357 (36,6)	368 (34,1)	371 (30,7)	376 (26)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	422 (<0,01)	444 (0,01)	428 (0,01)	500 (0,01)	467 (0,05)	511 (0,03)
7	44	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	385 (30,8)	389 (33,4)	385 (39,2)	387 (27,7)	399 (26,7)	394 (23,5)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	479 (0,02)	536 (0,03)	503 (0,03)	593 (<0,01)	558 (0,04)	592 (<0,01)
8	56	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	357 (35,3)	360 (33,9)	355 (37,2)	372 (33)	372 (34,4)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	417 (<0,01)	453 (0,03)	430 (0,03)	500 (0,01)	462 (0,08)	Micelles
9	56	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	355 (31,8)	359 (36,1)	354 (34,5)	371 (37,3)	372 (32,2)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	418 (<0,01)	451 (0,03)	427 (0,03)	500 (<0,01)	464 (0,08)	Micelles

Annexe 5. Propriétés optiques des composés Malo dans d'autres solvants organiques

Entrée	Composé	Propriétés	Solvants					
			<i>Toluène</i>	<i>CH₂Cl₂</i>	<i>THF</i>	<i>MeOH</i>	<i>1-Octanol</i>	<i>E.G.</i>
1	49	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	416 (48,2)	414 (53,7)	414 (53,9)	411 (52,1)	417 (49,2)	418 (40,6)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	515 (<0,01)	544 (<0,01)	527 (<0,01)	578 (0,01)	555 (0,01)	581 (0,02)
2	50	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (48,9)	411 (54,1)	412 (54,6)	409 (55,4)	414 (45,6)	414 (20,5)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	510 (<0,01)	531 (<0,01)	515 (<0,01)	565 (0,01)	539 (0,02)	565 (0,03)
3	51	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (48,1)	411 (52,3)	412 (52,3)	410 (47,8)	414 (51)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	504 (<0,01)	551 (<0,01)	511 (<0,01)	551 (0,01)	518 (0,01)	Micelles
4	52	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	427 (33,7)	422 (37,4)	426 (50,5)	417 (40,3)	425 (35,3)	425 (33,3)
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	597 (0,06)	631 (0,05)	623 (0,07)	667 (<0,01)	626 (0,04)	575 (<0,01)
5	57	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	413 (47,3)	411 (52,9)	412 (46,5)	409 (47,2)	414 (48,7)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	502 (<0,01)	516 (<0,01)	515 (<0,01)	553 (0,01)	517 (0,09)	Micelles
6	58	$\lambda_{\text{abs}} (\epsilon \cdot 10^3)$	414 (48,7)	412 (52,4)	412 (50,9)	409 (50,7)	414 (52,5)	Micelles
		$\lambda_{\text{em}} (\Phi_f)$	501 (<0,01)	517 (<0,01)	515 (<0,01)	555 (0,01)	521 (0,01)	Micelles

Annexe 6. Ratios E/Z des composés **39**, **42** et **43** dans différents solvants à l'état initial (EI) et après irradiation à 375 nm (EPS1) et à 300 nm (EPS2)

Entrée	Composé	Solvant	E/Z (EI)	E/Z (EPS1)	E/Z (EPS2)
1	39	Chloroforme- <i>d</i>	95/5	18/82	72/28
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	94/6	17/83	48/52
		DMSO- <i>d</i> ₆	95/5	50/50	84/16
		Ethanol- <i>d</i> ₆	94/6	33/67	65/35
2	42	Chloroforme- <i>d</i>	96/4	22/78	74/26
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	96/4	17/83	50/50
		DMSO- <i>d</i> ₆	95/5	48/52	82/18
		Ethanol- <i>d</i> ₆	94/6	32/68	66/34
3	43	Chloroforme- <i>d</i>	92/8	28/72	78/22
		Acétonitrile- <i>d</i> ₃	93/7	19/81	55/45
		DMSO- <i>d</i> ₆	90/10	48/52	84/16
		Ethanol- <i>d</i> ₆	91/9	32/68	68/32

Annexe 7. Constantes de cinétique et temps de demi-vie des réactions de photoisomérisation des composés Kéto (**39**, **42** et **43**)

Entrée	Composé	Solvant	$k_{E \rightarrow Z}^{375} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{375}$ (s)	$k_{Z \rightarrow E}^{300} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{300}$ (s)	$k_{Z \rightarrow E}^{nr} \cdot 10^6$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}^{nr}$ (s)
1	39	CHCl ₃	15	46	206	3,4	0/0	0/0
		MeCN	20	35	172	4,0	0/0	0/0
		DMSO	7	99	124	5,6	0/0	0/0
		EtOH	13	53	194	3,6	0/0	0/0
2	42	CHCl ₃	18	39	164	4,2	0/0	0/0
		MeCN	20	35	240	2,9	0/0	0/0
		DMSO	7	99	107	6,5	0/0	0/0
		EtOH	12	58	200	3,5	0/0	0/0
3	43	CHCl ₃	19	37	228	3,1	0/0	0/0
		MeCN	21	33	248	2,8	0/0	0/0
		DMSO	8	87	120	5,8	0/0	0/0
		EtOH	13	53	143	4,8	0/0	0/0

Résumé

Au-delà de la thérapie photodynamique (PDT), il existe plusieurs alternatives thérapeutiques assistées par la lumière parmi lesquelles la thérapie photothermique (PTT) ou encore la photoisomérisation dont l'action mécanique induirait des dommages cellulaires au sein des membranes. De plus, les molécules capables d'absorber simultanément deux photons permettraient de surmonter la nécessité d'une excitation à haute énergie par photon tout en gardant une pénétration suffisante des tissus. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la conception et à l'étude d'analogues biomimétiques de la cyclocurcumine (CC), un photoswitch *E/Z* naturel. Guidé par la modélisation moléculaire, ces nouveaux composés de type donneur-accepteur ont été structurellement conçus pour accroître la section efficace d'absorption à deux photons (σ_2).

Dans un premier temps, nous avons synthétisé deux classes d'analogues de la CC portant des groupements accepteurs (oxo et malonitrile) et donneurs (hydroxy, alcoxy et amine) ainsi qu'un bras PEG pour augmenter leur hydrophilie. Libres en solution, les dérivés oxo subissent une isomérisation photoinduite réversible, sans aucune isomérisation thermique en retour dans l'obscurité alors que les dérivés malonitrile ne photocommutent plus mais subissent une relaxation vibrationnelle. Elle conduit ainsi à une augmentation de température, d'intérêt en thérapie photothermique. Enfin, confinées dans un environnement lipidique (bicouches de liposomes et monocouches de Langmuir), la cinétique d'isomérisation directe $E \rightarrow Z$ des composés oxo est fortement ralentie et aucune isomérisation retour $Z \rightarrow E$ n'est observée, ni thermique ni sous illumination. Ces mêmes composés ont montré une efficacité certaine pour perturber la fluidité membranaire, plus ou moins prononcée selon la forme, *Z* ou *E*, la longueur de la chaîne alcoxy ou encore la présence du motif PEG. Les dérivés malonitrile quant à eux se voient diminuer leur effet photothermique au sein des bicouches lipidiques, après plusieurs cycles d'irradiation.

L'ensemble de cette étude est une preuve de concept quant au potentiel des réponses photoinduites des analogues de la cyclocurcumine pour la perturbation de la fluidité membranaire vers une potentielle utilisation *in vivo*.

Mots-clés : *cyclocurcumine, photoisomérisation, photothermie, fluorescence, fluidité membranaire, liposome, monocouches de Langmuir.*

Abstract

Beyond photodynamic therapy (PDT), there are several light-assisted therapeutic alternatives, including photothermal therapy (PTT) and photoisomerization, whose mechanical action would induce cellular damage within the membranes. Also, molecules able to simultaneously absorb two photons would overcome the need for high energy excitation per photon while maintaining sufficient tissue penetration. In this context, we were interested in designing and studying biomimetic analogues of cyclocurcumin (CC), a natural *E/Z* photoswitch. Guided by molecular modeling, those novel donor-acceptor compounds were structurally designed to increase the effective two-photon absorption cross section (σ_2).

First, we synthesized two classes of CC analogues bearing acceptor (oxo and malonitrile) and donor (hydroxy, alkoxy and amine) groups as well as a PEG arm to increase their hydrophilicity. Free in solution, the oxo derivatives show a reversible photoinduced isomerization, without any thermal isomerization in the dark, whereas the malonitrile derivatives do not photoswitch but undergo a vibrational relaxation. This is leading to a temperature increase, of interest in photothermal therapy. Finally, confined in a lipidic environment (liposomes bilayers and Langmuir monolayers), the direct $E \rightarrow Z$ isomerization kinetics of oxo compounds is strongly slowed down and no $Z \rightarrow E$ back isomerization is observed. Those compounds also showed a certain efficiency to disrupt membrane fluidity, more or less pronounced depending on the form, *Z* or *E*, the length of the alkoxy chain or the presence of the PEG unit. The malonitrile derivatives exhibit a diminished photothermal effect in lipid bilayers after several irradiation cycles.

Taken together, this study is a proof of concept for the potential of photoinduced responses of cyclocurcumin analogs for disruption of membrane fluidity towards potential use *in vivo*.

Keywords: *cyclocurcumin, photoisomerization, photothermia, fluorescence, membrane fluidity, liposome, Langmuir film.*