



HAL
open science

Utilisation d'hétérocycles [5,6]bicycliques avec un atome d'azote en jonction de cycles comme groupes électro-donneurs pour la synthèse de colorants proche infra-rouge

Léa Valla

► To cite this version:

Léa Valla. Utilisation d'hétérocycles [5,6]bicycliques avec un atome d'azote en jonction de cycles comme groupes électro-donneurs pour la synthèse de colorants proche infra-rouge. Chimie. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2023. Français. <NNT : 2023ENSL0065>. <tel-04881051>

HAL Id: tel-04881051

<https://hal.science/tel-04881051v1>

Submitted on 18 Nov 2025

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.



HAL Authorization



THÈSE

en vue de l'obtention du grade de Docteur, délivré par
L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

École Doctorale N° 206
École Doctorale de Chimie (chimie, procédés, environnement)

Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 29/09/2023, par :

Léa VALLA

Utilisation d'hétérocycles [5,6]bicycliques avec un atome d'azote en jonction de cycles comme groupes électro-donneurs pour la synthèse de colorants proche infra-rouge

Devant le jury composé de :

PASCAL Simon	Chargé de recherche HDR, <i>Université de Nantes</i>	Rapporteur
MAHUTEAU-BETZER Florence	Directrice de recherche, <i>Université de Paris-Saclay</i>	Rapporteuse
BURGER Alain	Professeur des Universités, <i>Université de Nice</i>	Examineur
ANDRAUD Chantal	Directrice de Recherche, <i>ENS de Lyon</i>	Examinatrice
BRETONNIÈRE Yann	Chargé de recherche HDR, <i>ENS de Lyon</i>	Directeur de thèse

Table des matières

RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vi
ABBRÉVIATIONS	vii
INTRODUCTION	1
<i>I. Intérêt du proche infrarouge pour l'imagerie in vivo</i>	2
<i>II. Exemples de molécules organiques dans la 2^{ème} zone de proche infrarouge</i>	4
II.1. Structures de type quadripolaire.....	4
II.2. BODIPYs	6
II.3. Fluorophores dérivés d'une structure xanthène	6
II.4. Polyméthines	7
<i>III. Conclusion</i>	8
CHAPITRE I : Fluorophores à base de systèmes [5,6]hétérobicycliques comportant un azote en tête de pont	9
<i>I. Etude de l'utilisation de l'indolizine comme groupe électrodonneur au sein de fluorophores</i> .	10
I.1. Structure, synthèse et réactivité de l'indolizine	10
I.2. Synthèse de colorants à base d'indolizine.....	12
I.2.1. Fluorophores dipolaires	13
I.2.2. Cyanines.....	15
I.2.3. Autres fluorophores.....	18
I.2.4. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu	19
<i>II. Autres systèmes [5,6]hétérobicycliques comportant un azote en tête de pont</i>	21
II.1. Utilisation en pharmacologie et synthèse des imidazopyridines	21
II.1.1. Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines	22
II.1.2. Synthèse des imidazo[1,5-a]pyridines	23
II.2. Fluorophores à base d'imidazo[1,2-a]pyridines	25
II.2.1. Fluorophores dipolaires et hémicyanines.....	25
II.2.2. Fluorophores ESIPT	27
II.2.3. Complexes métalliques.....	28
II.2.4. Autres fluorophores.....	30
II.2.5. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu	30
II.3. Fluorophores à base d'imidazo[1,5-a]pyridines	32
II.3.1. Fluorophores simples d'imidazo[1,5-a]pyridine	32
II.3.2. Fluorophores dipolaires	33
II.3.3. Fluorophores pseudo-ESIPT.....	34
II.3.4. Complexes métalliques.....	35
II.3.5. Autres fluorophores.....	36
II.3.6. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu	37
II.4. Conclusion	38
<i>III. Objectifs de cette thèse</i>	39
CHAPITRE II : Synthèse et étude spectroscopique de structures de type dipôle contenant le motif imidazopyridine	41
<i>I. Introduction</i>	42
I.1. État de l'art	42

I.2. Stratégie de synthèse des dipôles cibles	44
I.2.1. Molécules cibles.....	44
I.2.2. Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine.....	46
I.2.3. Rétrosynthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine.....	47
I.2.4. Rétrosynthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.....	47
I.2.5. Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.....	48
II. <i>Comparaison des isomères d'imidazopyridine</i>	49
II.1. Synthèse des dipôles	49
II.1.1. Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine	49
II.1.2. Synthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine	49
II.1.3. Synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine	50
II.1.4. Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine	51
II.1.5. Synthèse des aldéhydes.....	52
II.1.6. Synthèse des molécules finales	54
II.2. Analyse des structures cristallines.....	55
II.3. Absorption et émission des dipôles.....	56
II.4. Solvatochromisme	59
II.4.1. Solvatochromisme des dipôles ayant le DCI comme électroaccepteur	63
II.4.2. Solvatochromisme des dipôles ayant le TCF comme groupe électroaccepteur	66
II.5. Calculs de DFT.....	70
III. <i>Étude d'autres paramètres pouvant influencer les propriétés spectroscopiques</i>	72
III.1. Etude de l'influence du groupe auxiliaire sur l'isomère imidazo[1,5-a]pyridine substituée en position 3	72
III.2. Comparaison avec d'autres molécules bicycliques N fusionnées.....	77
III.2.1. Synthèse.....	77
III.2.2. Absorption et émission	79
III.2.3. Solvatochromisme	80
III.2.4. Electrochimie	83
IV. <i>Conclusion préliminaire</i>	85
V. <i>Fluorescence à l'état solide</i>	86
V.1. Fluorescence à l'état solide et études d'AIE.....	86
V.1.1. Étude de la 3-Mesityle-Im1,5-TCF	86
V.1.2. Étude des molécules à base de l'imidazo[1,2-a]pyridine	87
V.2. Étude des nanoparticules.....	90
V.2.1. Préparation de nanoagrégats de Pluronic 127	90
V.2.2. Préparation de nanoparticules encapsulées par des micelles de silice	91
V.3. Application à l'imagerie médicale	93
EXTENSION CHAPITRE II : Allongement du système π-conjugué au sein des structures dipolaires	97
I. <i>Stratégie de synthèse des dipôles avec un pont π-allongé</i>	98
I.1. Molécules cibles	98
I.2. Aldéhydes	99
I.2.1. Exploration pour la synthèse des aldéhydes précurseurs	100
I.2.2. Précurseurs aldéhydes	102
II. <i>Synthèse</i>	103
II.1. Synthèse des dipôles à base du motif imidazo[1,5-a]pyridine	103
II.2. Synthèse des dipôles à base du motif indolizine	105

II.3. Synthèse des dipôles à base du motif imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	106
III. Etude spectroscopique préliminaire	107
III.1. Dipôles à base de l'imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridine	107
III.1.1. Aldéhydes	107
III.1.2. Dipôles finaux	108
III.2. Dipôles à base de l'indolizine	110
III.2.1. Aldéhydes	110
III.2.2. Dipôles finaux	111
III.3. Dipôles à base de l'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	112
IV. Conclusion.....	113
CHAPITRE III : Synthèse de polyméthines à partir de motifs bicycliques N-fusionnés.....	115
I. Synthèse de polyméthines à partir d'imidazo[1,5-<i>a</i>]pyridine	116
I.1. Stratégie de synthèse	116
I.1.1. Synthèse classique de cyanines	116
I.1.2. Rétrosynthèse des précurseurs d'imidazopyridine.....	117
I.1.3. Rétrosynthèse des ponts	117
I.2. Synthèse de cyanines	118
I.2.1. À partir de la 1-phenyl-2-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5- <i>a</i>]pyridinium	118
I.2.2. À partir de l'imidazopyridine nue	120
I.3. Synthèse de polyméthines	121
I.3.1. Synthèse d'hémicyanines	121
I.3.2. Synthèse de triarylméthanes	122
I.3.3. Synthèse de monométhines	127
I.3.4. Etude spectroscopique	128
I.4. Conclusion	131
II. Synthèse de cyanines à partir d'indolizine.....	133
II.1. Synthèse des ponts.....	133
II.2. Cyanines à partir de la 1-méthyl-2-phénylindolizine.....	134
II.2.1. Synthèse des cyanines	134
II.2.2. Etude spectroscopique	135
II.2.3. Etude des structures cristallines	138
II.2.4. Etude théorique	138
II.3. Cyanines à partir de la 1,3-diphénylindolizine.....	139
II.3.1. Synthèse des cyanines	140
II.3.2. Etude spectroscopique	140
II.3.3. Etude du comportement particulier de la 1-Ph-Ind-Cy7.....	142
II.4. Cyanines à partir de la 3-méthyl-2-phénylindolizine.....	144
II.4.1. Synthèse du précurseur 3-Me-Ind	144
II.4.2. Synthèse des cyanines	145
II.4.3. Analyse des structures cristallines	146
II.4.4. Prédiction des propriétés spectroscopiques par calcul de densité	147
II.4.5. Etude spectroscopique	149
II.4.6. Comparaison des cyanines 1-Me-Ind-Cy7 et 3-Me-Ind-Cy7	151
II.4.7. Synthèse en nanoparticules Pluronic F127 non stabilisées avec de la silice	152
III. Conclusion.....	156

EXTENSION CHAPITRE III : Autres structures de fluorophores explorées à partir de la 1-phénylimidazo[1,5-a]pyridine.....	157
<i>I. Pyrrolopyrrole cyanines (PPCy).....</i>	<i>158</i>
I.1. Molécule cible	158
I.2. Synthèse	160
I.3. Etude spectroscopique préliminaire.....	162
<i>II. BBDT</i>	<i>163</i>
II.1. Molécules cibles	163
II.2. Synthèse	165
II.3. Etude spectroscopique préliminaire.....	166
<i>III. Fluorophores dérivés d'une structure xanthène</i>	<i>167</i>
III.1. Molécule cible	167
III.2. Synthèse	167
<i>IV. Conclusion.....</i>	<i>170</i>
CONCLUSION	171
EXPERIMENTAL PART	175
BIBLIOGRAPHIE.....	253

Résumé

L'objectif de cette thèse était d'exploiter les propriétés électroniques électrodonneurs d'hétérocycliques bicycliques (6-5) comportant un atome d'azote en tête de pont, comme les imidazopyridines ou les pyrrolopyridines, qui n'avaient que très peu été employés au sein de structures de colorants. Nous souhaitions ainsi obtenir des fluorophores intéressants ayant des propriétés spectroscopiques très décalées dans le rouge voire le proche infrarouge, en solution ou à l'état solide.

Dans un premier temps, différents isomères de la phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine et de la phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine ont été introduits dans des structures dipolaires, en combinaison avec plusieurs groupes électro accepteurs. Les colorants comportant un noyau imidazo[1,5-*a*]pyridine présentent d'excellentes propriétés de fluorescence en solution, très décalées dans le rouge lointain par rapport aux composés construits sur un motif imidazo[1,2-*a*]pyridine. Ces derniers, en revanche ont montré des propriétés d'émission intéressantes à l'état solide. Cette première étude nous a permis de comparer la force « électrodonneur » de chaque isomère et ainsi de sélectionner le motif permettant le plus fort déplacement bathochrome de la fluorescence.

Ces différents hétérobicycles ont ensuite été introduits dans des colorants polyméthines. Les imidazopyridines ont pu être insérés dans des structures monométhynes présentant un squelette et un comportement similaire au cristal violet. Dû à la présence de rotations libres au sein des molécules, aucune fluorescence n'a pu être observée. Le noyau pyrrolo[1,2-*a*]pyridine (indolizine) a pu être inséré au sein de nouveaux colorants polyméthines-cyanines comportant cinq et sept atomes de carbone dans le pont π -conjugué, en faisant varier la position de greffage du pont sur le cycle. Ces molécules, et en particulier ceux avec sept atomes de carbone, présentent des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge.

Abstract

The aim of this thesis was to explore the electron-donating properties of bicyclic [6-5] heterocyclic compounds with a bridgehead nitrogen atom, such as imidazopyridines or pyrrolopyridines, which have only rarely been used in dye structures. Our aim was to obtain interesting fluorophores with highly shifted spectroscopic properties in the red or near-infrared in solution or in solid state.

First, various isomers of phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine and phenyl-imidazo[1,5-a]pyridine were introduced into dipolar structures in combination with several electron acceptor groups. Dyes containing an imidazo[1,5-a]pyridine ring show excellent fluorescence properties in solution, much more red-shifted than compounds based on an imidazo[1,2-a]pyridine motif. On the contrary, these last compounds show interesting emission properties in solid state. This first study enabled us to compare the "electron-donating" strength of each isomer and thus select the motif allowing the strongest bathochromic shift of fluorescence.

These different heterobicycles were then introduced into polymethine dyes. Imidazopyridines have been inserted into monomethine structures with a skeleton and behavior similar to crystal violet. Due to the presence of free rotations within the molecules, no fluorescence was observed. The pyrrolo[1,2-a]pyridine ring (indolizine) have been inserted into new polymethine-cyanine dyes with five and seven carbon atoms in the π -conjugated bridge by varying the grafting position of the bridge on the ring. These molecules, and in particular those with seven carbon atoms, display excellent near infrared spectroscopic properties.

Abbréviations

A : accepteur

ACN : acétonitrile

ADP : absorption à deux photons

AIE : émission induite par agrégation (Aggregation Induced Emission)

BDDT : benz[1,2-c:4,5-c']bis[1,2,5]thia-diazole

BDT : $2\lambda^4\delta^2$ -2,1,3-benzothiadiazole

BLA : alternance de longueur de liaisons simples et doubles (Bond Length Alternation)

BSA : albumine de sérum bovine (Bovine Serum Albumin)

BV : orbitale vacante la plus basse

d : doublet

D : donneur

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DCI : dicyanoisofurane

DCM : dichlorométhane

D_{CT} : distance de transfert de charge entre le donneur et l'accepteur

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)

DLS : diffusion dynamique de la lumière (Dynamic Light Scattering)

DMF : N,N-diméthylformamide

DMP : périodine de Dess-Martin (Dess-Martin Periodinane)

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMA : diméthylacétamide

DPP : dicétopyrrolopyrrole

DRX : diffraction des rayons X

ESI : ionisation par électrospray

EtOAc : acétate d'éthyle

EtOH : éthanol

ESIPT : transfert intramoléculaire de protons à l'état excité (Excited State Intramolecular Proton Transfer)

FDA : agence fédérale américaine de produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration)

FRET : transfert d'énergie résonant de type Förster (Förster resonance energy transfer)

HO : orbitale la plus haute occupée

HRMS : spectrométrie de masse haute résolution

ICG : indocyanine green

IID : isoindigo

J : constante de couplage

MeOH : méthanol

MW : micro-ondes (microwaves)

NBS : *N*-bromosuccinimide

NIR : proche infrarouge (Near-InfraRed)

OLEDs : diodes électroluminescentes organiques (Organic Light Emitting Diodes)

PE : éther de pétrole

PBS : tampon phosphate salin (Phosphate Buffered Saline)

PPCy : pyrrolopyrrole cyanine

RMN : resonance magnétique nucléaire

rt/ta : température ambiante (room temperature)

s : singulet

δ (ppm) : déplacement chimique en partie par million

TADF : fluorescence retardée activée thermiquement (Thermally Activated Delayed Fluorescence)

TCF : tricyanofurane

TEOS : orthosilicate de tétraéthyle (tetraethyl orthosilicate)

THF : tétrahydrofurane

TPA : triphénylamine

TPE : tetraphényléthylène

TQ : triazole[4,5-*g*]quinoxaline

UV : ultraviolet

Introduction

L'engouement pour les molécules organiques absorbant et émettant dans le proche infrarouge, ou NIR (Near-InfraRed), s'est renforcé récemment grâce à de nombreuses applications dans divers domaines, tels que l'imagerie médicale^[1], les cellules photovoltaïques^[2] ou bien encore les OLEDs^[3]. En particulier, pour l'imagerie par fluorescence, le proche infrarouge (> 780 nm) permet d'obtenir une image plus profonde des tissus biologiques, ainsi qu'un ratio signal sur bruit diminué comparé à une image enregistrée dans la région du visible (380-700 nm).^[4] De nombreux fluorophores organiques présentant une absorption et une émission dans la région du proche infrarouge I (780-900 nm) ont été développés.^[5] Néanmoins, les meilleurs candidats pour ce type d'application sont les fluorophores proche infrarouge II (900-1800 nm).^[4] Encore peu de molécules organiques montrent de telles propriétés spectroscopiques. Ce chapitre a pour but de démontrer l'intérêt de l'IR pour l'imagerie, ainsi que de présenter les structures de fluorophores actuellement développées dans la région II du proche infrarouge.

I. Intérêt du proche infrarouge pour l'imagerie *in vivo*

L'imagerie optique *in vivo* est une méthode d'imagerie non invasive utilisant des sondes fluorescentes (molécules ou nanoparticules) pour imager les tissus du corps humain. Plusieurs facteurs sont cependant limitants pour cette méthode d'imagerie : la profondeur de pénétration des photons dans les tissus biologiques, la diffusion de la lumière, ainsi que les phénomènes d'autofluorescence des milieux biologiques. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission de ces sondes ont alors un rôle déterminant. En effet, en fonction de la longueur d'onde, ces phénomènes parasites peuvent être atténués et la profondeur à laquelle l'image est enregistrée augmentée (Figure 1).

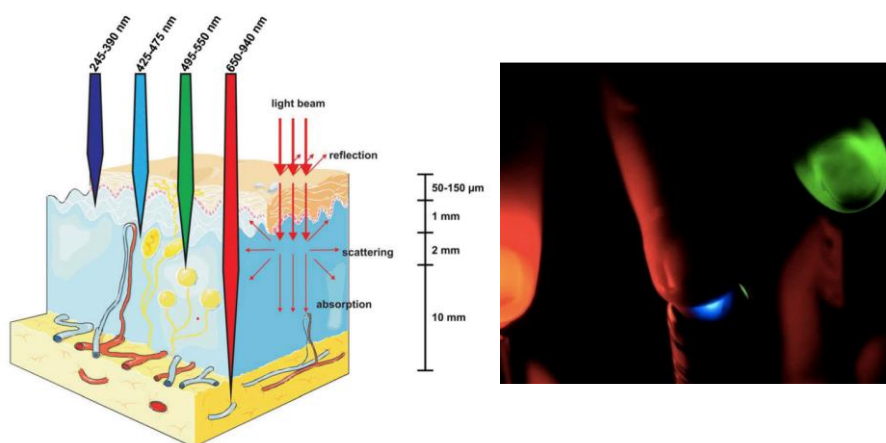


Figure 1: Profondeur de pénétration de la lumière en fonction de la longueur d'onde.^[6]

Tout d'abord, comme le montre la photo Figure 1, dans l'UV et le bleu de la région du visible, la lumière ne traverse pas ou peu les tissus biologiques. En effet, au-dessous de 500 nm, la lumière incidente est principalement absorbée par l'hémoglobine et la mélanine présents dans les tissus biologiques. La profondeur de pénétration de la lumière est alors limitée à 0,2 ou 0,3 μm . Dans le vert, cette absorption de la lumière par les tissus diminue. Ce phénomène est minimal lorsqu'on se place dans la région rouge du visible, voire dans le proche infrarouge.

Un deuxième phénomène impacte grandement la profondeur de l'image obtenue : la dispersion. Comme le montre la Figure 2, la dispersion de la lumière est importante au-dessous des 500 nm et est minimale dans les fenêtres de proche infrarouge.

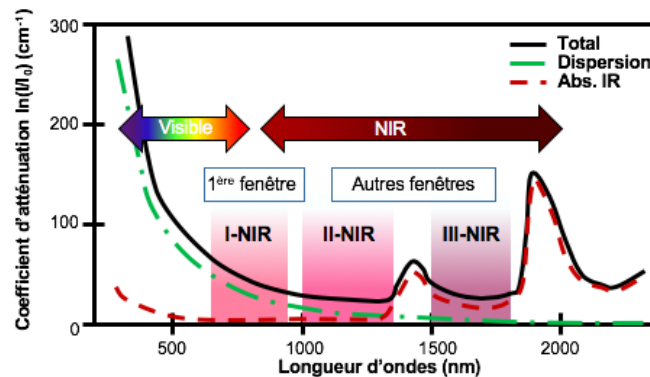


Figure 2 : Coefficient d'atténuation en fonction de la longueur d'onde et présentation des fenêtres de transparence biologique.^[7]

La profondeur de pénétration de la lumière, au-dessous de 1000 nm, est aussi limitée par la diffusion de cette dernière au contact de particules d'indice de réfraction différent au sein du milieu biologique, que ce soit au niveau des organelles dont les mitochondries possèdent un indice de réfraction différent du cytoplasme ou au niveau des organes dont la teneur en eau n'est pas toujours identique. Ce phénomène est moins présent dans le proche infrarouge.

Dans la région du visible, le phénomène d'autofluorescence de certaines structures biologiques telles que certaines protéines (ex : collagène) peuvent aussi interférer avec la détection du signal de la sonde fluorescente. Le signal de fluorescence dû à ces structures crée alors un bruit de fond et réduit le rapport signal sur bruit. Imager dans le NIR permet de s'affranchir de cette autofluorescence.

Ainsi, on peut définir trois fenêtres de transparence biologique : le NIR I de 700 à 900 nm, le NIR II de 1000 à 1400 nm et le NIR III de 1400 nm à 1800 nm, pour lesquelles la profondeur de pénétration de la lumière est maximale. Utiliser un fluorophore émettant dans la zone de proche infrarouge I permet d'obtenir une profondeur d'image de 0,2 mm tandis que des chromophores émettant dans la zone de proche infrarouge II permettent d'atteindre des profondeurs de 1 à 3 mm.^[8]

Toutes ces caractéristiques font de l'imagerie par fluorescence proche IR une technique intéressante et non invasive pour imager l'épiderme en surface.

II. Exemples de molécules organiques dans la 2^{ème} zone de proche infrarouge

Les quatre structures de fluorophores que l'on retrouve couramment dans le cas d'application en imagerie sont les chromophores de type D-A-D appelés dans la littérature « quadripôles », les BODIPYs, les fluorophores basés sur les xanthènes et les polyméthines (Figure 3). Ce sous-chapitre ne se veut pas exhaustif sur les structures existant dans le proche infrarouge mais présente, avec des exemples choisis, certaines structures. Il existe d'autres structures de colorant moins courantes qui ne seront pas décrites ici.

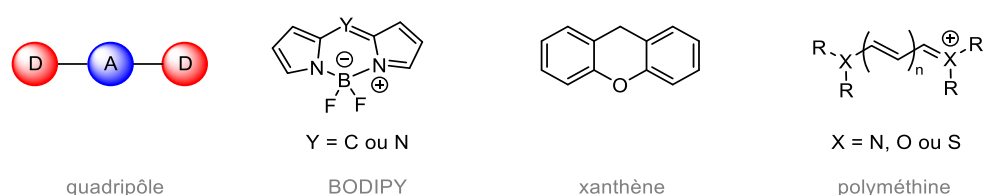


Figure 3: Structures classiques de fluorophores pour le NIR II.

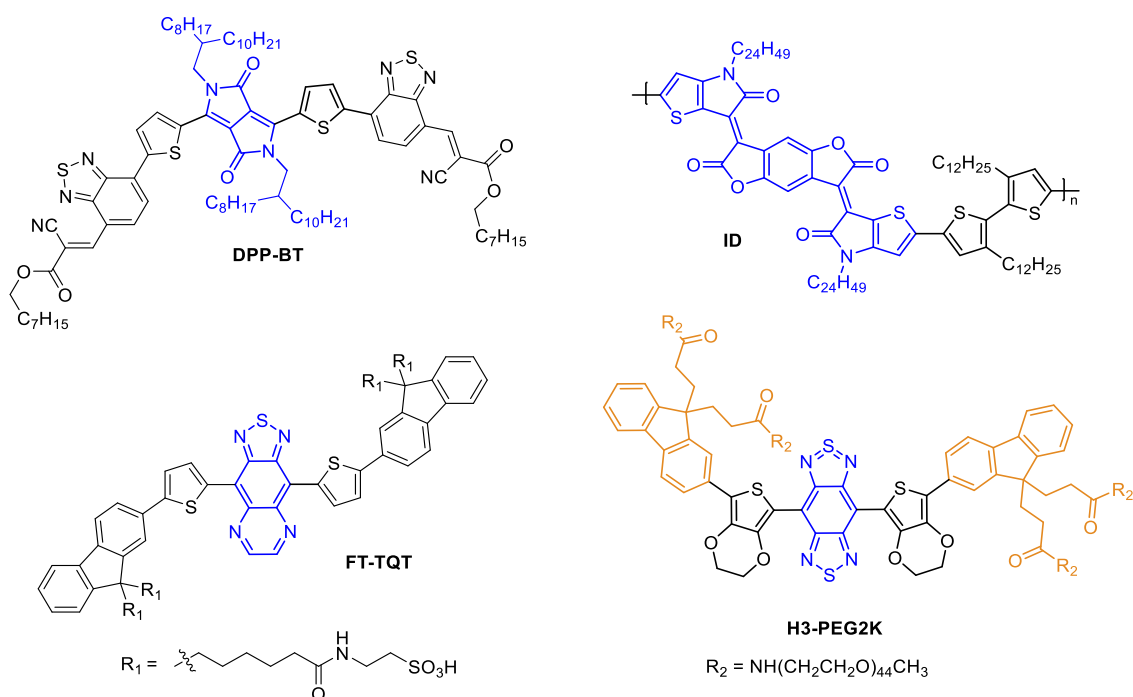
Toutes ces molécules ont une possibilité de modulation structurale importante. En effet, en faisant varier différents paramètres, tel que la force du groupe utilisé ou la taille du système π -conjugué, il est alors possible d'optimiser les propriétés spectroscopiques du fluorophore final et, en particulier, de déplacer l'absorption et l'émission dans le proche infrarouge.

II.1. Structures de type quadripolaire

Les fluorophores ayant une structure quadripolaire utilisés pour l'imagerie médicale sont des molécules composées de deux groupements terminaux identiques reliés de façon symétrique par un groupe électroaccepteur, D-A-D.^[9] Le dicétopyrrolopyrrole (DPP), l'isoindigo (IID), le cœur triazole[4,5-*g*]quinoxaline (TQ) ou bien encore le benz[1,2-*c*:4,5-*c'*]bis([1,2,5]thia-diazole (BBTD) sont communément employés en tant que fort groupe électroattracteur plan pour la synthèse de polymères ayant une structure quadripolaire.

Il est ensuite possible de coupler ces électroaccepteurs à de nombreux groupes électrodonneurs afin d'optimiser les propriétés spectroscopiques des molécules obtenues, comme pour déplacer l'émission dans le rouge ou encore pour augmenter le déplacement de Stokes. Les groupes électrodonneurs couramment utilisés sont la triphénylamine (TPA) ou bien des dérivés du tétraphénylène (TPE). La modification du groupe électroattracteur, lui-même, en changeant par exemple pour le BBTD l'atome de soufre par du sélénium ou en ajoutant des chaînes latérales permettant une meilleure solubilisation de la molécule dans l'eau, telles que des chaînes PEG, sont possibles.^[10] L'insertion de telles chaînes permet d'éviter l'agrégation des fluorophores en milieu aqueux tel que le milieu biologique dans le cas de l'imagerie, pouvant entraîner une extinction de la fluorescence.

Une autre possibilité pour moduler les propriétés spectroscopiques des molécules obtenues est d'étendre la longueur du pont π -conjugué en insérant entre les groupements donneurs et accepteurs des chaînes conjuguées. Cette forte conjugaison permet de réduire l'écart entre les niveaux d'énergies de la BV et de la HO et donc un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques. Les ponts utilisés sont principalement composés de thiophène et de dérivés de ce dernier, procurant une certaine flexibilité à la molécule. Cependant, dans certains cas, une interaction entre le squelette de la molécule et les molécules d'eau ou la présence d'agrégation peuvent entraîner une annihilation de la fluorescence. Pour prévenir cet effet, il est possible d'ajouter un groupement « bouclier » afin d'obtenir une structure de type S-D-A-D-S et prévenir ces interactions intermoléculaires ainsi que l'agrégation (Figure 4).^[11]



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϕ_{F}
DPP-BT	686	1089	0.42 %
ID	1107	N.A.	N.A.
FT-TQT	770 ^b	1034 ^b	0.49 % ^b
H3-PEG2K	760	1023	1.23 %

Figure 4: Exemples de fluorophores quadripolaires et leurs propriétés spectroscopiques dans l'eau (^bMeOH).^[12–15]

Les molécules présentant le cœur BBDT comme groupe électroaccepteur, tel que la molécule **H3-PEG2K**, sont les molécules quadripolaires les plus utilisées pour des applications biologiques. En effet, au vu de la structure des fluorophores quadripolaires présentés ci-dessus, lorsque ce cœur est utilisé, il n'y a pas nécessité d'allonger fortement le pont π -conjugué, comparé à d'autres électroattracteurs, pour observer un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques. La masse molaire de la molécule est donc plus faible et l'internalisation de ce type de molécule dans des milieux biologiques est donc plus appropriée.

II.2. BODIPYs

Les bore-dipyrrométhènes (BODIPYs) sont constitués de deux pyrroles coordonnés à un bore reliés par un pont méthine. Ces molécules présentent de nombreux avantages tels que leur photostabilité, leur biocompatibilité, leur haut coefficient d'absorption molaire ainsi que leur facilité de modulation.^[16] Les émissions des BODIPYs non substitués sur le pyrrole sont en moyenne vers 500 nm et peuvent aller jusqu'à 650 nm. La modulation des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge de telles molécules est récente. La stratégie envisagée est d'étendre la délocalisation π du système en substituant différentes positions libres des pyrroles. En effet, les BODIPYs présentent plusieurs sites où il est possible de substituer l'hydrogène par d'autres fonctions et en particulier par de forts groupes électrodonneurs. En fonction de l'emplacement et de la force de ce groupe électrodonneur, le déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques est plus ou moins important comme l'illustrent les exemples de la Figure 5.

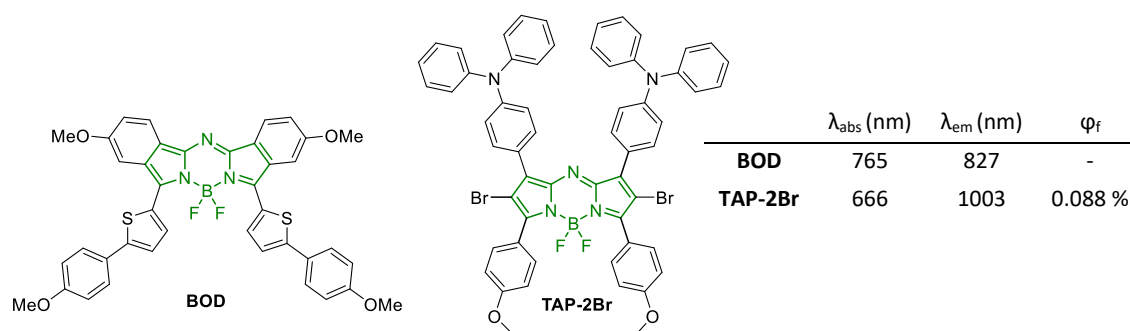


Figure 5: Exemples de aza-BODIPYs et leurs propriétés spectroscopiques dans le dichlorométhane. ^[17,18]

En remplaçant le pont méthine de ce type de molécule par un pont imine, il est possible de diminuer la différence d'énergie entre la HO et la BV et donc d'augmenter le déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques d'environ 100 nm. Le rendement quantique est aussi augmenté. Dans ce cas particulier, la molécule obtenue est appelée aza-BODIPY (Figure 5).

Pour les deux types de structure, les rendements quantiques des BODIPYs obtenus restent faibles et doivent encore être améliorés.

II.3. Fluorophores dérivés d'une structure xanthène

Le xanthène est un composé organique tricyclique constitué d'un cycle de pyrane entouré de deux cycles benzéniques. Cette structure polycyclique est entièrement plane et très rigide.^[16] Cette rigidité permet d'améliorer le rendement quantique ainsi que la photostabilité des dérivés de cette molécule. C'est un motif classique dans la chimie des colorants dont la plupart des fluorophores associés absorbent et émettent dans la région du visible. Les propriétés optiques de ce chromophore peuvent être facilement modifiées via un changement des substituants électrodonneurs auxiliaires présents sur le corps xanthène ou encore via le remplacement de l'atome d'oxygène par des éléments tels qu'un carbone, un silicium, un phosphore, phosphore oxide, un soufre ou encore une sulfone.^[19,20]

Incorporer de forts groupes électrodonneurs, tels que des thiénylpipéridines^[21], ou substituer cet atome d'oxygène entraîne un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques dû à une augmentation du transfert de charge intermoléculaire. Une extension du système π -conjugué^[22] ou la combinaison avec d'autres fragments de chromophore tel que des cyanines permettent aussi de moduler les propriétés optiques du chromophore obtenu (Figure 6).

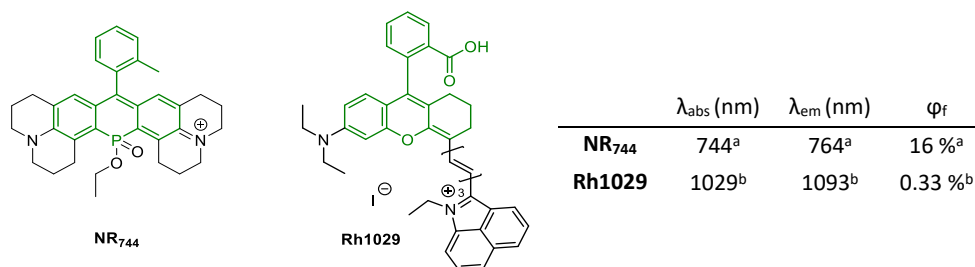


Figure 6: Exemples de fluorophores dérivés de xanthène et leurs propriétés spectroscopiques (^a PBS, ^b CH₂Cl₂).^[23,24]

II.4. Polyméthines

Les polyméthines sont des molécules reliant deux hétérocycles par un pont π -conjugué ayant un nombre impair de carbones. Dans le cas particulier où l'hétéroatome est un atome d'azote, la molécule obtenue est alors appelée cyanine. La première cyanine a été reportée en 1856 par C. G. Williams.^[25] Depuis cette découverte, de nombreuses structures de cyanines ont été développées^[26,27] et très largement utilisées pour des applications biologiques. En effet, leur haut coefficient d'absorption molaire ainsi que leur étroite bande d'émission permettent de garder une brillance élevée dans les milieux aqueux. La possibilité de fonctionnalisation des cyanines en fait aussi un avantage pour leur application en biologie. Ces molécules sont assez facilement synthétisables ainsi que facilement modulables. La modulation des propriétés spectroscopiques peut se faire par deux voies : en allongeant la longueur du pont π -conjugué ou en changeant l'hétérocycle utilisé. L'ajout de chaque vinylène permet d'induire un déplacement bathochrome de 100 nm des propriétés spectroscopiques. Cependant, peu importe la modulation, le déplacement de Stokes de ce type de molécules reste faible. Il est alors compliqué de s'affranchir du signal d'excitation dans le cas d'une application pour l'imagerie. Le principal inconvénient de cette famille de molécule est leur faible stabilité due à leur réactivité avec l'oxygène singulet via une réaction d'oxydation. Pour éviter cette réaction et augmenter la stabilité, il est possible de jouer sur la rigidité du système, par exemple, en ajoutant un cycloalcane au milieu du pont méthylène.

Les structures utilisées pour atteindre la deuxième région du proche infrarouge sont variées, allant de l'heptaméthine à l'undécaméthine et possédant de forts groupes électrodonneurs comme fonction terminale (Figure 7).

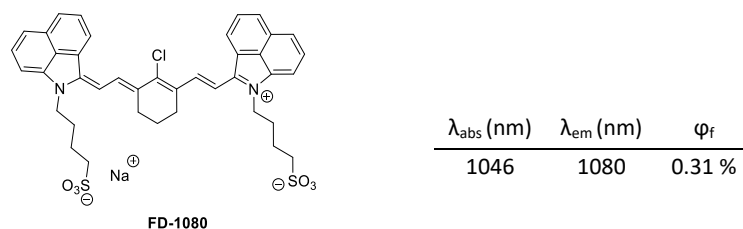


Figure 7: Exemple de cyanine et ses propriétés spectroscopiques dans l'eau.^[28,29]

L'inconvénient de ces systèmes conjugués longs est l'introduction d'un nombre conséquent de liaisons simples et donc la possibilité de désexcitation via rotation autour de ces liaisons et/ou l'atteinte à la planéité de la molécule. Il en découle une diminution de la valeur du rendement quantique voir l'extinction de la fluorescence et par conséquent de la brillance, facteur important pour l'imagerie par fluorescence. Le nombre maximum de carbone pouvant être contenu dans le pont est donc compris entre 9 et 11 pour éviter d'induire trop de torsions. Une solution pour pallier ce problème est d'ajouter des cyclopentyles ou des cyclohexyles au sein de la chaîne carbonée afin de non seulement stabiliser le pont π mais aussi de réduire la torsion au sein de la molécule.

Une autre approche pour modifier les propriétés spectroscopiques des cyanines est de jouer sur la force des groupes électrodonneurs ou électroaccepteurs utilisés afin de minimiser la taille de ce système conjugué.

III. Conclusion

Les structures de fluorophore possédant des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge II sont limitées. En réalité, la plupart des colorants utilisés pour des applications dans le proche infrarouge II ne sont pas des fluorophores présentant un maximum d'absorption dans cette zone mais dont le pied de bande d'absorption s'étend dans cette région. Une excitation monophotonique dans le pied de bande est suffisante pour une application en imagerie.

Les rendements quantiques ainsi que les déplacements de Stokes des chromophores obtenus restent faibles pour la plupart des structures.

Deux stratégies sont couramment utilisées pour déplacer les propriétés spectroscopiques dans le rouge : allonger le système conjugué de la molécule ou associer différents bons groupes électrodonneurs et électroaccepteurs. Néanmoins, dans le premier cas, l'introduction de torsion au sein de la molécule peut entraîner une extinction de la fluorescence.

Chapitre I : Fluorophores à base de
systèmes [5,6]hétérobicycliques
comportant un azote en tête de pont

I. Etude de l'utilisation de l'indolizine comme groupe électrodonneur au sein de fluorophores

De récentes études menées par le groupe de Delcamp, utilisant l'indolizine comme groupe électrodonneur au sein de fluorophores (Figure 8), ont montré l'intérêt qu'avait ce motif et les possibilités qu'ouvrait son utilisation au sein de structures de fluorophores classiques telles que les cyanines.^[30-33] Ce type de molécules cyanines utilisant l'indolizine comme groupe terminal avaient déjà été synthétisées en 1960 mais leurs propriétés spectroscopiques n'avaient jusque-là pas été décrites.^[34]

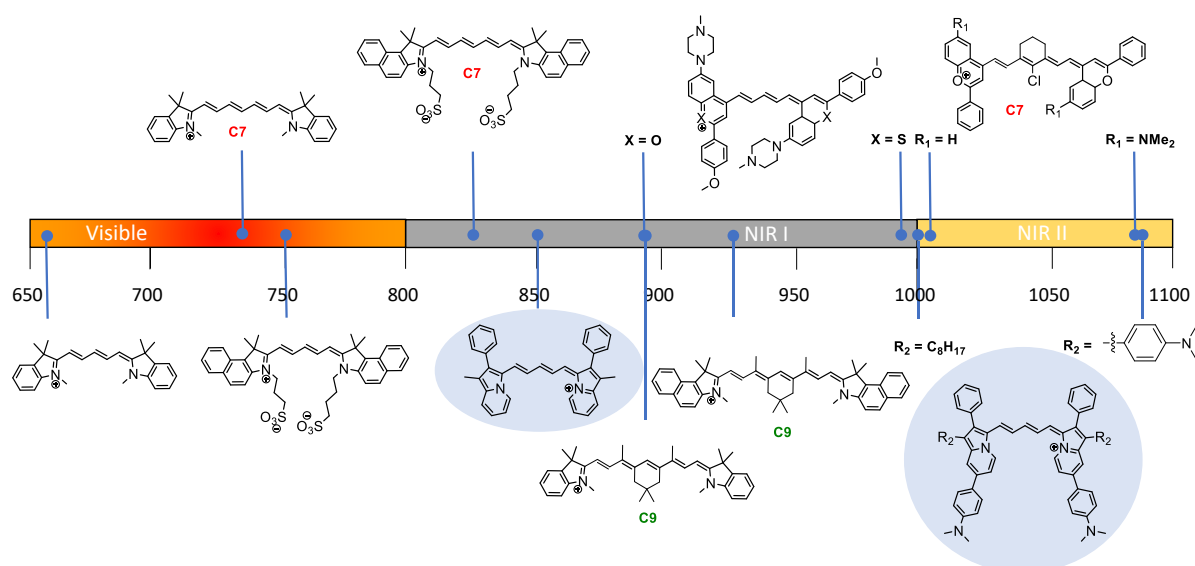


Figure 8: Comparaison des longueurs d'onde d'émission des pentaméthines à base d'indolizine avec celles de cyanines connues, allant de la pentaméthine à la nonaméthine.^[35-38] (Adapté de [32]).

Cette section a pour but d'introduire la voie de synthèse classique des indolizines et de décrire de façon exhaustive les colorants présentant ce motif dans leur structure.

I.1. Structure, synthèse et réactivité de l'indolizine

Les indolizines sont des molécules hétérocycliques à 10 électrons π comportant une pyridine, appauvrie en électrons π , fusionnée à un pyrrole, enrichi en électrons π , et présentant un azote en tête de pont. Les autres noms usuels de l'indolizine sont pyrindole, pyrrodine, pyrrocoline ou encore pyrrolo[1,2-*a*]pyridine.^[39] Ce dernier nom explique la constitution de cette molécule. En effet, l'indolizine est constituée d'une molécule de pyridine fusionnée par sa liaison *a* à la liaison entre le carbone 1 et le carbone 2 d'une molécule de pyrrole (Figure 9). C'est un isomère de l'indole, lui-même issu de la fusion d'un benzène avec une molécule de pyrrole.^[40]

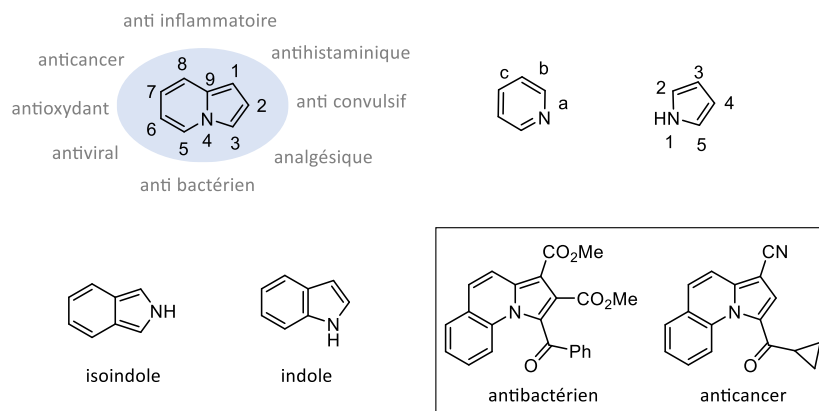


Figure 9: Nomenclature des indolizines et exemples de dérivés d'indolizine présentant une activité biologique.

De nombreux dérivés de l'indolizine ont été isolés de plantes, animaux ou encore microbes. Ce cycle aromatique est aujourd'hui beaucoup étudié pour ses propriétés pharmaceutiques : activité antibactérienne^[41], anti tumorale^[42], anti-inflammatoire, et bien d'autres activités inhibitrices qui sont résumées Figure 9.^[43]

Au vu de son intérêt biologique, la synthèse ainsi que la réactivité du cœur indolizine ont été largement étudiées et reportées dans de nombreuses revues (Figure 10).^[44,45] Les voies de synthèse classiques de cette molécule sont via cycloaddition 1,3-dipolaire, cyclisation intramoléculaire, ou via la formation de la liaison entre le carbone 3 et l'azote en position 4, entre les carbones en position 1 et 9 ou encore la liaison entre les carbones en position 8 et 9. La plupart de ces approches ont un point commun : le substrat de départ est un pyrrole ou une pyridine.

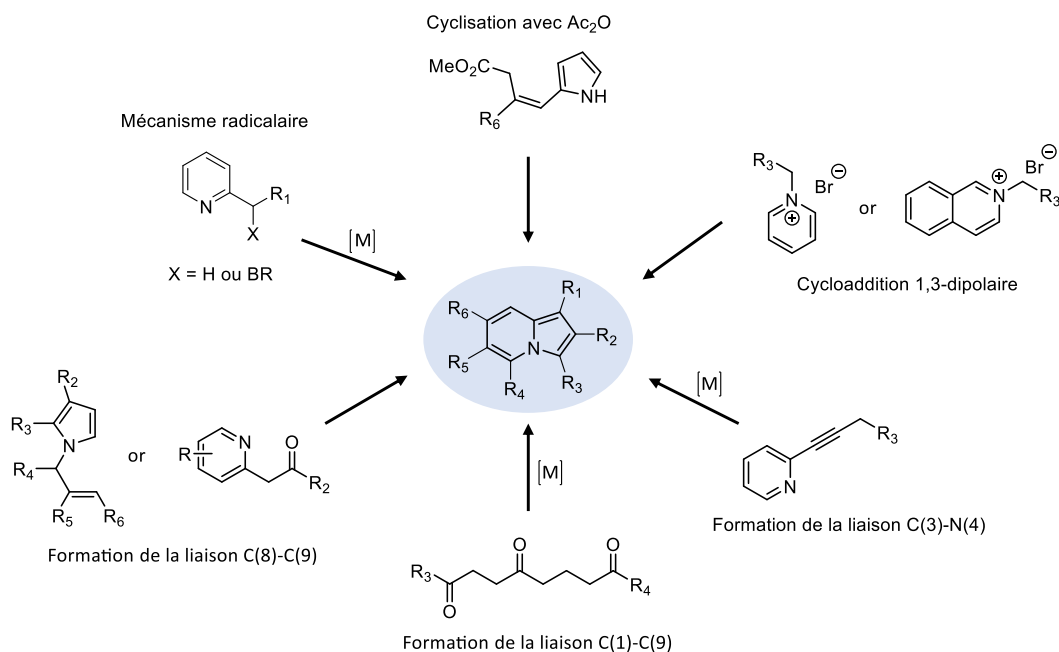


Figure 10: Résumé des méthodes de synthèse de l'indolizine.

La méthode la plus classique et simple reste cependant la synthèse de Chichibabin (Figure 11) au cours de laquelle un sel quaternaire de pyridinium est formé par réaction d'une pyridine substituée

en position 2 sur un composé α -halocarbonylé. Ce sel subit ensuite une cyclisation intramoléculaire en condition basique pour former le dérivé d'indolizine. En jouant sur les substrats de départ, les substituants portés par la partie pyrrole de l'indolizine sont facilement modulables. La modulation des groupements portés par la pyridine est cependant plus compliquée et nécessite plusieurs étapes.

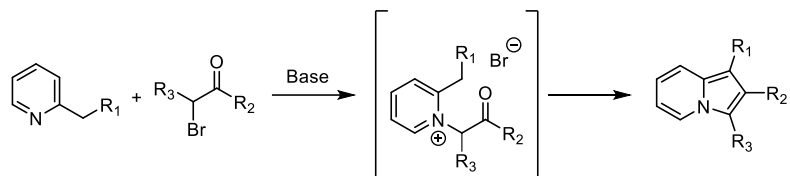


Figure 11: Synthèse classique de l'indolizine via la réaction de Chichibabin.

Le pyrrole, l'indole, l'isoindole et l'indolizine, ayant des similarités structurales, ont des réactivités similaires. Ainsi, l'indolizine, riche en électrons, peut subir une substitution électrophile aromatique. Lors d'une attaque électrophile, les positions les plus réactives, au vu des hybrides de résonance, sont les carbones 1 et 3. L'hybride de résonance 3 est plus stable et contribue majoritairement à garder la densité électronique sur le carbone 3. Ce carbone va donc réagir préférentiellement (Figure 12). Via cette réactivité, il est facilement possible d'introduire une fonction nitro via une réaction de nitration ou bien encore un aldéhyde via une réaction de Vilsmeier-Haack. Les substituants portés en position 3 par l'indolizine peuvent ainsi être facilement modulés.

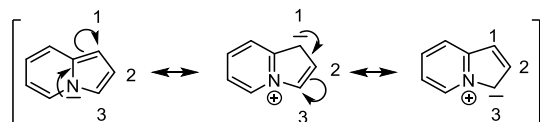


Figure 12 : Hybrides de résonance de l'indolizine.

À partir de l'indolizine nue, il est aussi possible de fonctionnaliser la position 3 avec une variété de substituants via activation de la liaison C-H ou, à partir de l'indolizine halogénée, de couplage de Suzuki, Heck ou Sonogashira. Une fois le carbone le plus réactif bloqué par la présence d'un substituant, d'autres carbones, tels que les carbones 1, 2 ou 5 peuvent être fonctionnalisés via différentes réactions de couplage. En 2004, le groupe de Park a publié pour la première fois une réaction de couplage catalysée par du palladium impliquant l'indolizine.^[46] Depuis, de nombreuses conditions ont été développées afin de fonctionnaliser par couplage les carbones 1, 2, 3 ou 5.

I.2. Synthèse de colorants à base d'indolizine

Bien que connues et étudiées depuis longtemps pour leurs propriétés pharmacologiques, les indolizines ont été très peu utilisées dans des structures de fluorophore. L'émetteur le plus simple comprenant le motif indolizine est l'indolizine elle-même. C'est ainsi que la 1,2-diphénylindolizine a été utilisée en tant qu'émetteur bleu pour les OLEDs.^[47]

Ce sous chapitre présente une liste exhaustive des fluorophores basés sur ce motif.

1.2.1. Fluorophores dipolaires

Les structures de fluorophore contenant le motif indolizine sont principalement des structures de type dipolaire. Plusieurs positions de substitution par un groupe électroaccepteur sur l'indolizine, groupe électrodonneur, ont été explorées.

La première série de structures synthétisées pour leurs propriétés de fluorescence contenant le motif indolizine sont les dérivés « **Seoul Fluor** », publiés par Park & *al.* en 2008.^[48–51] Ces fluorophores sont composés de l'indolizine comme pont π -conjugué, portant en position 1 un groupe électrodonneur induisant un transfert de charge vers un groupe électroaccepteur porté en position 7 (Figure 13). Plus le groupe électrodonneur utilisé est fort, plus la HO est haute en énergie. De même, plus le groupe électroattracteur est fort, plus la BV de la molécule est abaissée en énergie. Ainsi, une combinaison adéquate d'électrodonneur et d'électroaccepteur permet de jouer sur les propriétés spectroscopiques de la molécule et ainsi d'obtenir un panel de fluorophores allant de la région bleue au rouge du spectre visible. L'emplacement du groupement électroaccepteur joue un rôle important sur le rendement quantique de la molécule obtenue. Ainsi, si ce groupement est sur le carbone 6 ou 8 de l'indolizine, le rendement quantique se rapproche de zéro. De même, la force du groupe électrodonneur influe sur ce paramètre. Plus le coefficient de Hammett est élevé, plus la fluorescence est annihilée. Grâce au paramètre de Hammett, il est ainsi possible de prédire les propriétés de la molécule obtenue.

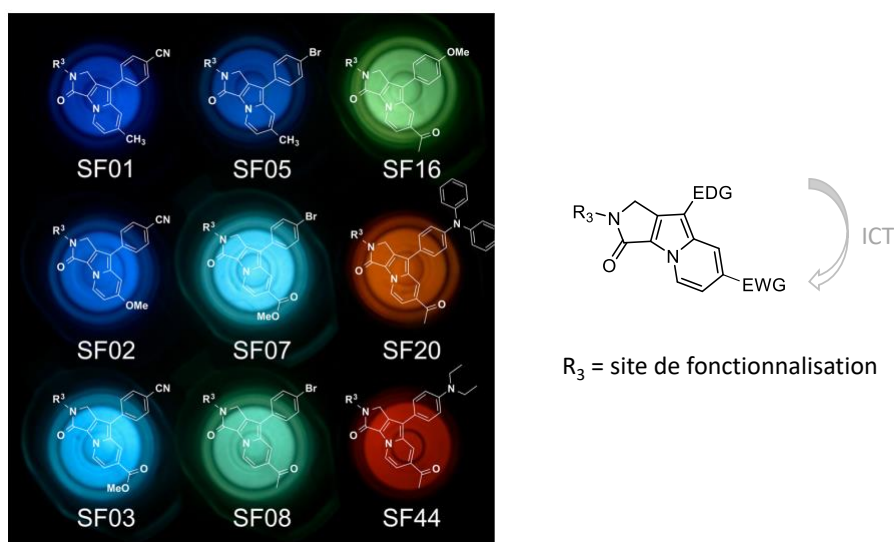


Figure 13: Structure des fluorophores **Seoul-Fluor** et quelques exemples (image tirée de [48]).

Le cycle β -lactam présent dans la molécule, quant à lui, n'a aucune influence sur les propriétés d'émission du fluorophore. Ce site peut donc être utilisé afin de fonctionnaliser la molécule pour une conjugaison avec des biomolécules d'intérêt.

Par la suite, le groupe de Lan a synthétisé une série de fluorophores dipolaires dans lesquels l'indolizine sert de groupe électrodonneur, en faisant varier le substituant accepteur porté par le carbone en position 3, carbone ayant la plus grande densité électronique. Ces fluorophores, appelés

« **C3-Indo-Fluor** », montrent des émissions pouvant aller de 424 nm à 615 nm en fonction du groupe porté en *para* du phényle substituant cette position. Le phényle a aussi été remplacé par une pipéridine ou un thiophène (Figure 14).^[52]

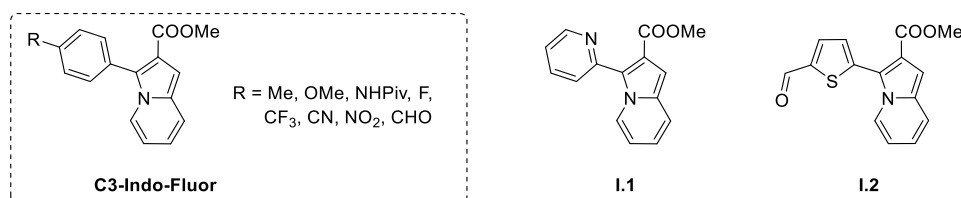
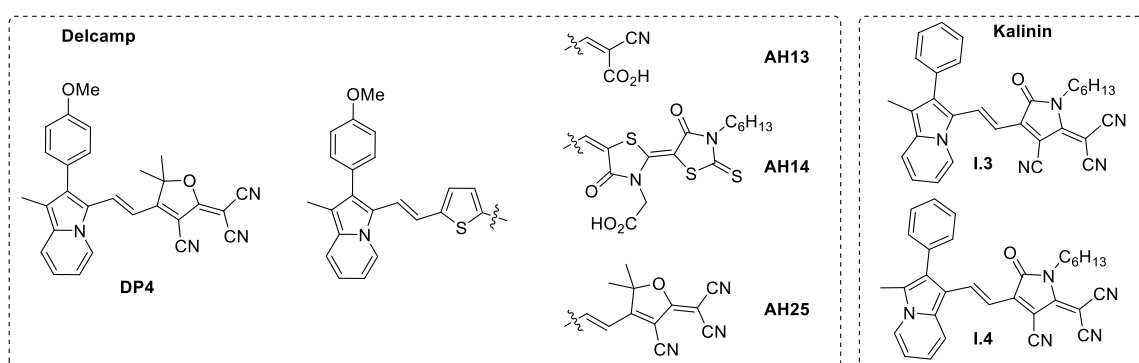


Figure 14: Structure du fluorophore **C3-Indo-Fluor** et ses variantes.

En 2016, Delcamp a optimisé les propriétés spectroscopiques de telles structures en utilisant un groupe électroaccepteur fort, le 2-(3-cyano-4,5,5-triméthylfuran-2(5H)-ylidene) malononitrile (**TCF**).^[53] Ces fluorophores, composés d'un fort groupe électrodonneur et d'un fort groupe électroaccepteur ainsi qu'un fort degré de planéité, possèdent des absorptions et des émissions dans le rouge lointain.

Dans la continuité, le groupe de Kalinin a fait varier la longueur du pont π -conjugué au sein de ces structures dipolaires, ainsi que le site de fonctionnalisation de l'indolizine (C1 ou C3), afin d'étudier les propriétés d'optique non-linéaire du second ordre de tels dipôles.^[54-56] Les dipôles ainsi synthétisés montrent une forte absorption dans le rouge, en particulier pour les molécules possédant le **TCF** comme groupe électroaccepteur. Les propriétés d'émission des molécules ne sont pas reportées (Figure 15).



	λ_{abs} (nm)
DP4	637
AH13	573
AH14	616
AH25	758
I.3	767
I.4	740

Figure 15: Exemples de dipôles à base d'indolizine et leurs propriétés spectroscopiques dans le dichlorométhane.

Le groupe de Li a, quant à lui, intégré une fonction acide carboxylique, groupe électroaccepteur faible, à la position C7 afin d'induire un transfert de charge au sein de la molécule lors de la protonation de cette fonction.^[57] Cette molécule est une sonde pH destinée à détecter les variations de pH

intracellulaires anormales. En effet, cet émetteur bleu à pH = 2,8 subit une extinction de sa fluorescence à pH = 5.

En 2019, un autre dipôle basé sur l'indolizine et ayant pour groupe électroaccepteur une fonction cétone en position 1 a été synthétisé par photochimie.^[58] Ce nouveau dipôle est un émetteur bleu dont la fluorescence est partiellement quenchée par la présence de fonction carbonyle au sein de la molécule. À noter que le composé **I.5** montre un polymorphisme de couleur en fonction de la structure de cristallisation (Figure 16).

Enfin, le groupe de Kim a développé des sondes fluorescentes en utilisant les propriétés d'AIE (Aggregation Induced Emission) de dipôles impliquant le cycle pyrrolo[1,2-a]pyridine substitué en position 1 par une cétone et en position 3 et 7 par un phényle parasubstitué.^[59] En effet, ces molécules peu émissives en solution montrent une augmentation de leur fluorescence lorsqu'elles s'agrègent. En changeant les groupements portés par la molécule, les propriétés spectroscopiques des nanoparticules obtenues ont pu être modulées pour couvrir toute la région du visible. Un premier test d'imagerie cellulaire utilisant la sonde **TPP-K1z** a pu être réalisé pour imager les mitochondries de cellules de foie. L'interaction de cette molécule avec les mitochondries est possible grâce à la présence d'une fonction triphénylphosphonium au sein de sa structure.

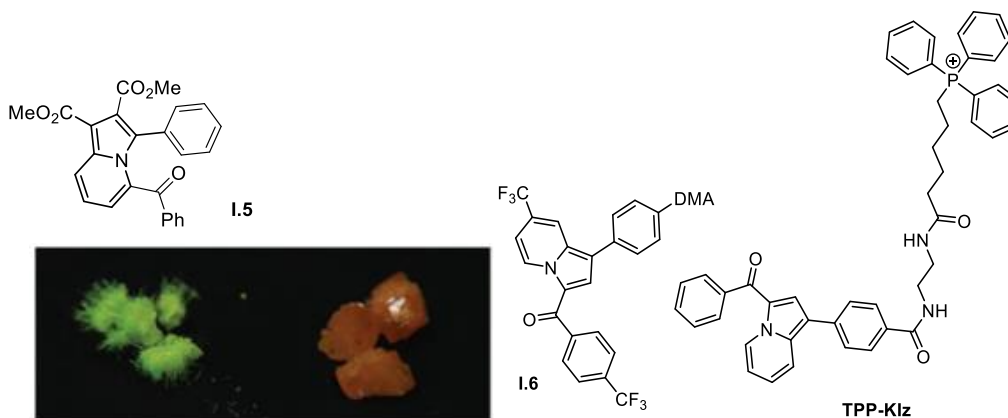


Figure 16: Exemples de dipôles utilisant l'indolizine (image tirée de ^[58]).

1.2.2. Cyanines

Comme indiqué précédemment, le groupe de Delcamp a utilisé le motif indolizine dans des structures de types cyanines. Son groupe a étudié plusieurs facteurs pouvant influencer les propriétés de fluorescence de telles molécules : la taille du système π -conjugué, l'influence du contre anion ainsi que l'influence des substituants situés sur l'indolizine, en position 1 et 7 essentiellement (Figure 17).

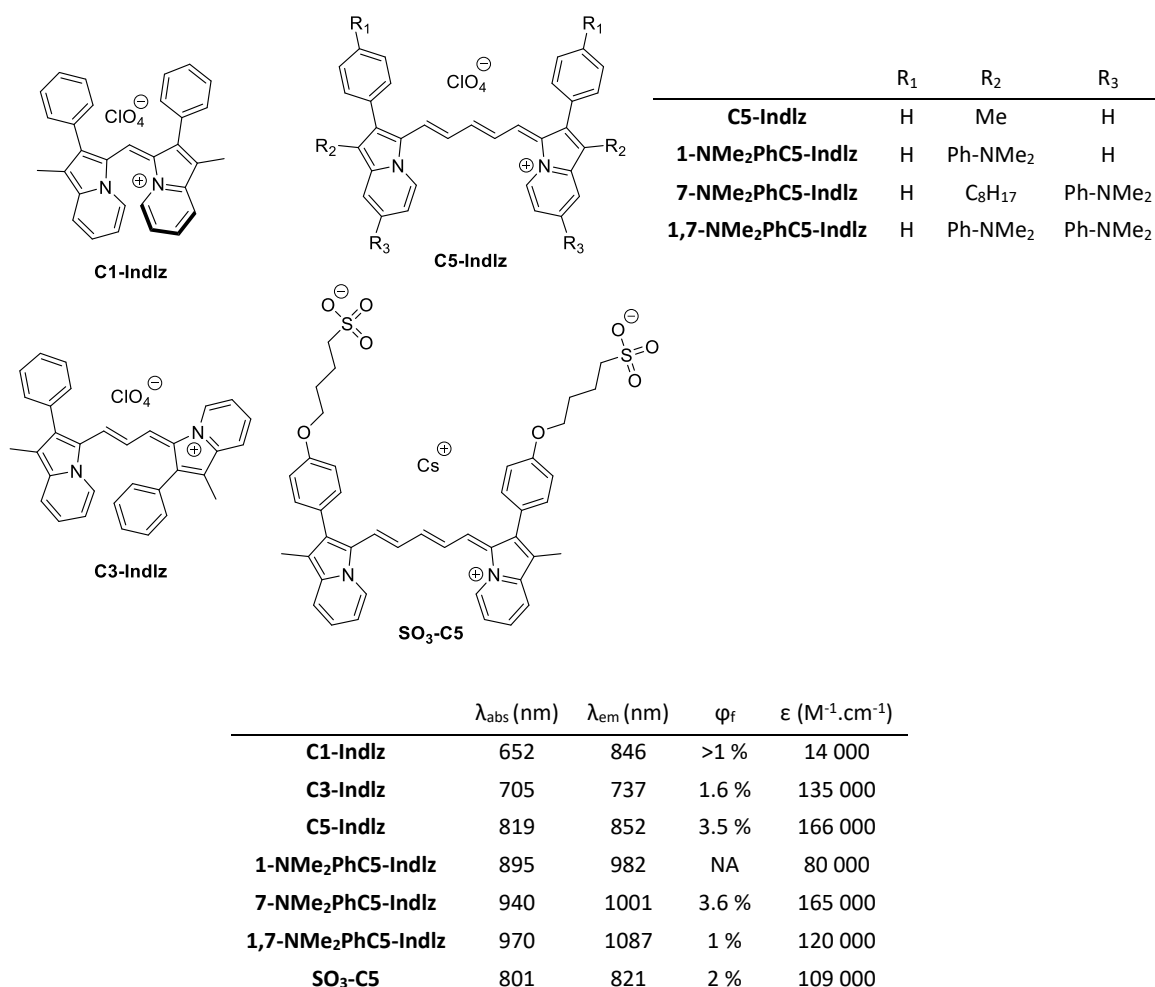


Figure 17: Structures de polyméthines comprenant l'indolizine et leurs propriétés spectroscopiques dans le diméthylsulfoxyde.

Comme attendu, l'augmentation du système π -conjugué permet un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques.^[31] Les maximums d'absorption sont de 652 nm, 705 nm et 819 nm dans le diméthylsulfoxyde pour **C1-Indlz**, **C3-Indlz** et **C5-Indlz**, respectivement. La forme étroite des spectres d'absorption indique qu'on a une transition π - π^* au sein de la molécule plutôt qu'un transfert de charge, ce qui est typiquement observé avec des cyanines symétriques à base de 2,3,3-triméthyl-3H-indole. Les spectres d'absorption montrent aussi un épaulement dans les plus hautes énergies, ce qui est caractéristique de la bande vibronique de nombreuses indolénine-cyanines. De même, les maximums d'émission sont 846 nm, 737 nm et 852 nm. La **C5-Indlz** (pentaméthine) présente une absorption 100 nm plus déplacée dans le rouge que le vert d'indocyanine (ICG), une heptaméthine. Les spectres d'émission décrits pour la **C1-Indlz** semblent néanmoins anormaux et font penser que cette molécule, encombrée stériquement, n'est pas plane ce qui est confirmé par la structure cristalline. Les différences dans les spectres d'émission observés dans différents solvants suggèrent qu'ils existent de nombreuses géométries accessibles à l'état excité. Enfin, dans le dichlorométhane, le rendement quantique est < 1 % et de 2,2 % pour la **C3-Indlz** et la **C5-Indlz**, respectivement. Ces molécules ont néanmoins une brillance élevée pour des colorants émettant dans les 800 nm.

Des calculs théoriques ont montré que la HO et la BV des cyanines indolizines sont délocalisées le long de tout le système π -conjugué de la molécule, jusque sur l'hétérocycle. Une substitution judicieuse de l'indolizine peut ainsi impacter les propriétés optiques des cyanines synthétisées. C'est à partir de ce constat que Delcamp et son groupe ont testé différentes substitutions de l'indolizine au sein de la structure cyanine.^[32] Les positions les plus facilement substituables avec des coefficients forts pour l'orbitale HO sont les positions 1 et 7. Des groupements *N,N*-diméthylaniline ont donc été ajoutés à ces positions. En substituant seulement la position 1 ou la position 7, l'absorption est déplacée de 75 nm ou 115 nm, respectivement, et l'émission de 114 nm ou 133 nm. Le plus grand déplacement bathochrome est obtenu lorsque les deux positions sont substituées. L'absorption est alors à 970 nm et l'émission à 1087 nm.

Finalement, différents anions, du plus petit au plus gros $\text{NO}_3^- \approx \text{Cl}^- < \text{ClO}_4^- < \text{PF}_6^- < \text{TFSI} \ll \text{TPB} \ll \text{BARF}$, ont été utilisés comme contre anion de la cyanine **C5-Indlz** (Figure 18).^[30]

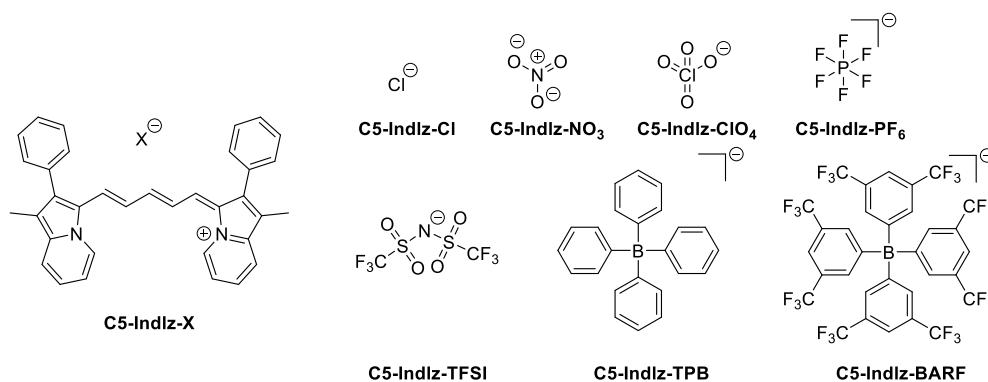


Figure 18: Structure de la pentaméthine d'indolizine ainsi que la structure des contre-anions utilisés.

Le contre anion a un effet drastique sur le coefficient d'absorption molaire ϵ de la molécule obtenue. Cette valeur impacte directement la brillance de la molécule, facteur important pour une application en imagerie médicale. Dans le dichlorométhane, solvant permettant d'augmenter le contact entre la paire d'ions, les anions plus gros permettent de limiter l'empilement π - π des molécules et ainsi d'augmenter la valeur de ϵ . Le maximum d'absorption n'est pas ou peu impacté, tandis que le maximum d'émission en solution l'est légèrement, pouvant aller de 849 nm pour le contre anion chlore à 868 nm pour le contre anion perchlorate. La taille de l'anion ainsi que le solvant utilisé permettent de jouer sur le déplacement de Stokes de la molécule. En effet, en fonction de l'anion, la réorganisation de la molécule entre l'état fondamental et l'état excité est plus ou moins grande et impacte les niveaux d'énergies. Enfin, le contre anion influe sur la valeur de rendement quantique. En effet, dans le proche infrarouge, les niveaux d'énergie étant très proches, les pertes d'énergie par agitation thermique sont importantes. Les contre anions ClO_4^- , TFSI, TPB permettent de limiter ces pertes d'énergies et d'augmenter la valeur du rendement quantique.

Une fois la structure optimisée pour obtenir le plus important déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques, Delcamp a ajouté une fonction sulfonate au sein de la cyanine dans le but de la rendre soluble dans l'eau.^[33] Ainsi, le fluorophore couplé à l'albumine en milieu biologique montre un rendement quantique de 58 %, valeur élevée pour des fluorophores proche infrarouge. De

plus, comparé au vert d'indocyanine, molécule approuvée par la FDA, cette molécule montre une longue photostabilité en milieu aqueux (plus de 24h) et peu d'agrégation. La cytotoxicité de la molécule est faible.

1.2.3. Autres fluorophores

Le groupe de Kozarna a synthétisé des émetteurs bleus symétriques contenant des indolizines appauvries en électrons.^[60] Afin de faire varier les longueurs d'onde d'absorption et d'émission de ce type d'émetteur, il est possible de faire varier le pont reliant les deux groupes indolizines en utilisant soit un thiophène, soit un fluorène (Figure 19).

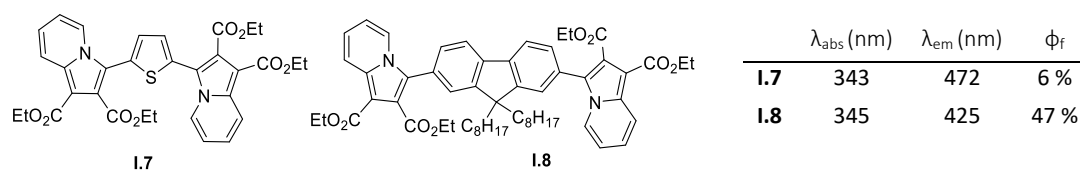


Figure 19 : Exemples de fluorophores bleus symétriques impliquant le motif indolizine et leurs propriétés spectroscopiques dans l'acétonitrile.

L'indolizine fonctionnalisée avec un aldéhyde en position 2 peut aussi servir de sonde ON-OFF pour la détection de sulfites présents dans la nourriture comme conservateurs et additifs.^[61] En effet, en présence de sulfites, l'aldéhyde subit une addition nucléophile de SO_3^{2-} . Cette molécule possède une fluorescence plus intense que son précurseur aldéhyde.

Les indolizines ont été utilisées dans d'autres structures polyméthines : les squaraines.^[62] C'est le groupe de Delcamp qui a, pour la première fois, synthétisé ce type de structure squaraine utilisant l'indolizine comme groupe terminal. En faisant varier les substituants présents sur le corps indolizine, il est possible de faire varier sensiblement les longueurs d'onde d'absorption (712-732 nm) et d'émission (735-770 nm). Ces groupements auxiliaires peuvent aussi être remplacés par des chaînes alkyles ayant pour groupes terminaux sulfonates afin de rendre la molécule soluble dans l'eau et ainsi pouvoir les utiliser en vue d'application biologique.^[33,63,64] Le même groupe a aussi développé des squaraines asymétriques portant une molécule d'indolizine comme groupe électrodonneur et une molécule d'indolénine comme groupe électroaccepteur en vue d'utilisation au sein de cellules photovoltaïques pour la récupération des photons dans le proche infrarouge.^[65]

Les indolizines ont aussi été utilisées au sein de structures BODIPYs en remplacement du groupe électrodonneur diméthyle aniline.^[66] Ce changement au sein de la structure de la molécule entraîne un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques d'environ 130 nm avec un rendement quantique élevé pour les longueurs d'onde mises en jeu.

La dernière famille explorée par le groupe de Delcamp introduisant le groupe indolizine, est la famille des xanthènes.^[67,68] Basés sur une structure D-A-D, ces fluorophores ayant pour groupe

donneur l'indolizine et comme groupe accepteur un cœur xanthène montrent des propriétés spectroscopiques dans le NIR (Figure 20).

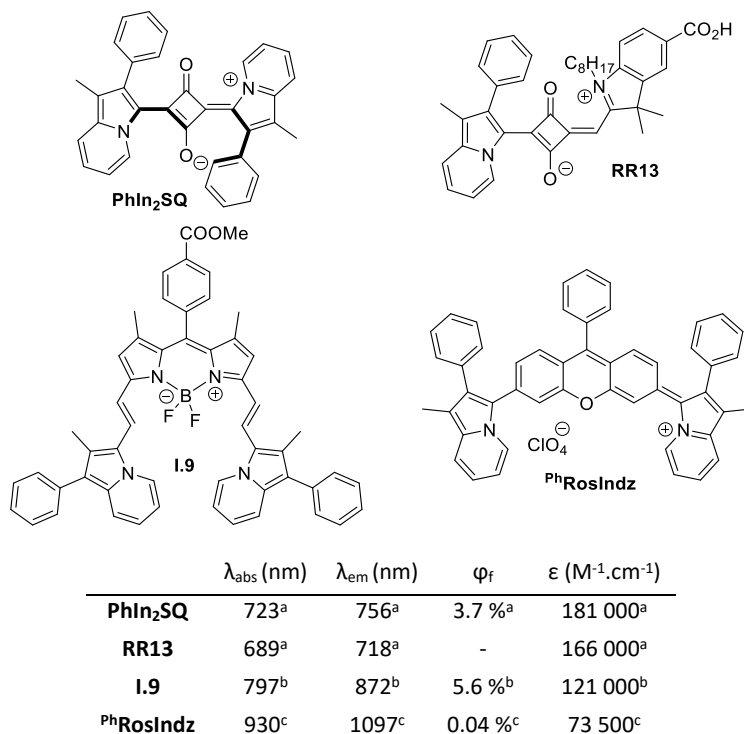


Figure 20 : Autres structures de fluorophores incluant l'indolizine et leurs propriétés spectroscopiques (^a DMSO, ^b CH₂Cl₂, ^c toluène).

Tous ces colorants impliquant l'indolizine comme groupe électrodonneur montrent des propriétés spectroscopiques dans le rouge voire le proche infrarouge avec des rendements quantiques corrects à ces longueurs d'onde. Ces exemples ne font que confirmer le potentiel électrodonneur de ce nouveau groupe et renforcent l'intérêt d'étudier et d'utiliser ce motif au sein de structure de fluorophores.

1.2.4. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu

La possibilité d'étendre le système π -conjugué de ce type d'hétérocycle azoté a son importance, en particulier dans le contexte de la synthèse de colorants. En effet, la conjugaison peut être étendue en fusionnant un cycle à six atomes de carbones ou bien encore un cycle à cinq atomes de carbones au squelette indolizine (Figure 21).

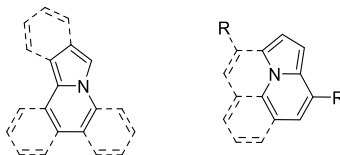
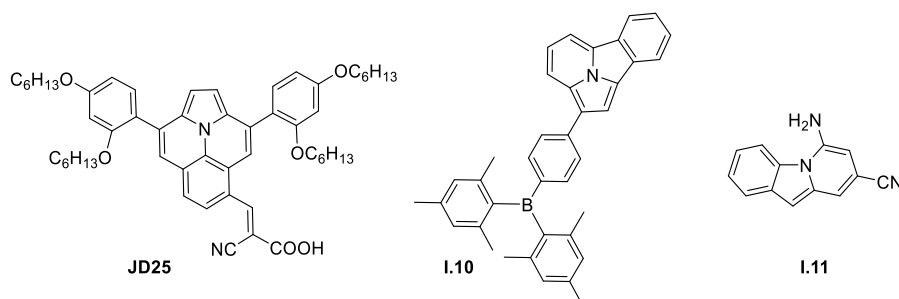


Figure 21 : Exemples de système conjugué allongé à base d'indolizine.

Très peu de colorants incorporant un système π -conjugué étendu d'indolizine ont été synthétisés. Le groupe de Delcamp^[69] a développé une série de fluorophores à base d'ullazine, annulène à 16 électrons π . Cette famille de fluorophores de type D- π -A a des propriétés spectroscopiques modulables grâce à l'ajout de fonction auxiliaire sur les positions libres de la molécule. Ces colorants ont été développés en vue d'application au sein de cellules photovoltaïques.

Des émetteurs bleus contenant un système étendu d'indolizine et un atome de bore, dont la fluorescence est dû à une transition π - π^* , ont été synthétisés par le groupe de Wang.^[70] La présence de ce bore au sein de la molécule diminue les interactions intermoléculaires et permet d'obtenir des fluorophores très brillants en solution et à l'état solide.

Enfin, une famille de molécules portant une fonction amine et ayant une fluorescence dépendante du pH a été développée.^[71] En milieu acide, un déplacement hypsochrome de l'émission de la molécule dû à la perte d'aromaticité du cycle portant le groupe amine est observé (Figure 22).



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	φ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
JD25	598 ^a	\approx 660 ^a	-	-
I.10	389 ^a	495 ^a	68 % ^a	6 560 ^a
I.11	272 ^b	489 ^b	8 % ^b	-

Figure 22 : Exemples de fluorophores à bases de système π étendu d'indolizine et leurs propriétés spectroscopiques (^a CH_2Cl_2 , ^b MeOH).

Un fluorophore d'indolizine pentacyclique s'inspirant de la structure des colorants **Seoul-Fluor** et émettant dans le vert a été synthétisé.^[72] Ce colorant est une sonde fluorescente intéressante pour la distinction des gouttelettes lipidiques lysosomales et non lysosomales. Ce fluorophore pourrait donc permettre d'étudier le stockage des lipides dans les lysosomes induit par certains traitements médicamenteux anti-cancéreux (Figure 23).

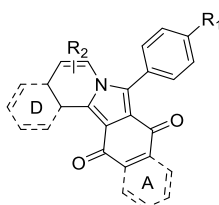


Figure 23: Structure générale du fluorophore pentacyclique à base du motif indolizine.

II. Autres systèmes [5,6]hétérobyccliques comportant un azote en tête de pont

La présence d'un azote en tête de pont ainsi que la structure électronique spécifique font de l'indolizine un excellent groupe électrodonneur. D'autres cycles azaindolizines, ayant un ou plusieurs atome(s) d'azote additionnel(s) dans le cycle à cinq atomes, présentent également des propriétés similaires (Figure 24).

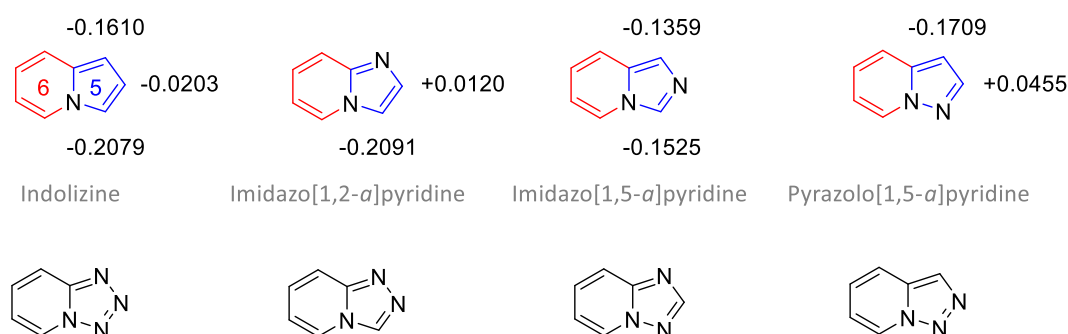


Figure 24 : Structures de l'indolizine et des azaindolizines présentant un ou deux azote(s) additionnel(s) dans le cycle à cinq atomes, et densités électroniques du cycle à cinq atomes.^[73,74]

La présence de cet atome additionnel confère aux azaindolizines une réactivité différente de l'indolizine comme les densités électroniques le montrent. L'atome d'azote présent dans le cycle à cinq atomes constitue un nouveau site de protonation et peut influencer sur la valeur de pKa de l'hétérocycle.

D'un point de vue synthétique, les molécules présentant deux ou trois azotes additionnels ainsi que la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine ne sont pas aussi triviales à synthétiser que les deux isomères d'imidazopyridine dont les synthèses sont beaucoup plus décrites dans la littérature.

Ce chapitre a pour but de présenter les deux isomères d'imidazopyridines ayant un azote en tête de pont, leur voie de synthèse ainsi que leur utilisation en pharmacologie et au sein de structures de colorant.

II.1. Utilisation en pharmacologie et synthèse des imidazopyridines

Les imidazopyridines sont des molécules ayant des structures similaires à l'indolizine. Cependant, à la place du cycle pyrrole présent dans l'indolizine, les imidazopyridines, comme leur nom l'indique, possèdent un cycle imidazole.

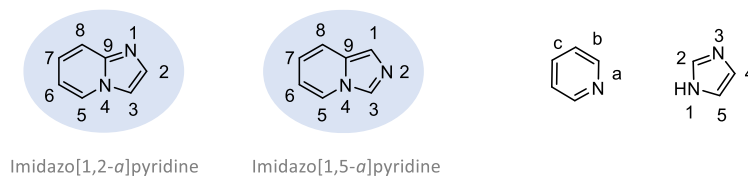


Figure 25 : Nomenclature et numérotation des imidazopyridines.

Les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont constituées d'une pyridine fusionnée par son côté *a*, adjacent à l'atome d'azote, à la liaison entre les carbones 1 et 2 d'un cycle imidazole. Pour les imidazo[1,5-*a*]pyridine, la liaison de l'imidazole mise en jeu est la liaison située entre les carbones 1 et 5 (Figure 25). Il est intéressant de noter que d'autres isomères d'imidazopyridines existent en associant d'autre côté de la pyridine et de l'imidazole. Cependant, ces autres isomères ne présentent pas d'atome d'azote en tête de pont, une des caractéristiques importantes qui confère aux molécules d'intérêt des propriétés électroniques particulières.

Pour chaque isomère de constitution, il existe deux sites de fonctionnalisation au sein de la partie imidazole de la molécule. En effet, pour l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, il est possible de fonctionnaliser les carbones 2 et 3 tandis que pour l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, ce sont les carbones 1 et 3. Cet aspect est essentiel dans le cadre de synthèse de colorants. En effet, ces sites permettent de concevoir de nouveaux dérivés d'imidazopyridines et de faire varier les propriétés optiques et chimiques des molécules ainsi obtenues. Par exemple, fonctionnaliser l'imidazo[1,5-*a*]pyridine en position 3 par une pyridine permet d'obtenir un bon ligand bidentate adapté aux réactions de complexations.^[75]

*II.1.1. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines*

Les imidazopyridines sont des hétérocycles azotés biologiquement actifs dont la structure se retrouve dans de nombreux produits naturels.^[76] L'isomère [1,2-*a*] est l'isomère dont les propriétés biologiques ont été exploitées dès 1986.^[77] Le Zolpidem, somnifère de référence en France, est un médicament dérivé de cet isomère exhibant des propriétés hypnotiques. Ces molécules peuvent aussi être utilisées comme antibactérien^[78] ou pour le traitement de certains cancers^[79]. On retrouve le cœur imidazo[1,2-*a*]pyridine au sein de la Mosapramine (antipsychotique), du Zolimidine (agent gastro-protecteur), du Miroprofen (anti-inflammatoires) ou de l'Olprinone (stimulant cardiaque).^[80] Certains de ces médicaments ne sont disponibles que dans certains pays tels que la Mosapramine ou l'Olprinone, disponibles commercialement au Japon seulement. Cependant, l'Alpidem (Anaxyl), un anxiolytique développé dans les années 90s, s'est vu retiré du marché deux ans après sa commercialisation due à une toxicité hépatique. La Zolimidine s'est aussi vue retirée du marché à cause de sa toxicité certaine.

Cet isomère peut être synthétisé via de nombreuses réactions : condensation, couplage oxydant, aminoxygénation ou hydroamination. Les différentes voies de synthèses utilisent un dérivé de la pyridine comme substrat de départ, majoritairement la 2-aminopyridine. Ce dérivé de pyridine réagit ensuite avec d'autres substrats afin de former le motif imidazole de la molécule. (Figure 26).

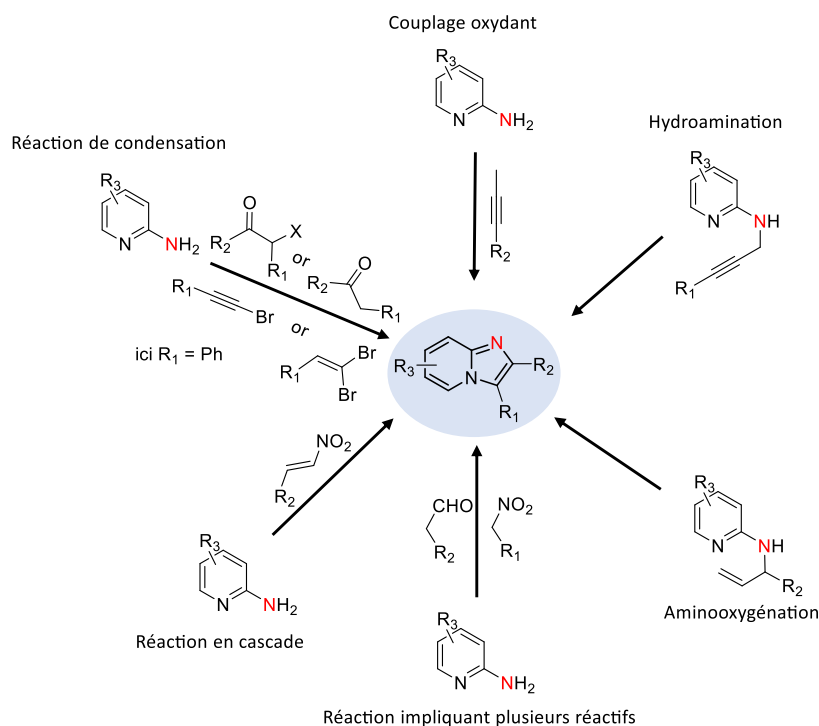


Figure 26 : Voies de synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine.^[81]

L'approche traditionnelle pour synthétiser cette molécule est la réaction de condensation d'une α -halocétone avec la 2-aminopyridine. De nombreuses conditions ont été développées au fil des années, impliquant ou non un catalyseur, avec ou sans solvant, en présence d'une base ou non.

Comme pour l'indolizine, il est possible de synthétiser l'imidazopyridine « nue » puis de venir fonctionnaliser la position 3 de la molécule via alkylation (Fiedel-Crafts), formylation (Vilsmeier-Haack), halogénéation...^[82] La fonctionnalisation de la position 2 de cet isomère est cependant peu triviale comme le montrera le chapitre II.

II.1.2. Synthèse des imidazo[1,5-a]pyridines

L'intérêt de l'imidazo[1,5-a]pyridine a été mis en évidence dès 1985, utilisée au sein de molécule pour ses propriétés inhibitrices de thromboxanes, cytokines entraînant l'augmentation de la pression artérielle.^[83] Depuis, cet hétérocycle a été utilisé au sein de molécules montrant des propriétés anticancéreuses^[84], une activité antagoniste permettant de prévenir l'entrée du VIH dans ses cellules cibles^[85] ou bien encore comme agents cardiotoniques^[86]. Le noyau imidazo[1,5-a]pyridine est présent dans de nombreux médicaments utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires^[87], de l'Alzheimer^[88] ou encore comme agents antitumoraux^[89]. Ces propriétés photophysiques en font également un bon candidat pour des applications en tant que sondes fluorescentes ou en optoélectroniques.^[90] Grâce à sa haute photostabilité, sa forte fluorescence dans le bleu et sa synthèse en une étape, ce cœur imidazopyridine a été récemment très étudié.

Beaucoup de voies de synthèse de l'imidazo[1,5-a]pyridine existent à partir de réactifs commercialement accessibles. La grande partie des synthèses utilise comme substrat de départ un

dérivé de la pyridine et implique des réactions de cyclocondensation, cycloaddition, cyclisation oxydante ou d'annélations. La plupart de ces synthèses impliquent la formation du cycle à cinq atomes (Figure 27).

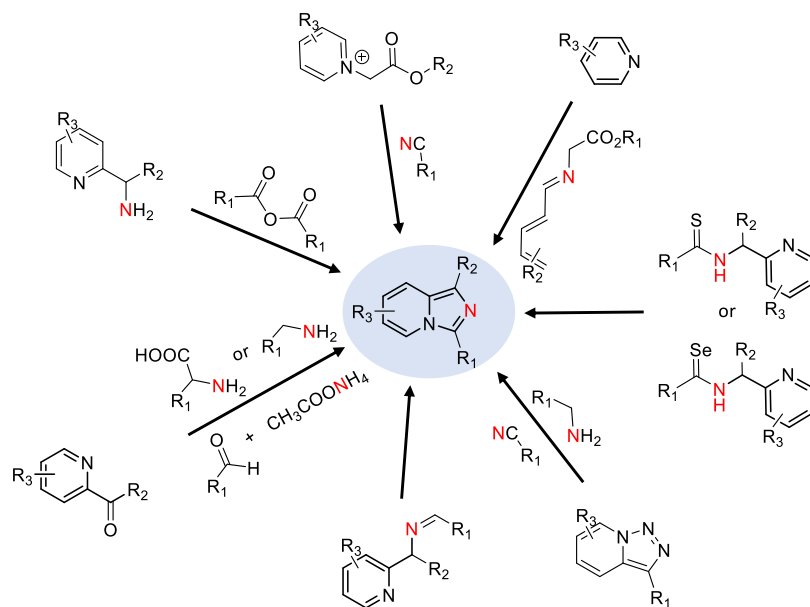


Figure 27 : Voies de synthèse de l'imidazo[1,5-a]pyridine.^[91]

La voie de synthèse la plus explorée et ne demandant pas la présence de catalyseur est la synthèse dont le réactif est la 2-picolylamine ou 2-(aminométhyl)pyridine. Le mécanisme mis en jeu passe par la formation d'un amide suivie d'une déshydratation en présence d'un agent de déshydratation (ex : T_3P ^[92], CBr_4 ^[93] ou $POCl_3$). Cette voie de synthèse permet d'obtenir l'imidazopyridine d'intérêt avec de bons rendements et avec des conditions de réactions douces.

En utilisant un catalyseur tel que le cuivre, il est possible de synthétiser cette molécule à partir d'un sel de pyridinium et d'un nitrile via une cycloaddition 1,3-dipolaire^[94] ou bien encore à partir d'une pyridine portant un groupe cétone et d'une alkylamine via une réaction d'annélation. Il est possible aussi d'utiliser d'autres catalyseurs tels que le diéthylétherate de trifluore de bore, catalyseur dans la réaction de dénitrogénéation des pyridotriazoles.^[95] En présence d'iode, l'imidazo[1,5-a]pyridine peut être synthétisée via désulfuration oxydative à partir de pyridylméthylthioamides.^[96]

D'autres méthodes de synthèses du motif imidazo[1,5-a]pyridine, sous diverses conditions, existent et sont résumées dans la Figure 27. Toutes ces réactions ont de bons voire très bons rendements, en fonction des substituants R_1 , R_2 et R_3 utilisés. Cependant, certaines réactions mettent en jeu des catalyseurs ou des oxydants chimiques externes, ce qui entraîne la formation de déchets ainsi que des réactions secondaires. La plupart des synthèses décrites nécessitent d'avoir au préalable fonctionnalisé les substrats de départ afin d'obtenir l'imidazo[1,5-a]pyridine fonctionnalisée comme souhaitée. Néanmoins, la possibilité de faire varier pour chaque réaction les substituants permet d'avoir accès à un panel important de dérivés d'imidazopyridines et donc de facilement moduler les propriétés physico-chimiques de la molécule obtenue.

II.2. Fluorophores à base d'imidazo[1,2-*a*]pyridines

En 1977, les propriétés spectroscopiques des imidazopyridines, émetteurs bleus, ont été pour la première fois étudiées par le groupe d'Evleth.^[97] Lors de l'étude des hétérocycles simples, Evleth a montré que l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et l'imidazo[1,5-*a*]pyridine ont des émissions π - π^* efficaces autour des 350 nm avec un rendement quantique proche de l'unité.

II.2.1. Fluorophores dipolaires et hémicyanines

Le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine a été utilisé au sein de structures dipolaires en tant qu'électroaccepteur ou comme électrodonneur.

Le groupe de Tong a utilisé cette molécule comme accepteur face à un groupement phénanthroimidazole.^[98,99] Le dipôle **IP-PPI**, émettant dans le bleu à 426 nm, montre un rendement quantique élevé proche de 88 %.

Le sel imidazo[1,2-*a*]pyridinium inséré dans des structures de type dipolaire permet d'obtenir des fluorophores prometteurs.^[100] En effet, la molécule **I.12** s'est révélée non seulement un agent d'imagerie mitochondriale excitable à deux et trois photons, mais aussi un agent thérapeutique dans des conditions d'irradiation continue. Grâce à son excitation multi photons et sa propriété d'agent thérapeutique contre les cellules cancéreuses, l'utilisation de ce fluorophore dans la fenêtre de proche infrarouge II est intéressante.

Plusieurs carbones de l'imidazopyridine ont été fonctionnalisés avec des groupes électroaccepteurs afin de former des dipôles et d'en étudier les propriétés photovoltaïques (**SIP1**).^[101] Une famille d'arylstyrylimidazo[1,2-*a*]pyridines fonctionnalisées par différents groupes styryles en position 7, dont la molécule **I.13**, a aussi été synthétisée.^[102] L'absorption et l'émission de ces composés changent drastiquement en milieu acide due à la présence de deux sites de protonation au sein de la molécule, l'azote du cycle imidazole de la molécule imidazopyridine et l'amine tertiaire. Une fluorescence bleue est observée en solution et à l'état solide.

La fonctionnalisation de la position 3, position la plus réactive de la molécule, par un groupe nitrile permet d'obtenir un fluorophore vert **mCzImPy**, en solution et à l'état solide, pouvant être utilisé comme matériel d'accueil pour les diodes électroluminescentes organiques.^[103]

Fonctionnaliser l'imidazo[1,2-*a*]pyridine en position 3 par un groupe électroaccepteur entraîne un fort déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques, comme le montre la molécule **I.14**, comparé aux analogues dont la position 2 est substituée avec un groupe styryle.^[104] La substitution du cœur imidazo[1,2-*a*]pyridine en position 2 n'entraîne pas de changements significatifs sur les propriétés spectroscopiques de la molécule obtenue (Figure 28).

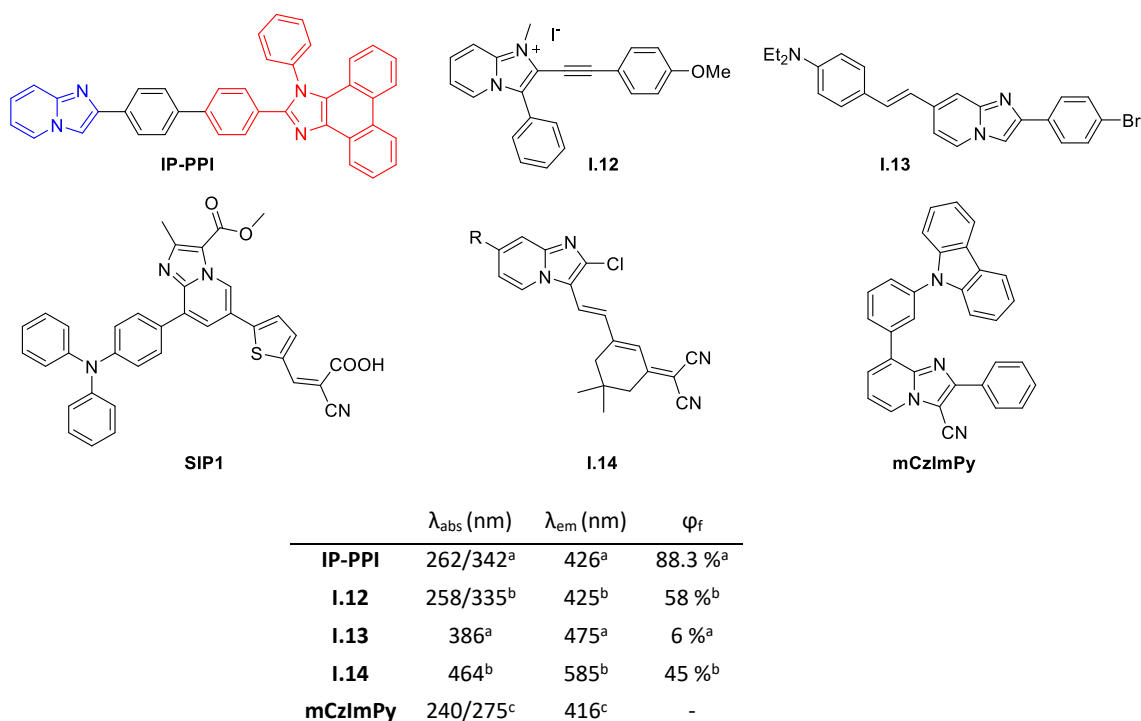
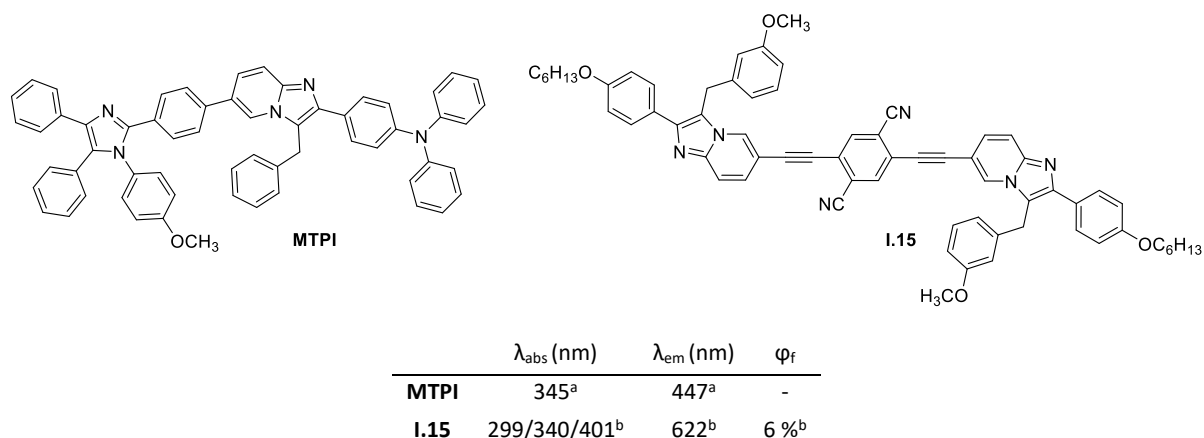


Figure 28 : Exemples de structures dipolaires contenant le cœur imidazo[1,2-*a*]pyridine (^a CH₂Cl₂, ^b MeOH, ^c Toluène).

Enfin, fonctionnaliser le sel d'imidazo[1,2-*a*]pyridinium en position 3 ou 7 avec un *para*-diméthylamino permet d'obtenir des fluorophores ayant une structure de type hémicyanine.^[105,106] Aucune donnée spectroscopique ne sont données pour les colorants substitués en position 3. Les fluorophores fonctionnalisés en position 7 montrent des émissions comprises entre 442 et 610 nm.

L'imidazo[1,2-*a*]pyridine a aussi été utilisée dans des structures quadripolaires (D-A-D), avec deux motifs donneurs différents, un imidazole porté sur le carbone 6 de cette dernière et une arylamine portée en position 2 (**MTPI**).^[107] Les propriétés spectroscopiques de la molécule ainsi obtenue dépendent largement de la longueur du pont conjugué ainsi que de la nature des fonctions terminales. Due à sa nature forte d'électrodonneur, l'arylamine permet un plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques comparé à l'influence du groupement imidazole.

Utilisant la même structure, l'imidazo[1,2-*a*]pyridine a aussi été utilisée comme groupe électrodonneur dans un quadripôle symétrique ayant le 1,4-dicyanobenzène comme cœur central.^[108] Ces quadripôles montrent des rendements quantiques compris entre 0,2 et 0,7 et des grands déplacements de Stokes de l'ordre de 10 000 cm⁻¹. La molécule **I.15** possède une bonne absorption à deux photons (ADP) ce qui rend son excitation dans le proche infrarouge possible (Figure 29).

Figure 29 : Quadripôles contenant le cœur imidazo[1,2-*a*]pyridine (^a CHCl₃, ^b CH₂Cl₂).

II.2.2. Fluorophores ESIPT

Dans le cas de fluorophores ESIPT (Excited State Intramolecular Proton Transfer), la fluorescence de la molécule résulte d'une phototautomérisation au cours de laquelle un transfert de proton ainsi qu'un changement de conformation de la molécule ont lieu.^[109] Ce processus dépend du milieu dans lequel se trouve la molécule.

Les fluorophores synthétisés à partir de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine sont principalement des fluorophores basés sur le processus ESIPT. Les groupes de Mutai puis de Gryko se sont particulièrement intéressés à la synthèse de ce type de fluorophores basés sur le motif imidazopyridine. Pour concevoir ce type de fluorophores, l'imidazo[1,2-*a*]pyridine est fonctionnalisée en position 2 avec un phényle portant un groupe hydroxyle.^[110,111] Ce groupe hydroxyle, en *ortho* de l'imidazopyridine, est la source du proton pouvant être transféré à l'azote au cours du phénomène d'ESIPT. À l'état solide, la luminescence de ce fluorophore dépend du polymorphe du solide obtenu. Par contrôle thermique, il est possible d'obtenir différents assemblages moléculaires et donc différents objets ayant une fluorescence allant du bleu-vert au jaune (Figure 30).^[112,113]

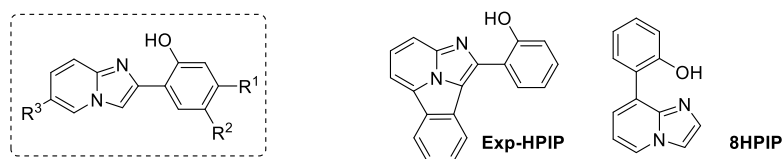


Figure 30 : Structure générale du fluorophore ESIPT et ses variantes.

En solution, le phénomène d'ESIPT est observé dans les solvants apolaires ainsi que dans les solvants aprotiques et polaires.^[114] Ces composés présentent une faible double émission en solution ($\phi_f \approx 0,01$) due à la fluorescence normale et au transfert de proton intramoléculaire. Cependant, en matrice polymère, il est possible d'observer une fluorescence ESIPT efficace (ϕ_f jusqu'à 0,6).^[115] L'introduction de groupes accepteurs ou donneurs sur le phényle entraîne des décalages de la bande d'émission dans le bleu et le rouge, respectivement. Au contraire, l'introduction de ces groupes sur la partie imidazopyridine entraîne des déplacements de la fluorescence dans le sens inverse.^[116]

En fonctionnalisant la position 6 de l'imidazopyridine avec un groupe nitrile et en contrôlant l'état cristallin du 6-cyano-2-(2'-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine à l'état solide, trois états solides de luminescence peuvent être obtenus : jaune, orange et rouge.^[117] Insérée au sein d'une matrice polymère, cette molécule montre deux bandes d'émission : la luminescence normale à 370-410 nm et l'émission fortement décalée dans le jaune (520-580 nm) due au phénomène d'ESIPT.^[118]

Un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques peut être induit en allongeant le cycle aromatique (100 nm en absorption et 20 nm en émission pour la molécule **Exp-HPIP**). Ces molécules, ayant un grand déplacement de Stokes (6000 cm^{-1}), montrent des rendements quantiques allant de 0,18 à 0,27.^[119-121]

Dans le cas où le groupe hydroxyle est remplacé par une fonction amine, une relation irrégulière entre la dynamique, la thermodynamique et la force de la liaison H du système ESIPT, lors de l'augmentation d'acidité de la fonction N-H, est observée.^[122] La nature zwitterionique localisée de la 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)aniline dans la forme tautomère du transfert de proton, différente de la forme tautomère π -délocalisée d'autres systèmes (NH)-ESIPT peut expliquer cette discordance.

La fonctionnalisation de la position 8 (**8HPIP**) de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine à la place de la position 2 permet de former, à l'état cristallin, un cycle intramoléculaire à sept atomes de carbone.^[123,124] Les molécules ainsi synthétisées montrent une fluorescence d'ESIPT efficace avec des rendements quantiques supérieurs à 0,45.

Enfin, un fluorophore ESIPT basé sur la structure imidazo[1,2-*a*]pyridine a été utilisé comme sonde ON-OFF pour la détection d'agents neurotoxiques, le sarin (DCP) et le tabun (DCNP).^[125,126] La fonction hydroxyle présente dans la molécule, responsable du phénomène d'ESIPT et donc de la fluorescence de la molécule, réagit via une réaction de substitution nucléophile pour être phosphorylée par le DCP (Figure 31).

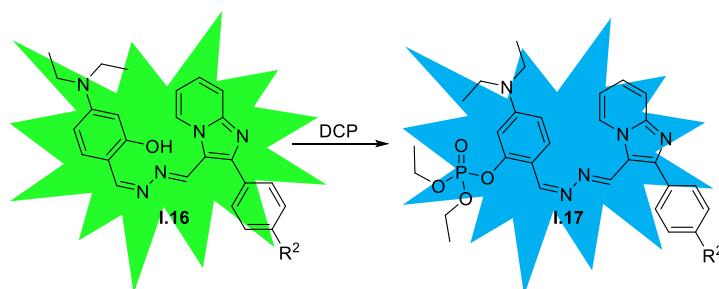
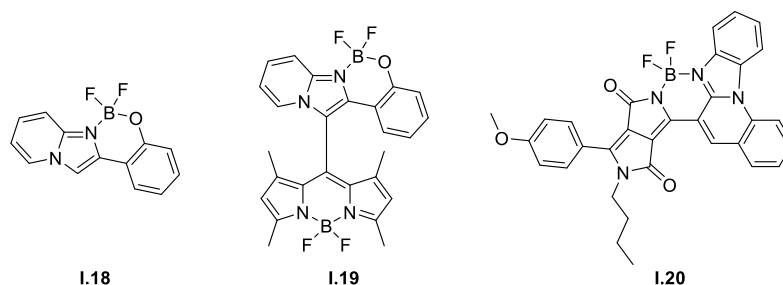


Figure 31 : Fluorophore ON-OFF servant à la détection du sarin.

II.2.3. Complexes métalliques

Basés sur la même structure que les molécules ESIPT, une série de complexes de bore ont été synthétisés en complexant un atome de bore entre le groupe hydroxyle et l'azote porté par l'imidazo[1,2-*a*]pyridine.^[127] De hautes valeurs de coefficient d'absorption, des émissions intenses avec un rendement de 53 % et une grande photostabilité sont observés pour le complexe de bore **I.18**. Les

molécules **I.18** et **I.19**, utilisées en tant que sondes pour imager les cellules, possèdent d'excellentes propriétés optiques en solution et à l'état solide (Figure 32).



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϕ_f
I.18	326 ^a	403 ^a	53 % ^a
I.19	319/521 ^a	640 ^a	1 % ^a
I.20	566/603 ^b	652 ^b	22 % ^b

Figure 32 : Exemples de complexes de bore basé sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine (^a CH₂Cl₂, ^b CHCl₃).

Le ligand bidentate de la molécule **I.18**, n'exhibant aucune propriété de fluorescence, peut aussi former des complexes avec les ions trivalents Al³⁺, Fe³⁺ et Cr³⁺.^[128] Cette interaction permet de bloquer la configuration de la molécule et ainsi restaurer de la fluorescence. Son analogue N,N à la place de N,O montre une forte sélectivité pour les ions Zn²⁺.

Une imidazoquinoline portant un dérivé de dicétopyrrolopyrrole a aussi été utilisée comme ligand pour former un complexe de bore.^[129] Le complexe **I.20** montre le potentiel que peut avoir l'introduction de tel groupe électrodonneur au sein de chromophore avec son émission à 652 nm.

Le groupe de Cheng a, quant à lui, développé un ligand tridentate basé sur le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine montrant une interaction spécifique avec les ions mercures (Hg²⁺).^[130] Le complexe **I.21** formé est fluorescent (Figure 33).

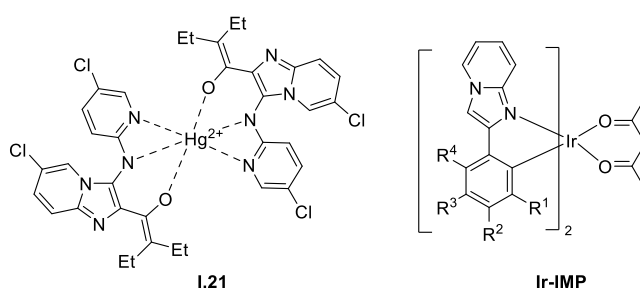


Figure 33 : Complexes de mercure avec un ligand tridentate d'imidazo[1,2-*a*]pyridine.

La complexation de la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine via l'azote de l'imidazole et le carbone en *ortho* du phényle avec l'iridium III permet l'obtention de molécules **Ir-IMP** phosphorescentes dans le vert.^[131–134] La fonctionnalisation des différentes positions du phényle par des groupes électroaccepteurs permet de moduler les propriétés spectroscopiques des chromophores. Ces complexes sont prometteurs pour la conception de PHOLEDs à haute performance.

II.2.4. Autres fluorophores

Dès 1999, l'influence de la substitution des positions 2 et 7 du cœur imidazo[1,2-*a*]pyridine par des groupes électrodonneurs sur les propriétés spectroscopiques a été étudiée.^[135] La vingtaine de dérivés d'imidazopyridine synthétisés a montré que l'ajout de groupe électrodonneur permet de déplacer les propriétés spectroscopiques vers le rouge. Par exemple, l'introduction d'une fonction *para*-diméthylamino-phényle en position 2 entraîne un déplacement de l'émission d'environ 60 nm sans changer la valeur de rendement quantique comparé à l'imidazopyridine non substituée.

La présence d'un groupe hydroxyle en position 3 de la molécule permet d'augmenter la fluorescence de cet émetteur bleu en multipliant le rendement quantique par trois.^[136]

Une étude de l'influence de groupe aryle sur les positions 3 et 5 du cœur imidazopyridine a été faite.^[137] Tandis que la substitution du carbone 5 par un groupe électroaccepteur a un effet inductif sur le niveau d'énergie de la BV de la molécule, la fonctionnalisation en position 3 influe, elle, sur le niveau d'énergie de la HO. Fonctionnaliser ces positions avec une fonction adéquate permet donc de moduler facilement les propriétés spectroscopiques du fluorophore ainsi obtenu.

Récemment, des molécules en forme de V et avec une structure de type X-ImPy-Y-ImPy-X, avec X un groupe électrodonneur ou électroaccepteur et Y un phényle ou une pyridine, ont été synthétisées.^[138] Ces molécules brillantes montrent une émission dans l'UV et le bleu de 363 nm à 425 nm.

La fluorescence de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine nue a aussi été utilisée pour la détection de molécules d'intérêt. Une nouvelle sonde fluorescente a pu être obtenue en fonctionnalisant la position 3 avec un groupement maléimide, groupe réagissant de façon rapide et sensitive avec l'hydrazine (Figure 34).^[139]

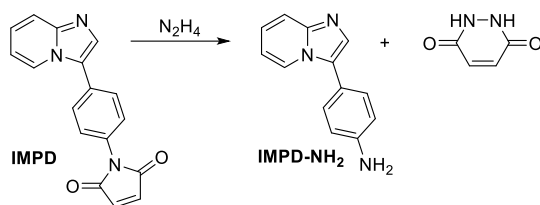


Figure 34: Fluorophore ON-OFF basé sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine servant à la détection de l'hydrazine.

En fonctionnalisant l'imidazopyridine en position 2 par une fonction arylpipérazine, il est possible d'obtenir une sonde fluorescente sensible à la présence de dopamine.^[140]

II.2.5. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu

Les cycles imidazopyridines présentent une caractéristique importante et intéressante pour la synthèse de fluorophores : le système π -conjugué peut être étendu facilement en fusionnant des cycles aromatiques sur les différentes liaisons de la molécule. Six structures de fluorophores polycycliques basés sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ont été explorées et leurs propriétés spectroscopiques

étudiées. Un squelette fusionné d'imidazo[1,2-*a*]pyridine a été synthétisé via cyclisation en cascade.^[141] Cette molécule **1.22** présente une haute sensibilité et sélectivité pour les ions Fe^{3+} et Hg^{2+} . Une forte fluorescence bleue due aux complexes ainsi obtenus permet de titrer ces ions au sein des cellules.

Les systèmes π -étendus d'azoles fusionnés, **1.23**, sont des émetteurs bleus montrant une fluorescence intense avec de grand déplacement de Stokes, environ 6000 cm^{-1} , et de bons rendements quantiques allant de 0,15 à 0,35.^[142]

Deux émetteurs verts ont été synthétisés par une réaction en une étape (dipyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*:4,5-*e*]pyridine-13-carbonitrile, **1.24**, et pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*e*]pyridine-13-carbonitrile, **1.25**).^[143] Ces molécules polycycliques possèdent de forts coefficients d'absorption molaire, environ $50\,000\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, ainsi que des rendements quantiques élevés, 0,69 et 0,51.

Des benzofuranes transannulés, **1.26**, ont été synthétisés à partir de coumarines et d'imidazo[1,2-*a*]pyridines.^[144]

Tous les produits annulés présentent une fluorescence élevée dans le visible (Figure 35).

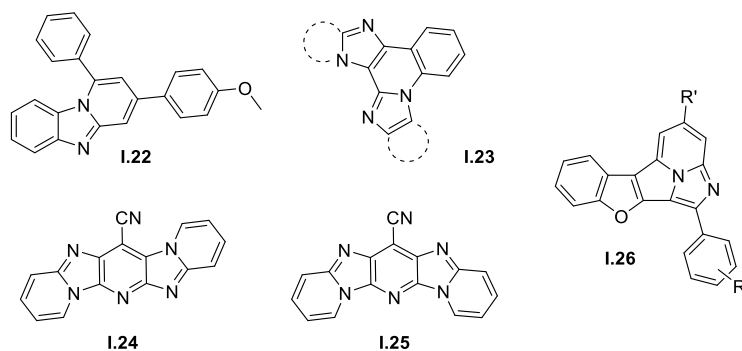


Figure 35 : Systèmes π -étendus basés sur le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Enfin de nouveaux chromophores quadripolaires basés sur l'imidazo[5,1,2-*cd*]indolizine et la naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine comme groupe électroaccepteur ont été synthétisés (Figure 36).^[145] Ces émetteurs bleus, dont les propriétés spectroscopiques peuvent être modulées en faisant varier la force des groupes électrodonneurs et électroaccepteurs, subissent une extinction de leur fluorescence dans les solvants polaires en cas d'utilisation d'un groupe électrodonneur trop fort tel que la diphenylamine ou la diméthylamine.

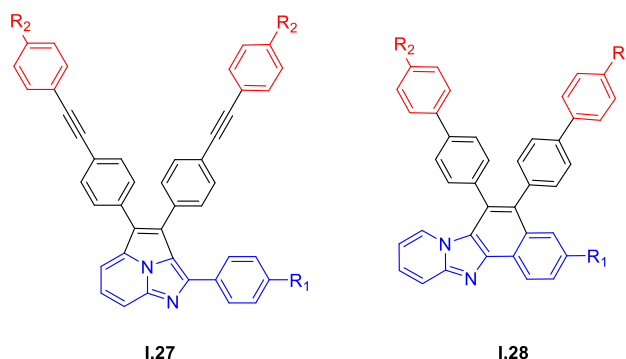


Figure 36: Chromophores quadrupolaires présentant un système π -étendu basé sur le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine.

II.3. Fluorophores à base d'imidazo[1,5-*a*]pyridines

La fluorescence bleue des imidazo[1,5-*a*]pyridine a été remarquée dès 1963.^[146] En 1977, il a été montré que la longueur d'onde d'émission du cœur imidazo[1,5-*a*]pyridine, 380 nm, est similaire à celle du cœur indolizine, 383 nm.^[97] Cependant, cette propriété de la molécule n'a été étudiée et exploitée que très récemment. L'émission typique des imidazo[1,5-*a*]pyridines s'étend de 450 nm à 530 nm avec un déplacement de Stokes large et des rendements quantiques élevés ($\approx 25\%$).^[91]

II.3.1. Fluorophores simples d'imidazo[1,5-*a*]pyridines

En 2009, le groupe de Murai est le premier à avoir étudié les propriétés spectroscopiques de molécules d'imidazo[1,5-*a*]pyridines substituées en position 1 et 3 par des phényles, eux-mêmes, *para* substitués (**I.29**).^[147,148] Une combinaison adéquate de substituants en position 1 et 3 permet de faire varier l'émission de la molécule obtenue du violet au vert. Les fluorophores montrent un rendement quantique entre trois fois et quatre fois supérieur aux molécules monosubstituées en position 3. Cependant, les rendements quantiques restent modérés voire faibles dans le chloroforme, de 0,13 à 0,22.

Par la suite, le groupe de Volpi a complété l'étude précédemment entreprise par le groupe de Murai en intégrant de nouvelles fonctions de substitutions aux positions 1 et 3, **I.30**.^[149-153] Tous les fluorophores obtenus sont des émetteurs bleus ayant un rendement quantique pouvant aller jusqu'à 38 % lorsque la substitution est appropriée. Halogéner le phényle présent en position 3 entraîne une baisse de la fluorescence (effet d'atome lourd), tandis que la présence de fonctions méthoxys permet d'augmenter le rendement quantique. La substitution des positions 1 et 3, et en particulier de la position 3, joue un rôle important sur les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières, ainsi que sur les barrières rotationnelles. Introduire des groupements en *ortho* des phényles en position 1 et 3 permet de bloquer toutes les rotations et de doubler la valeur du rendement quantique des dérivés d'imidazopyridines (50 % avec des fonctions méthoxys en *ortho*). L'imidazo[1,5-*a*]pyridine a aussi été intégrée à des molécules présentant deux motifs de cette dernière reliés par un groupe espaceur phényle (**I.31**) et émettant dans le bleu avec des rendements quantiques allant de 9 % à 22 %.^[154-158]

Enfin, Albrecht & *al.* se sont intéressés à ce cœur imidazopyridine en vue d'application pour la fabrication d'OLEDs.^[159,160] Les substituants en position 1 et 3 ainsi que l'allongement du système π -conjugué ont permis d'obtenir des molécules fluorescentes bleues à l'état solide (Figure 37).

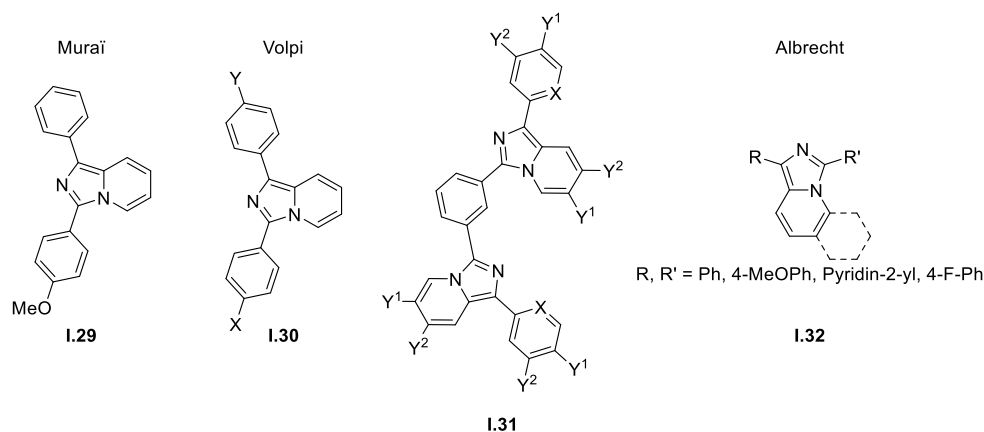


Figure 37 : Émetteurs bleus d'imidazo[1,5-a]pyridine.

II.3.2. Fluorophores dipolaires

Très peu de fluorophores dipolaires basés sur l'imidazo[1,5-a]pyridine ont été développés. Le groupe de Volpi a utilisé de faibles groupes électroaccepteurs tels qu'une fonction acide carboxylique afin d'obtenir des colorants bleus avec de faibles rendements quantiques, 13 % pour la molécule **I.33**.^[156]

Une série de molécules portant un groupe phényle en position 3 et une fonction alcène (**I.34**) ou alcyne (**I.35**) en position 1 ont été synthétisées.^[161] Pour ces molécules, émettant dans le bleu et présentant des rendements quantiques modérés, une corrélation linéaire entre la constante de Hammett du substituant de l'alcyne et la longueur d'onde d'émission a été mise en évidence.

Enfin, le cœur imidazo[1,5-a]pyridine lié par un pont π -conjugué à un groupe accepteur composé d'une fonction nitrile et une fonction ester, **IPD-SFT**, a été utilisé pour la détection de sulfites.^[162] Au contact de sulfites, ce dernier vient s'additionner sur la double liaison portant le motif accepteur pour donner la molécule **IPD-SFTprod**. La conjugaison entre le groupe électrodonneur et le groupe électroaccepteur est ainsi détruite. La fluorescence alors observée est celle du motif imidazo[1,5-a]pyridine à 475 nm (Figure 38).

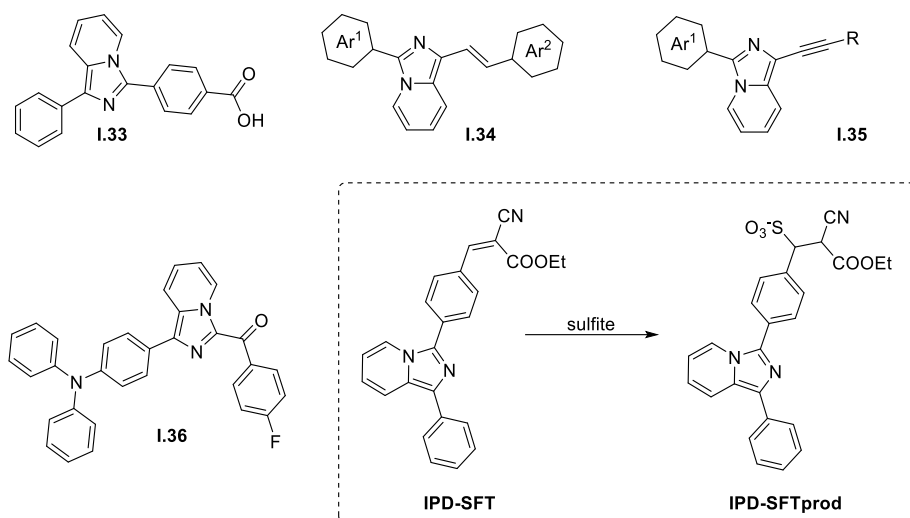


Figure 38 : Exemples de dipôles basés sur l'imidazo[1,5-a]pyridine.

Récemment, des fluorophores AIE, ayant une structure D- π -A, ont été développés.^[163] En effet, la présence d'une cétone en position 3 de l'imidazopyridine permet d'éviter l'empilement π - π à l'état solide et d'obtenir une forte interaction O-H au sein de la molécule, entre l'oxygène de la cétone et l'hydrogène en α de l'azote en tête de pont, limitant ainsi les mouvements intramoléculaires. Les propriétés spectroscopiques de ces chromophores peuvent facilement être optimisées en jouant sur les substituants de la cétone ainsi que ceux en position 1 de l'imidazopyridine afin d'obtenir des fluorophores performant pour l'imagerie médicale. En effet, les nanoparticules sphériques de **1.36**, ayant une émission à 558 nm et un rendement quantique de 13 %, sont absorbées rapidement (20 minutes) par les cellules HeLa et montrent un fort signal de fluorescence orange dans le cytoplasme. Ces molécules sont de potentiels marqueurs biologiques dans les cellules vivantes.

II.3.3. Fluorophores pseudo-ESIPT

Tous les fluorophores d'imidazo[1,5-a]pyridine conçus pour obtenir des fluorophores ESIPT présentent aussi un transfert de charge important dû à leur structure basée sur une structure dipolaire (Figure 39).^[164] En effet, ces colorants ont une structure dipolaire alliant un groupe électrodonneur, groupe en *para* du phényle en position 3, et un groupe électroaccepteur qu'est l'imidazopyridine. Ce phénomène de transfert de charge a pu être mis en évidence en remplaçant le groupe hydroxy par un groupe méthoxy. Au niveau des propriétés spectroscopiques, cette compétition entre ces deux sources de fluorescence se traduit par une double absorption et une double émission de la molécule.

Ce type de fluorophore est principalement utilisé pour la détection d'analytes d'intérêt. Deux mécanismes différents sont envisageables. Premier cas, l'atome d'oxygène est lié par une liaison covalente à un bon groupe partant qui, au contact de l'analyte d'intérêt, sera remplacé par le groupe hydroxy. Dans ce cas, on a une sonde OFF, qui devient ON au contact de la molécule à quantifier. Deuxième cas de figure, le fluorophore réagit avec l'analyte d'intérêt et une extinction de la fluorescence est alors observée. Cette sonde fluorescente est utilisée pour la détection de composés soufrés tels que les thiols^[165-169] ou le sulfure d'hydrogène^[170-172].

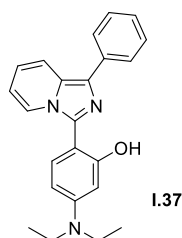


Figure 39 : Structure du fluorophore pseudo-ESIPT d'imidazo[1,5-*a*]pyridine.

Il est intéressant de noter, en particulier dans le cas d'une utilisation en imagerie médicale, que changer le groupe en *para* du phényle en position 3 permet d'influer sur la valeur du déplacement de Stokes et ainsi de minimiser le recouvrement entre l'absorption et l'émission du fluorophore obtenu.^[164]

II.3.4. Complexes métalliques

Fonctionnaliser l'imidazo[1,5-*a*]pyridine en position 1 ou en position 3 avec une pyridine permet d'obtenir un ligand bidentate pouvant complexer une variété de métaux.

Dans le but d'utiliser les propriétés de fluorescence du complexe résultant au sein d'OLEDS, ce ligand a été complexé à de l'iridium III. Le complexe **I.38**, émetteur bleu, montre un comportement TADF (Thermally Activated Delayed Fluorescence), pouvant être utilisé dans les OLEDs de troisième génération.^[173] La complexation du système via une pyridine additionnelle au cœur imidazopyridine impacte les propriétés spectroscopiques du complexe résultant. Substituer en *para* le phényle en position 3 par un groupe électroaccepteur ou électrodonneur permet aussi de diminuer ou d'augmenter, respectivement, le rendement quantique du complexe obtenu. En présence d'un groupe électroaccepteur, le transfert de charge est alors intramoléculaire.^[174]

Ce ligand peut également complexer le cuivre ^[175], le rhénium ^[176,177] et l'argent ^[75] pour former des émetteurs bleus. Pour tous ces métaux, les propriétés spectroscopiques sont légèrement modulables en jouant sur la structure du ligand. Par exemple, dans le cas de l'argent, l'ajout d'une fonction phosphine, dont les substituants influent sur les propriétés spectroscopiques du complexe, est nécessaire pour compléter la sphère d'intégration (**I.39**).

Les propriétés spectroscopiques en solution et à l'état solide de complexe de zinc (**I.40**, **I.41** et **I.42**) ayant un ligand N,N bidentate^[178,179] et N,O bidentate^[180] d'imidazo[1,5-*a*]pyridine ont été étudiées. Un ligand tridentate N,N,O d'imidazo[1,5-*a*]pyridine a aussi été synthétisé (Figure 40).^[181]

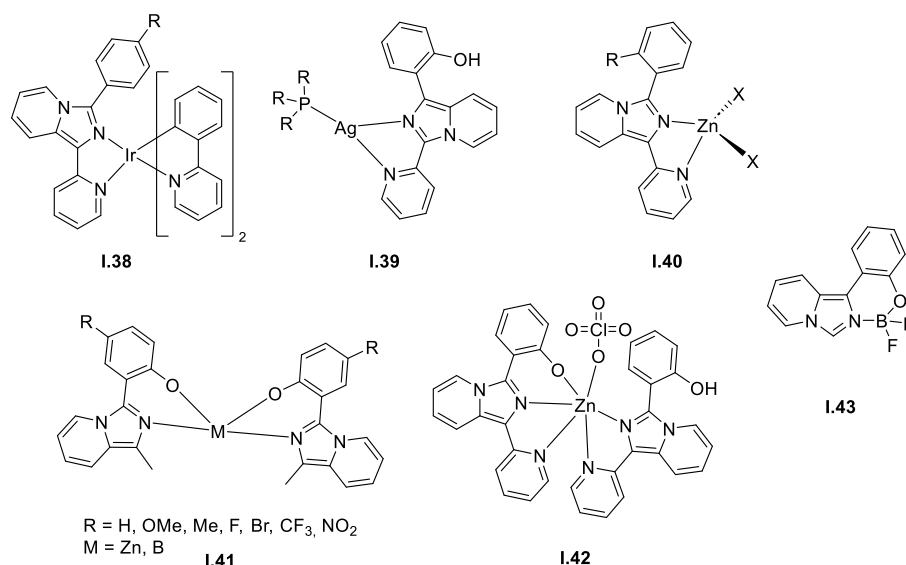


Figure 40 : Complexes fluorescents à base d'imidazo[1,5-a]pyridine.

Le complexe de bore **I.43** a aussi été synthétisé. L'écart énergétique HO-BV, et donc les propriétés spectroscopiques de ce complexe, peut être modulé en jouant sur la substitution du phényle en position 1. Cette influence est linéairement corrélée à la constante de Hammett du substituant.^[182] Changer les deux atomes de fluor portés par le bore par deux fonctions phényles permet d'avoir un léger déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques, 14 et 24 nm, en absorption et en émission.^[183] Ces complexes ont un rendement quantique élevé de 70 %.

II.3.5. Autres fluorophores

Le motif imidazo[1,5-a]pyridine a été introduit dans diverses autres structures de colorants telles que des hémicyanines^[184], des squaraines asymétriques^[185] ou bien encore des structures de type rhodamine^[186] (Figure 41). Les squaraines (**I.44**) possèdent des absorptions très déplacées dans le rouge allant de 584 nm à 694 nm. Ces composées, très instables, génèrent de l'oxygène singulet. Les chromophores basés sur une structure rhodamine (**I.45**) montrent des absorptions et des émissions très décalées dans le rouge ainsi que des rendements quantiques de l'ordre de 30 %, valeurs hautes à ces longueurs d'onde. Ces structures permettent de donner un aperçu du potentiel de la présence du motif imidazo[1,5-a]pyridine au sein de structure de colorant.

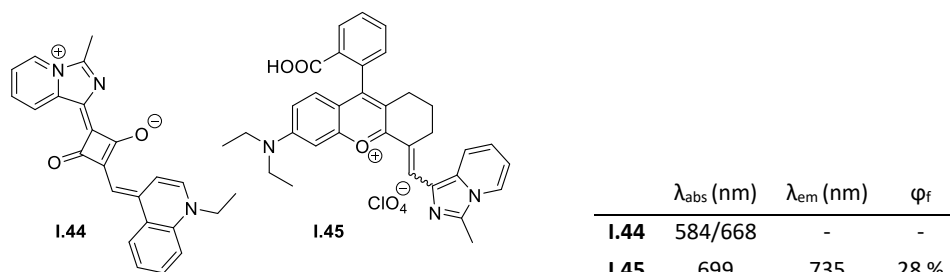


Figure 41 : Fluorophores squaraine et rhodamine incluant le motif imidazo[1,5-*a*]pyridine et leurs propriétés spectroscopiques dans le dichlorométhane.

Des dimères d'imidazo[1,5-*a*]pyridine, méthylés ou non sur l'azote du cycle imidazole, ont aussi été décrits. Il est possible de faire varier les propriétés spectroscopiques du dimère d'imidazopyridine **1.46** en faisant varier la nature du substituant présent sur la position libre du cycle imidazole (Figure 42).^[187] En milieu acide, un déplacement bathochrome de l'absorption et de l'émission des composés est observé. Le dimère d'imidazopyridinium **1.47** montre, quant à lui, une bonne solubilité ainsi que de la fluorescence en solution aqueuse, rendant son utilisation en bioimagerie ainsi qu'en tant qu'agent thérapeutique possible.^[188] Les ions pyridiniums **1.48** ont, quant à eux, pu être utilisés comme sondes pH fluorescentes.^[189]

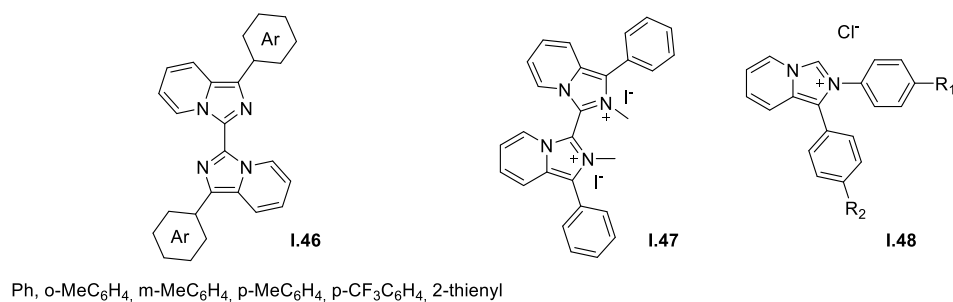


Figure 42 : Autres fluorophores incluant l'imidazo[1,5-*a*]pyridine.

II.3.6. Fluorophores avec un cycle aromatique étendu

Tout comme son isomère, l'imidazo[1,5-*a*]pyridine peut être fusionnée à d'autres cycles aromatiques afin d'étendre le pont π -conjugué de cette molécule. Dans le contexte de la synthèse de fluorophores, cette caractéristique n'a été que très peu exploitée. En effet, un seul exemple de fluorophore basé sur un cœur fusionné est recensé.^[190] En faisant varier les substituants en *para* du phényle en position 1 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, ainsi que les substituants sur le cycle aromatique supplémentaire, il est possible de faire varier les propriétés spectroscopiques de la molécule obtenue et de couvrir toute la région du visible. Les propriétés spectroscopiques, corrélées au coefficient de Hammett du substituant, sont prévisibles et peuvent donc être modulées pour obtenir les absorptions et les émissions désirées (Figure 43).

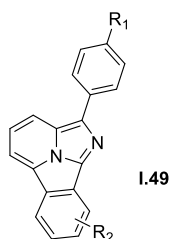


Figure 43: Fluorophore avec un pont π -conjugué étendu basé sur le motif imidazo[1,5-a]pyridine.

II.4. Conclusion

En conclusion, la synthèse de ces molécules bicycliques N-fusionnées a été largement étudiée. La principale utilisation connue de ces molécules jusqu'alors est leur utilisation en tant que substance active dans des médicaments. Leur utilisation liée à leurs propriétés spectroscopiques n'a été que très peu exploitée. Il y a en effet peu de colorants répertoriés et encore moins présentant une absorption et une émission dans le rouge ou le proche infrarouge présentant ces motifs, en particulier pour les imidazopyridines.

L'indolizine, quant à elle, est un motif dont le caractère électrodonneur a été plus exploité au sein de structure de fluorophores. L'insertion de cet hétérocycle au sein de structure de colorant adéquate permet un fort déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques.

Au vu du potentiel électrodonneur des imidazopyridines et de leurs propriétés spectroscopiques prometteuses, il pourrait être intéressant d'utiliser aussi ces motifs dans différentes structures de colorants.

III. Objectifs de cette thèse

Cette thèse est consacrée à la synthèse des différents isomères d'imidazopyridine ainsi qu'à l'introduction de ces motifs au sein de différentes structures de colorant.

Le premier objectif de cette thèse a d'abord été d'élaborer une voie de synthèse des différents isomères d'imidazopyridine et de les introduire dans des structures de colorants simples à synthétiser afin de pouvoir comparer l'influence de chacun des isomères sur les propriétés du colorant résultant.

Le chapitre II traite donc des différentes voies de synthèse explorées pour la synthèse des différents isomères ainsi que leur insertion au sein de structures dipolaires simples. Les propriétés spectroscopiques des dipôles ainsi synthétisés ont été étudiées afin de déterminer l'isomère permettant le plus grand déplacement bathochrome et étant donc le meilleur groupe électrodonneur. Dans ce chapitre, l'effet de la substitution de l'imidazopyridine sur la partie imidazole sur les propriétés spectroscopiques du dipôle associé a aussi été étudié. Enfin, l'effet de ce groupement électrodonneur a été comparé à d'autres groupes électrodonneurs bicycliques N-fusionnés tels que l'indolizine ou la pyrazolopyridine.

Dans un second temps, la structure des dipôles étudiés au chapitre I, dont le pont π -conjugué reste court, a été optimisée dans le but d'obtenir le plus grand déplacement bathochrome possible.

L'isomère montrant le plus fort caractère électrodonneur a pu être introduit dans d'autres structures de fluorophores. Les structures choisies sont des structures de chromophores dont la substitution par de forts groupes électrodonneurs permet de déplacer les propriétés optiques dans le proche infrarouge.

Le chapitre III s'intéresse donc à l'utilisation de l'imidazopyridine ainsi que celle de l'indolizine au sein de structures polyméthine-cyanines. Les différentes voies de synthèse explorées ainsi que les propriétés spectroscopiques des cyanines ou colorants monométhines obtenus seront traitées au cours de ce chapitre.

Enfin, d'autres structures de chromophores telles que des structures quadripolaires ou basées sur le motif xanthène ont été synthétisées à partir du motif imidazopyridine et seront présentées dans l'extension du chapitre III.

Chapitre II : Synthèse et étude
spectroscopique de structures de type
dipôle contenant le motif
imidazopyridine

I. Introduction

I.1. État de l'art

Au sein de l'équipe, de nombreux chromophores dipolaires ont été développés. Depuis 2011, où une série de colorants ayant comme groupe électroaccepteur le motif dicyanoisophorone (**DCI**) a été synthétisée, un effort considérable a été porté sur la modulation du groupe électroaccepteur et du pont π -conjugué afin d'optimiser les propriétés spectroscopiques des dipôles obtenus.^[191]

En 2016, le dipôle **II.1** ayant un pont fluorène et portant d'une part un motif N,N-diphénylamine comme groupe électrodonneur, et d'autre part un motif indanedione comme groupe électroaccepteur, a été synthétisé. Ce chromophore, possédant une émission à 674 nm (Figure 44), a été encapsulé dans une micelle de pluronic F127 et de silice et a été utilisé comme sonde fluorescente pour imager le réseau vasculaire entourant une tumeur solide.^[192]

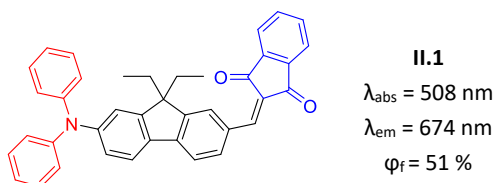


Figure 44 : Structure du dipôle synthétisé en 2016 et ses propriétés spectroscopiques dans le chloroforme.

Dans le but d'obtenir des dipôles émettant dans le rouge lointain, une série de fluorophores ayant comme groupe électrodonneur des amines ou des carbazoles et différents groupes électroaccepteurs a été synthétisée.^[193] Les propriétés spectroscopiques des colorants ainsi obtenus varient de 427 à 565 nm en absorption et de 539 à 746 nm en émission (Figure 45). Il est important de souligner que l'accepteur permettant le plus grand déplacement bathochrome des propriétés optiques est le 2-dicyanométhylène-3-cyano-4,5,5-triméthyl-2,5-dihydrofurane (**TCF**).

Enfin, en optimisant à la fois le pont conjugué et l'accepteur utilisé, il a été possible de synthétiser des fluorophores émettant à plus de 750 nm avec des rendements quantiques corrects en solution comparés aux fluorophores possédant une double liaison comme pont (13 % pour le composé **II.11** contre 1 % pour la molécule **II.7**) (Figure 45).^[194]

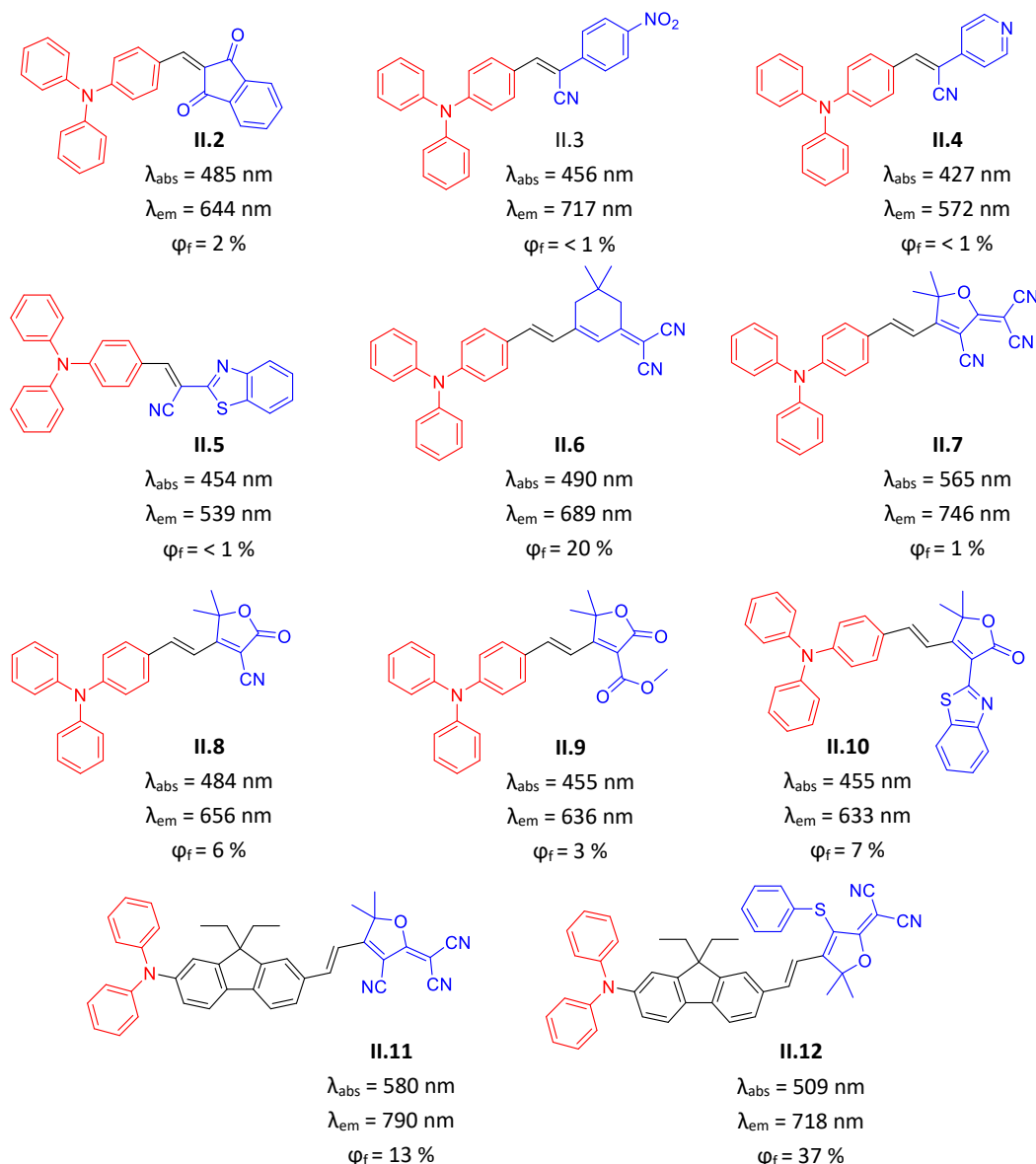
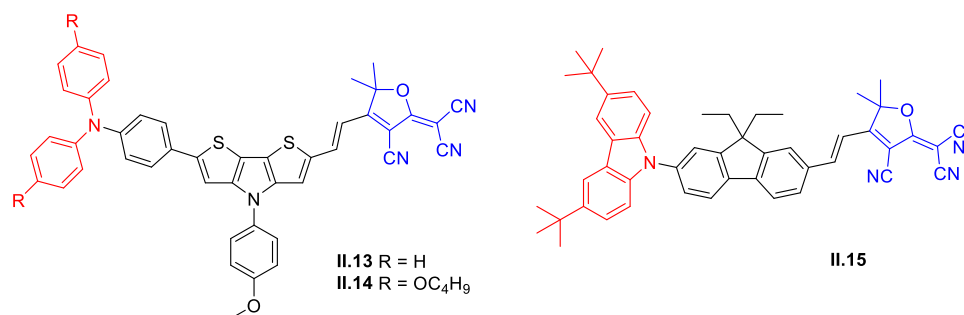


Figure 45 : Structure des différents accepteurs développés au sein du groupe et propriétés optiques des dipôles associés dans le dichlorométhane et dans le chloroforme pour les composés **II.11** et **II.12**.

La plupart de ces dipôles possèdent une faible émission en solution qui par AIE ou à l'état solide est très largement augmentée, pouvant aller jusqu'à 28 % pour le plus émissif.

Grâce à cette variété de groupes électroaccepteurs et la haute thermostabilité des molécules présentées ci-dessus, un panel de fluorophores allant du jaune au proche infrarouge ont pu être développés et utilisés dans des cellules électrochimiques électroluminescentes organiques.^[195]

Récemment, les ponts fluorènes ont été remplacés par des ponts bithiényrroles. Le fluorophore **II.13** ainsi obtenu a des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge et des rendements quantiques nettement supérieurs aux fluorophores basés sur le motif thiophène (Figure 46).^[196]



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϕ_f (%)
II.13	680	801	50
II.14	710	865	2
II.15	508	735	2

Figure 46 : Structure des dipôles basés sur un pont bithiénopyrrole et leurs propriétés spectroscopiques dans le chloroforme. Exemples de variations effectuées sur les groupes électrodonneurs.

Des modifications mineures ont été faites au sein du groupe sur la partie électrodonneur des dipôles synthétisés. La molécule **II.13** a été modifiée en ajoutant des fonctions butoxyles sur le motif N,N-diphénylamine afin de renforcer le caractère électrodonneur de ce dernier et donc de déplacer les propriétés spectroscopiques de 70 nm dans le rouge au détriment du rendement quantique. Des groupes tert-butyles ont aussi été ajoutés sur certains groupes électrodonneurs tels que le carbazole de la molécule **II.15** pour augmenter la lipophilie des chromophores en vue d'améliorer les propriétés d'encapsulation des molécules obtenues.^[197]

De nombreux efforts ont ainsi été faits au sein du groupe afin d'optimiser la structure des colorants et leurs propriétés spectroscopiques en solution et à l'état solide. L'effet de la modification du groupe électroaccepteur ainsi que l'allongement du système π conjugué ont été largement étudiés. Un travail important a aussi été apporté pour l'étude et le développement de méthode pour encapsuler les colorants en vue d'une utilisation en milieu biologique.^[197,198] Cependant, très peu de travail a été fait sur l'optimisation du groupement électrodonneur.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent mes travaux de thèse. Mon but a été d'étudier l'effet du motif imidazopyridine dans les structures dipolaires et de déterminer le meilleur candidat parmi les différents isomères de cette molécule permettant le plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques.

I.2. Stratégie de synthèse des dipôles cibles

I.2.1. Molécules cibles

Afin d'effectuer cette étude, différents dipôles contenant les différents isomères d'imidazopyridine, présentés dans le Chapitre I, ont donc été synthétisés. Les molécules cibles sont présentées Figure 47.

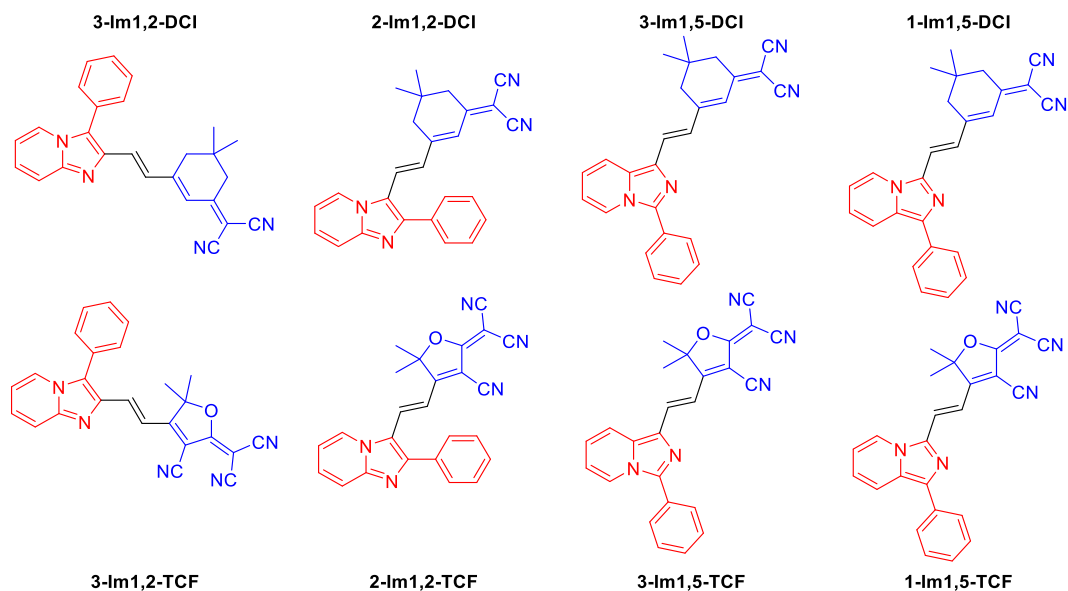


Figure 47 : Structure des dipôles cibles contenant les quatre isomères d'imidazopyridine.

Deux accepteurs particuliers ont été choisis. Le **TCF** a été sélectionné car ce dernier est un excellent groupe électroaccepteur qui permet le déplacement dans le rouge des propriétés spectroscopiques des dipôles associés. Le deuxième électroaccepteur est la **DCI**, dans le but d'obtenir des dipôles fluorescents à l'état solide.

La stratégie de synthèse envisagée pour obtenir ces différentes molécules est de passer par une réaction de Knoevenagel. Cette réaction fait réagir une fonction aldéhyde portée par le groupe électrodonneur avec un méthyle exocyclique activé porté par le groupe électroaccepteur. Les synthons nécessaires à la synthèse des molécules d'intérêt sont donc les aldéhydes d'imidazopyridine ainsi que le **TCF** et la **DCI** (Figure 48).

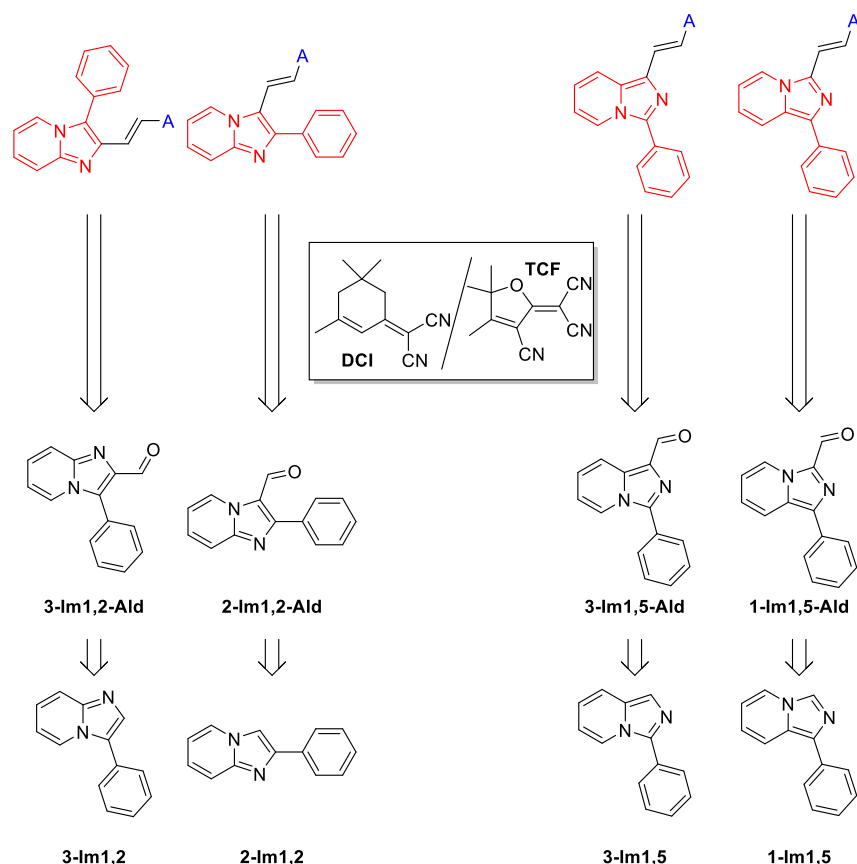


Figure 48 : Structures des aldéhydes d'imidazopyridine nécessaires à la synthèse des dipôles cibles.

Les synthèses des électroaccepteurs ne seront pas décrites ici car elles ont été largement décrites dans la littérature.^[199,200]

Pour obtenir ces différents aldéhydes, la voie de synthèse la plus intuitive et modulable est de synthétiser les différentes imidazopyridines substituées à une position bien définie de l'imidazole par un phényle puis d'effectuer une formylation afin d'insérer la fonction aldéhyde à la position libre de ce même cycle. Avoir ces différents hétérocycles nus possède un double avantage. D'une part, ces hétérocycles, possédant une position libre, pourront servir pour la synthèse d'autres colorants. D'autre part, ces molécules permettront de faire une étude électrochimique de ces composés et de pouvoir comparer leurs propriétés électroniques à d'autres groupes électrodonneurs.

1.2.2. Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine

La synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine est décrite par de nombreuses méthodes. Ces voies de synthèse passent par la formation de l'imidazo[1,5-a]pyridine puis sa fonctionnalisation via activation de la liaison C(3)-H du cycle imidazole en présence de palladium,^[201] une réaction d'annélation en présence de cuivre à partir du benzaldéhyde et de la benzylamine^[202] ou bien encore à partir de dithioesters^[203]. Malgré, les bons rendements de toutes ces réactions, toutes ces méthodes se déroulent en présence de métaux (Pd/L, Cu(Br) ou I₂, respectivement), composés exhibant une toxicité certaine et n'ont donc pas été explorées.

Pour cet isomère, isomère très étudié pour ces propriétés biologiques, la méthode de synthèse la plus classique, présentant de très bons rendements, est décrite Figure 49.^[204,205] Cette synthèse consiste à faire réagir la 2-picolylamine (2-aminométhylpyridine) et le chlorure de benzoyle pour former l'amide correspondant, puis d'effectuer une cyclisation en milieu acide de ce dernier.

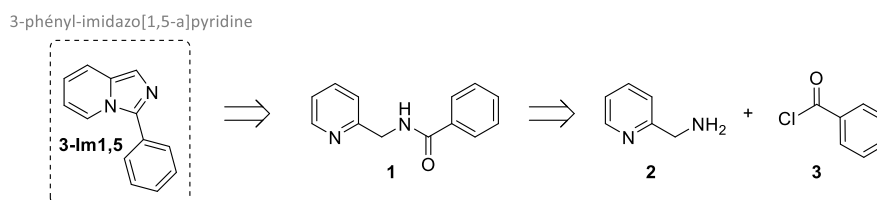


Figure 49 : Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine.

1.2.3. Rétrosynthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine

La synthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine est décrite seulement via deux méthodes différentes. La première, décrite dans un seul papier, consiste à faire réagir l'isocyanure de benzyle, composé cher, avec la 2-chloropyridine en présence d'une base.^[206] La deuxième méthode, celle sélectionnée pour la synthèse de ce synthon, est de faire réagir la 1-bromo-imidazo[1,5-a]pyridine avec l'acide phénylboronique via un couplage de Suzuki.^[207] Pour cela, il est nécessaire de synthétiser l'imidazo[1,5-a]pyridine nue, puis de la fonctionnaliser par un brome en position 1. La synthèse de l'imidazo[1,5-a]pyridine nue repose sur la même méthode de synthèse que pour la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine. En partant de la 2-picolylamine et de l'acide formique, l'amide correspondant est formé et peut ensuite cycliser en milieu acide (Figure 50).

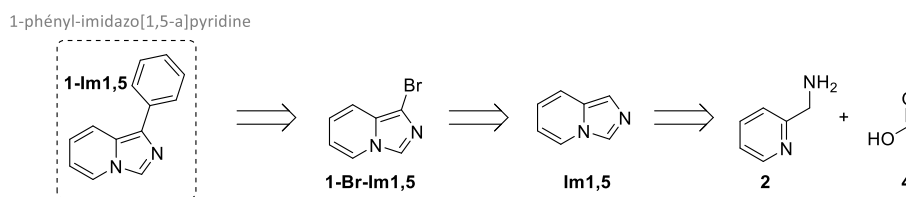


Figure 50 : Rétrosynthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine

1.2.4. Rétrosynthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine

Tout comme pour la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine, de nombreuses voies de synthèse sont décrites pour la synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine, isomère le plus étudié pour ces propriétés pharmacologiques. Cette molécule peut être obtenue à partir d'une réaction entre la 2-aminopyridine et l'acétophénone en présence d'iodure de cuivre et de diéthyléthérate de trifluorure de bore^[208], de la 2-aminopyridine et de l' α -diazocétone en présence de triflate de cuivre^[209] ou bien encore à partir de styrène dans l'eau en présence de *N*-bromosuccinimide^[210]. Tandis que les deux premières méthodes nécessitent l'utilisation de métaux ou de composé fortement inflammable

($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), la troisième utilise comme matière première le styrène, composé visqueux et compliqué à manipuler. Ces voies de synthèses n'ont donc pas été sélectionnées.

La synthèse classique de cet isomère peut se faire en une^[211] ou deux^[212] étapes à partir de la 2-aminopyridine et du bromure de phénacyle via la formation d'un sel d'iminium puis une cyclisation en milieu basique (Figure 51).

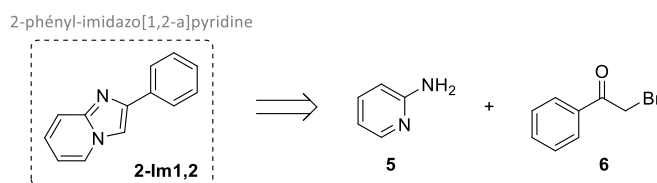


Figure 51 : Rétrosynthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.

1.2.5. Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine

Enfin le dernier isomère, la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine, a une synthèse plus compliquée. Même si de nombreuses voies de synthèse sont décrites, chacune possède seulement une occurrence dans la littérature. Deux méthodes se démarquent par leur nombre d'occurrences. La première consiste à utiliser les mêmes réactifs que pour la synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine en présence de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) dans l'eau.^[213] L'autre méthode, présentée Figure 52, consiste à faire réagir l'imidazo[1,2-a]pyridine nue via une activation de la liaison C(3)-H avec le iodobenzène en présence de palladium^[214] ou la 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridine avec l'acide phénylboronique via un couplage de Suzuki^[215]. D'après la littérature, ce deuxième couplage présente des rendements de 69 % contre 92 % pour la C-H activation.

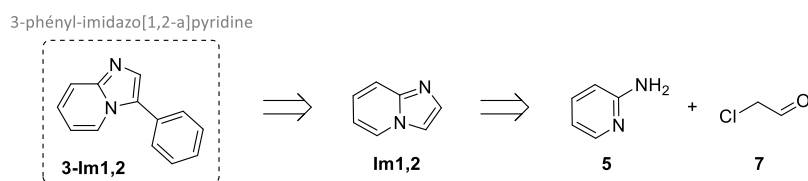


Figure 52 : Rétrosynthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.

II. Comparaison des isomères d'imidazopyridine

II.1. Synthèse des dipôles

La première étape a donc été de synthétiser les différents isomères d'imidazopyridine en bloquant la position auxiliaire de l'imidazole par un phényle via les méthodes présentées dans le paragraphe introductif.

II.1.1. Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine

La synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine est présentée Figure 53.

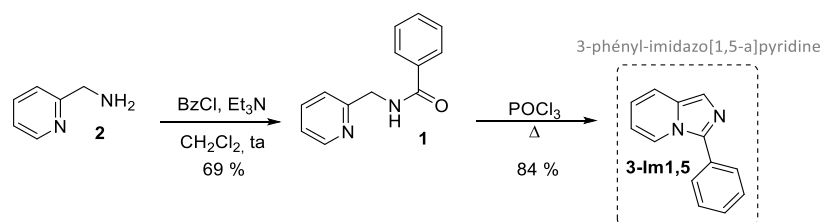


Figure 53 : Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine.

Cette synthèse, partant de la 2-picolylamine et du chlorure de benzoyle, se fait en deux étapes. Tout d'abord, l'amide correspondant est formé puis une cyclisation en milieu acide en présence de trichlorure de phosphoryle a lieu. Les deux étapes montrent de bon rendement, 69 % et 84 %, respectivement. Cette synthèse est d'autant plus intéressante que le produit final est obtenu en le faisant précipiter du milieu réactionnel en milieu aqueux. Le produit ainsi obtenu ne nécessite pas ou très peu de purifications.

En faisant varier le réactif chlorure d'acyle de départ, le substituant en position 3, ici un simple groupement phényle, peut facilement être modulé afin d'enrichir le synthon de départ en électrons via l'ajout d'un groupe électrodonneur ou afin d'allonger le système π -conjugué de la molécule.

II.1.2. Synthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine

Pour obtenir la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine, la stratégie envisagée en premier lieu, a été celle décrite précédemment. L'imidazo[1,5-a]pyridine nue a donc été synthétisée comme décrite via la formation d'un amide, sous forme d'huile visqueuse, à partir de la 2-picolylamine et de l'acide formique avec un rendement de 73 %, suivi d'une cyclisation en milieu acide en présence de trichlorure de phosphoryle avec un rendement de 52 %.^[216] Une bromation de la position 1 par le *N*-bromosuccinimide a ensuite été effectuée.^[217] Cependant, lors de cette réaction, pourtant décrite dans la littérature comme étant très sélective de la position 1, un mélange statistique de 1-bromo-imidazo[1,5-a]pyridine, de 3-bromo-imidazo[1,5-a]pyridine et de 1,3-bromo-imidazo[1,5-a]pyridine a été obtenu, diminuant ainsi le rendement de la réaction à 28 % après purification. Enfin, l'acide phénylboronique a été utilisé afin d'insérer le phényle désiré en position 1 via un couplage de Suzuki-

Miyaura.^[218] Le rendement du couplage est aussi peu élevé (40 %). Le rendement global pour obtenir ce synthon via cette méthode est très faible.

C'est ainsi qu'une autre voie de synthèse, se basant sur la méthode utilisée pour la synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine a été élaborée. Cette voie de synthèse utilise la 2-benzoylpyridine comme réactif de départ. Cette dernière est d'abord transformée en oxime puis réduite, par de la poudre de zinc en milieu acide, pour obtenir l'amine correspondante (2-[amino(phényl)méthyl]pyridine).^[219] Ces deux étapes, décrites dans la littérature, présentent un rendement global de 88 %. Cette amine réagit ensuite avec l'acide formique pour former le formamide sous forme d'huile visqueuse qui, via cyclisation induite par POCl₃, donne la 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine. Les rendements de réaction de ces deux étapes sont de 67 % et de 90 %, respectivement. Ainsi le rendement global de la réaction pour obtenir ce synthon via cette voie de synthèse s'élève à 53 % contre 4 % pour la synthèse précédemment décrite, comportant le même nombre d'étapes. Néanmoins, cette synthèse est peu divergente. Le substituant de la position 1 est inséré via le réactif de départ. Il faudrait donc changer ce réactif dès la première étape pour pouvoir modifier les substituants de l'imidazopyridine en position 1 (Figure 54).

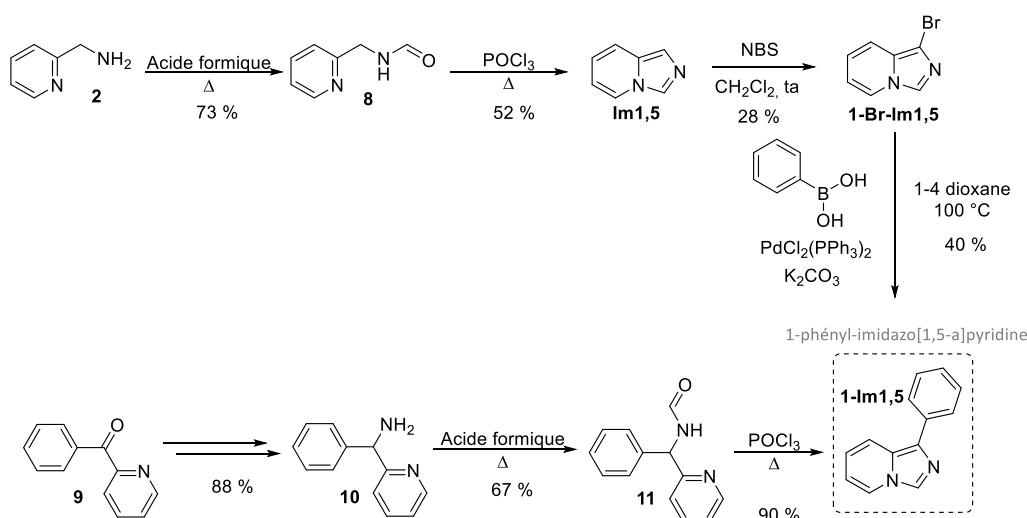


Figure 54 : Synthèse de la 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine.

Les synthèses des deux isomères d'imidazo[1,5-*a*]pyridine ont montré qu'en partant du même type de réactif de départ, il est possible d'obtenir un panel d'imidazo[1,5-*a*]pyridine substituée en position 1 et en position 3 par différents groupements. En effet, si une substitution de la position 1 est désirée alors il faut modifier l'hydrogène porté en α de l'amine de la 2-picolylamine par le groupement désiré. À l'inverse, si la substitution de la molécule doit être effectuée en position 3 alors l'acide carboxylique ou le chlorure d'acyle utilisé doit être substitué avec le groupement désiré.

II.1.3. Synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les deux conditions réactionnelles pour la synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir des mêmes réactifs sont présentées Figure 55.

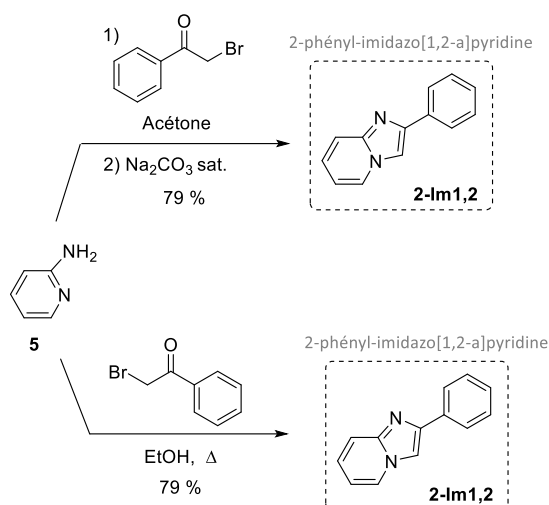


Figure 55 : Synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.

Le rendement de la réaction est de 79 % dans les deux cas. La deuxième voie de synthèse dans l'éthanol est donc plus intéressante car elle ne demande aucun traitement du sel intermédiaire et permet d'obtenir « one-pot » la molécule d'intérêt. Dans les deux cas, la molécule est obtenue sous forme de précipité au sein du milieu réactionnel.

Ces deux voies de synthèse permettent une grande modulation du groupe porté en position 2 de l'imidazopyridine en changeant seulement le composé α -halocétone de départ. Cependant, ce type de réactif, lacrymogène et odorant, ne possède plus la même stabilité dès que l'on change ces substituants. D'autres méthodes de synthèse, en particulier par le groupe de Gryko & *al.* ont été développées afin de générer ce composé α -halocétone *in situ*.^[110]

II.1.4. Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine

Enfin, l'isomère le plus compliqué à obtenir a été la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine. Un premier essai a été réalisé en suivant le protocole décrivant la synthèse de cet isomère avec les mêmes réactifs que pour la synthèse de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine, mais dans l'eau et en présence de DABCO en quantité catalytique. En absence de DABCO, l'attaque la plus favorable du bromure de phénacyle se fait sur l'azote de la pyridine afin de former un sel de pyridinium stable et ainsi, après cyclisation, entraîner la formation de la 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine. L'hypothèse mécanistique soutenue par V.M. Bangade & *al.*, est, qu'en présence de DABCO, le bromure de phénacyle réagit avec ce dernier afin de former un sel quaternaire stable dans l'eau.^[213] Ce sel réagit ensuite avec la fonction amine de la 2-aminopyridine. L'intermédiaire ainsi formé subit une cyclisation puis une déshydratation afin de former la 3-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (Figure 56).

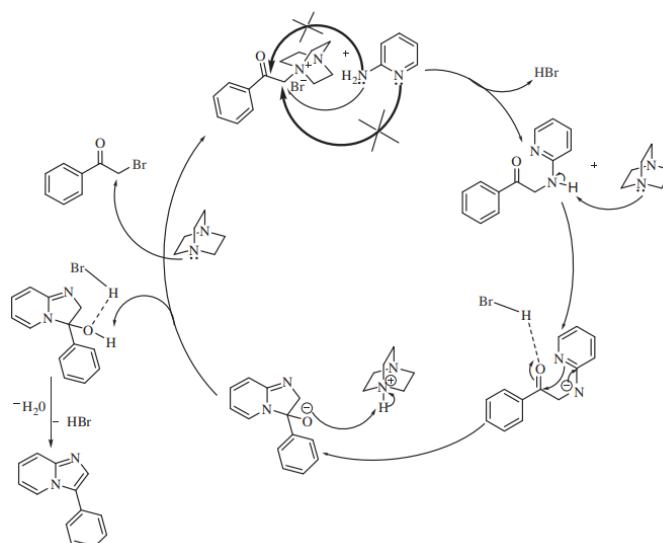
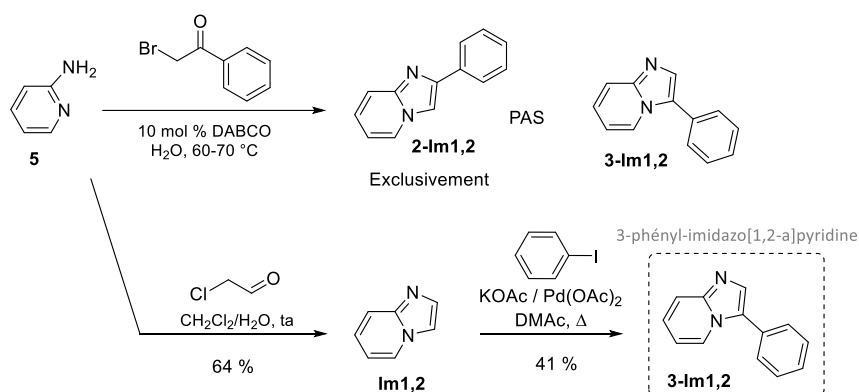


Figure 56 : Mécanisme décrit par V. M. Bangade et al. (tiré de [213]).

Cette première approche, verte qui plus est, a été privilégiée car les réactifs, déjà présents au laboratoire, sont peu chers. Un suivi CCM de la réaction a d'abord montré que le produit formé possédait le même rapport frontal que l'isomère 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine. La RMN du brut a confirmé que la molécule obtenue est la 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine et non pas la 3-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Une deuxième voie de synthèse a donc été explorée. L'imidazo[1,2-*a*]pyridine nue a donc été synthétisée avec un rendement de 64 % après purification par distillation sous vide.^[220] Le groupement phényle est ensuite introduit via une réaction d'activation sélective de la liaison C(3)-H, catalysée par le palladium, avec un rendement de 41 % (Figure 57).^[214]


 Figure 57 : Synthèse de la 3-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine.

II.1.5. Synthèse des aldéhydes

Une fois les différents isomères obtenus, la fonction aldéhyde est insérée à la position libre du cycle imidazole des différentes molécules par une réaction de formylation de Vilsmeier-Haack (Figure 58). Au cours de cette réaction, le réactif de Vilsmeier (*N*-(chlorométhylène)-*N*-méthylméthanaminium) réagit avec les différents isomères afin de former un ion iminium. Cet ion est ensuite

hydrolysé en milieu aqueux basique afin d'obtenir l'aldéhyde associé. Or, les intermédiaires iminiums formés lors de la réaction montrent une stabilité relative. En effet, même après hydrolyse, certains intermédiaires iminiums sont observés en RMN. L'hydrolyse doit donc être effectuée dans des conditions fortement basiques afin d'observer l'hydrolyse complète des différents intermédiaires et ainsi obtenir un rendement optimal de cette réaction. Cette observation explique donc les valeurs de rendement relativement basses obtenues pour des réactions de Vilsmeier-Haack.

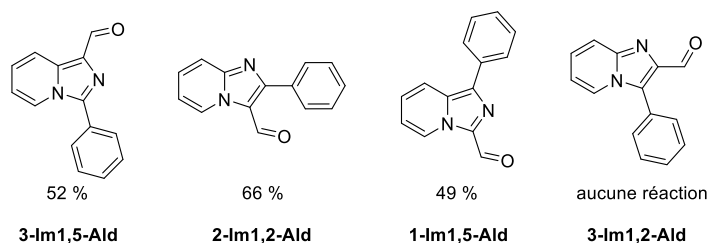


Figure 58 : Structure des quatre aldéhydes et rendements de la réaction de Vilsmeier-Haack.

Cependant, aucune substitution électrophile de la position 2 de la 3-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine n'est observée.^[221] Une formylation directe de la position 2 n'est donc pas possible. L'aldéhyde ou une fonction précurseur de cette dernière doit être incorporé dès le début de la synthèse. C'est cette stratégie qui a donc été utilisée pour obtenir l'aldéhyde correspondant. Une première tentative a été faite en synthétisant la 2-iodo-3-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, puis en essayant de former l'aldéhyde par un échange halogène-lithium puis réaction avec le DMF.^[222-226] Cette réaction n'a cependant donné aucun produit à cause de la dégradation complète du composé iodé. Une fonction ester a donc été insérée en position 2 dès la première étape de la synthèse. Cette stratégie de synthèse est la seule voie de synthèse décrite dans la littérature permettant d'obtenir la 3-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxaldéhyde.^[227] La position 3 a été fonctionnalisée ensuite via une C-H activation pour introduire le phényle désiré avec un rendement de 48 %. Enfin, l'aldéhyde a été obtenu en deux étapes, par réduction de la fonction ester en alcool par l'aluminohydrure de lithium, puis oxydation en présence du Dess-Martin periodinane (Figure 59). Ces deux étapes montrent un rendement global satisfaisant de 45 %.

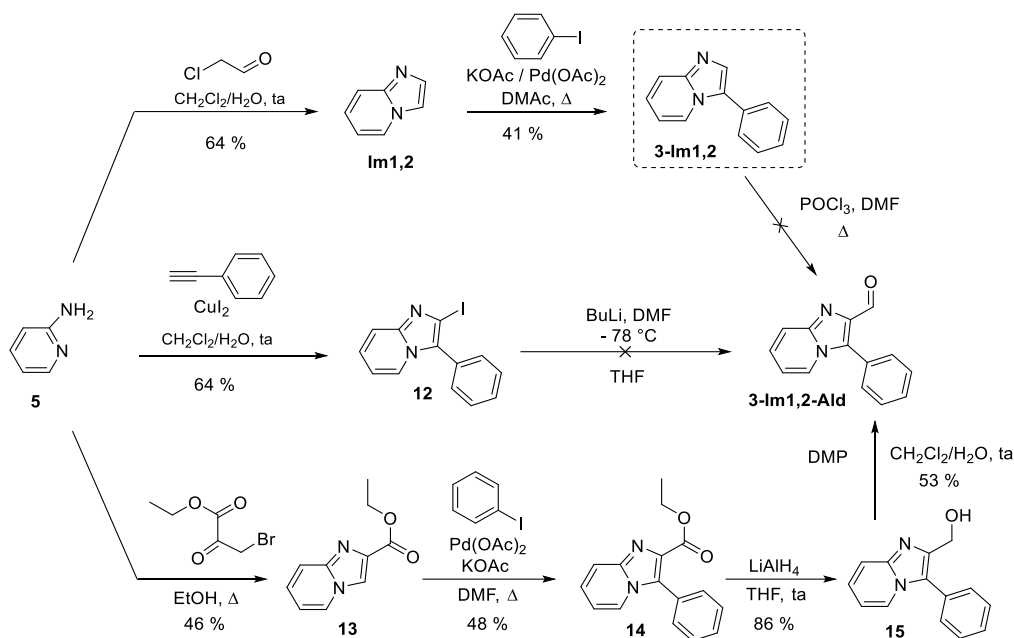


Figure 59 : Synthèse de la 3-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxaldéhyde.

II.1.6. Synthèse des molécules finales

Finalement, les différents dipôles ont été obtenus via une réaction de condensation de Knoevenagel entre le méthyle exocyclique porté par le groupe électroaccepteur et la fonction carbonyle de l'hétérocycle, en présence de pipéridine dans l'éthanol (Figure 60). Cette méthode de synthèse ainsi que les conditions réactionnelles sont les conditions classiques que nous utilisons pour la formation de molécules dipolaires.

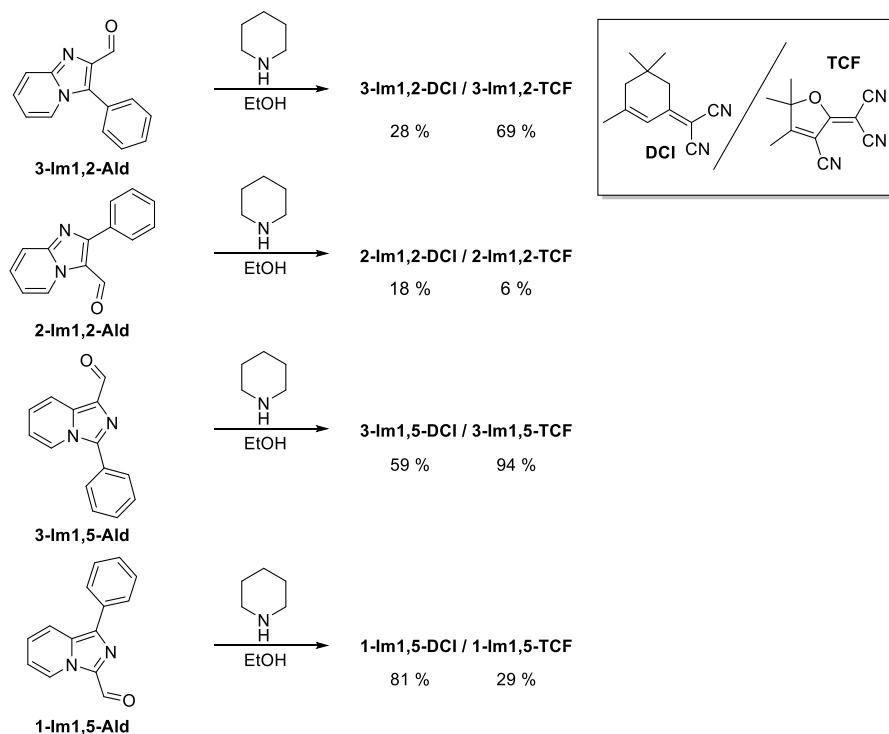


Figure 60 : Réaction de Knoevenagel et rendement de la réaction pour chaque dipôle synthétisé.

Cette dernière étape de synthèse montre des rendements très différents en fonction du donneur mais aussi de l'accepteur utilisé, signe d'une réactivité différente en fonction de l'isomère utilisé. Les rendements donnés ici ne sont pas les rendements optimaux car aucun effort n'a été porté sur l'optimisation de cette étape de synthèse. De plus, les différents colorants, obtenus par précipitation au sein du milieu réactionnel, présentent des solubilités différentes dans l'éthanol, solvant de la réaction. Par gain de temps, aucun traitement n'a été effectué sur le filtrat teinté de la couleur du chromophore synthétisé. Traiter ce filtrat pour chaque réaction aurait sûrement permis d'améliorer les rendements de synthèse.

Ainsi la série de molécules cibles, huit dipôles, résumées Figure 61, ont été obtenus.

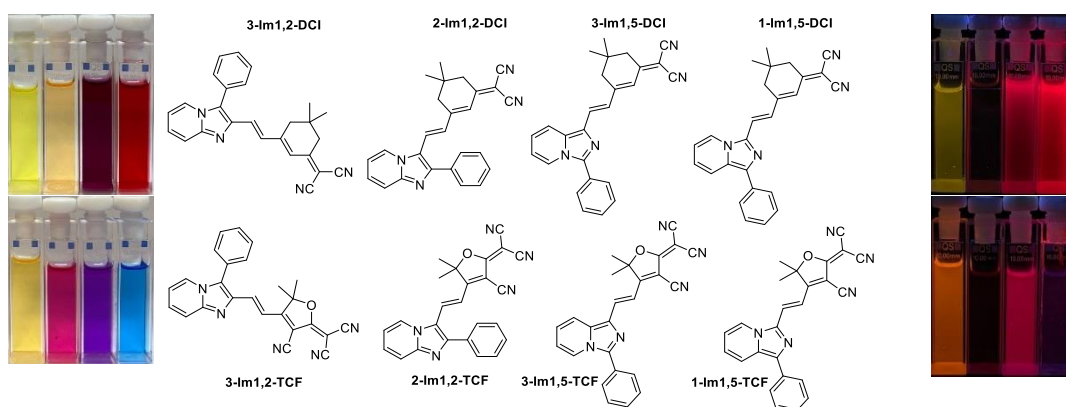


Figure 61 : Structure des huit dipôles obtenus ainsi que leur aspect en solution dans le diméthylsulfoxyde, sous lumière blanche (gauche) et sous lampe UV à $\lambda = 365 \text{ nm}$ (droite).

Ces composés possèdent des couleurs ainsi que des cristallinités différentes. Pour les molécules les plus cristallines, dont la reprécipitation se fait rapidement dans les solvants organiques, la caractérisation par RMN a été difficile, tout particulièrement en RMN ^{13}C . Les spectres ^1H de tous les composés montrent une configuration *trans* exclusive de la double liaison formée, avec des valeurs de constantes de couplage cohérentes.

II.2. Analyse des structures cristallines

L'étude des structures cristallines de fluorophore permet d'obtenir un certain nombre d'informations sur la fluorescence à l'état solide des molécules, telles que la planéité et donc la conjugaison du système, ainsi que la différence entre les longueurs des liaisons simples et doubles (BLA) entre le groupement donneur et le groupement accepteur.

Ces composés, étant très cristallins, les cristaux obtenus n'ont pas toujours été de qualité suffisante pour obtenir une étude de diffraction des rayons X pour l'ensemble des composés. Cette cristallisation, trop rapide des composés, suggère la présence d'un fort moment dipolaire présent au sein des molécules.

Une structure cristalline a néanmoins pu être obtenue pour les molécules **3-Im1,5-DCI**, **1-Im1,5-DCI** et **2-Im1,2-TCF** (Figure 62).

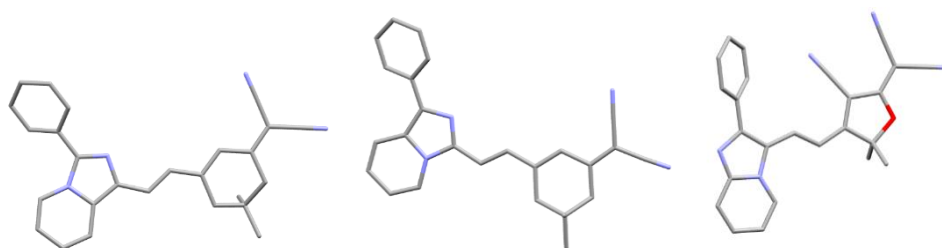


Figure 62: Structure cristallographique des molécules **1-Im1,5-DCI** (gauche), **3-Im1,5-DCI** (milieu) et **2-Im1,2-TCF** (droite).

La maille monoclinique de la molécule **1-Im1,5-DCI** contient deux molécules. La molécule est quasi plane malgré une légère torsion entre l'imidazopyridine et le phényle substituant en position 3. L'angle entre le plan principal contenant 19 atomes de la molécule et le phényle est de $38,9^\circ$. La conformation de la molécule est bien *trans* avec une BLA du système simple-double-simple de $0,095 \text{ \AA}$.

La maille monoclinique de la molécule **3-Im1,5-DCI** contient huit molécules. La molécule est quasi plane malgré une légère torsion entre l'imidazopyridine et le phényle substituant en position 1. L'angle entre le plan principal contenant 19 atomes de la molécule et le phényle est de $24,5^\circ$. La conformation de la molécule est *trans* avec une BLA de $0,098 \text{ \AA}$.

La maille monoclinique de la molécule **2-Im1,2-TCF** contient huit molécules. La molécule est quasi plane malgré une légère torsion entre l'imidazopyridine et le phényle substituant en position 2. L'angle entre le plan principal contenant 22 atomes de la molécule et le phényle est de $41,6^\circ$. La conformation de la molécule est *trans* avec une BLA du système plus petite, de $0,065 \text{ \AA}$.

Pour toutes les structures cristallines obtenues, les structures sont quasi planes, sans ou peu de distorsion du système π -conjugué, ce qui montre que l'imidazopyridine est un bon groupe électrodonneur. Très peu de déformations sont présentes entre l'accepteur et le donneur ce qui permet une parfaite délocalisation entre l'accepteur et le donneur de chaque dipôle.

La BLA inférieure avec le **TCF** plutôt que la **DCI** montre que le **TCF** est, en effet, un meilleur groupe électroaccepteur.

II.3. Absorption et émission des dipôles

Dans un souci de solubilité des différents produits, les propriétés optiques en solution des huit fluorophores ont été étudiées dans le diméthylsulfoxyde.

Les spectres d'absorption et d'émission des composés ayant comme groupe électroaccepteur la dicyanoisophorone sont présentés Figure 63 et les propriétés optiques sont résumées dans le Tableau 1. Les maximums d'absorption de ces molécules vont de 445 nm pour la **3-Im1,2-DCI** à 556 nm pour la **1-Im1,5-DCI** et présentent des valeurs de coefficient d'absorption molaire typique de dipôles compris entre $19\,000$ et $54\,000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Les courbes larges obtenues sont, à nouveau, typiques des dipôles.

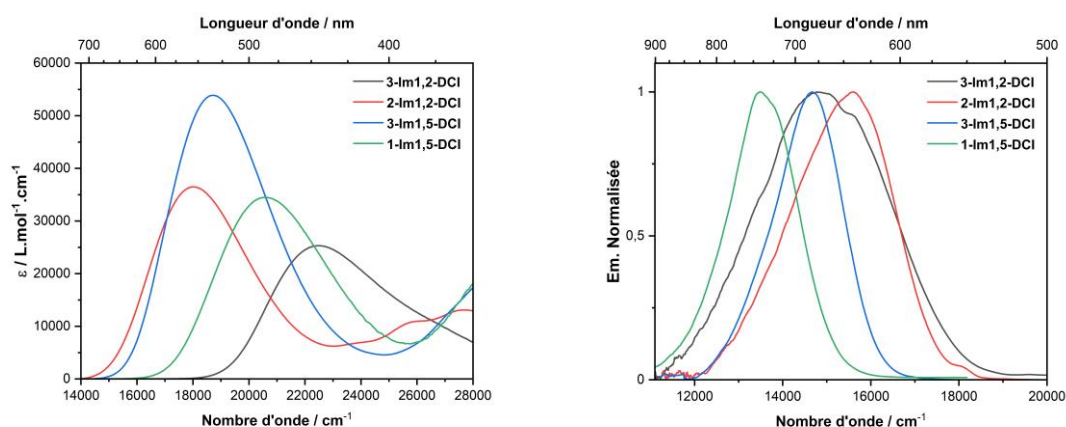


Figure 63 : Coefficients d'absorption molaire (gauche) et spectres d'émission (droite) des dipôles avec le DCI dans le diméthylsulfoxyde.

Les émissions des différents dipôles, dont le profil spectral est large, vont de 651 nm pour la **3-Im1,2-DCI** à 738 nm pour la **1-Im1,5-DCI**.

Le fluorophore **3-Im1,2-DCI** est celui ayant le maximum d'absorption le plus décalé dans le bleu à 445 nm. Ce dipôle présente aussi le plus grand déplacement de Stokes, $7\,953\text{ cm}^{-1}$. Les autres chromophores présentent des déplacements de Stokes plus faibles, environ $4\,000\text{ cm}^{-1}$, typique de dipôles à transfert de charge. Ces valeurs élevées de déplacement de Stokes sont la conséquence du fort réarrangement des dipôles entre leur état fondamental (neutre) et leur état excité (zwitterionique). Cette caractéristique, typique des dipôles, est importante en cas d'application en imagerie médicale. Comme expliqué au chapitre I, plus cette valeur est élevée, plus le recouvrement entre le spectre d'absorption et le spectre d'émission du fluorophore étudié est faible. Ainsi, le risque de réabsorption des photons émis par le chromophore est minimal. Le deuxième avantage d'avoir un déplacement de Stokes élevé est la possibilité d'avoir clairement le signal d'excitation distinct du signal d'émission du fluorophore. Au vu des valeurs de maximums d'émission, une tendance se dégage. En effet, il semble que le meilleur motif électrodonneur soit l'isomère 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine dont le dipôle associé **1-Im1,5-DCI** a un maximum d'émission à 738 nm, valeur élevée pour une molécule ayant un système conjugué court. Les molécules présentent des rendements quantiques corrects compris entre 13 et 17 % sauf pour la **2-Im1,2-DCI** qui montre un rendement quantique faible de 1 %. La molécule ayant la valeur de brillance la plus élevée, $9\,180\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ est la **3-Im1,5-DCI**. Cette dernière, même si ces propriétés ne sont pas les plus décalées dans le rouge, reste un bon candidat pour une application en imagerie médicale.

Tableau 1 : Propriétés optiques des chromophores dicyanoisophorones dans le diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
3-Im1,2-DCI	445	651	206 / 7953	13	19 000
2-Im1,2-DCI	486	638	152 / 4902	1	25 000
3-Im1,5-DCI	533	677	144 / 3997	17	54 000
1-Im1,5-DCI	556	738	182 / 4435	16	36 000

Les spectres d'absorption et d'émission des composés ayant comme groupe électroaccepteur le **TCF** sont présentés Figure 64 et les propriétés spectroscopiques associées sont données dans le Tableau 2.

La molécule **3-Im1,2-TCF** a un profil spectral typique de molécules dipolaires. Les trois autres dipôles ont des spectres structurés, avec un épaulement dans les plus basses longueurs d'onde. Les molécules **3-Im1,2-TCF** et **2-Im1,2-TCF** ont des coefficients d'absorption molaire de $29\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et $40\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivement. Les coefficients d'absorption molaire des molécules **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF** sont remarquablement élevés pour des molécules dipolaires, $78\ 000$ et $82\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivement.

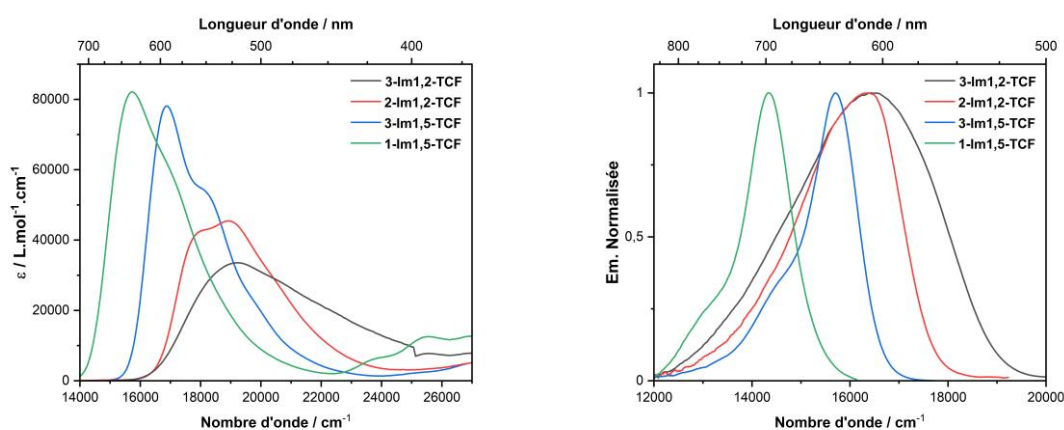


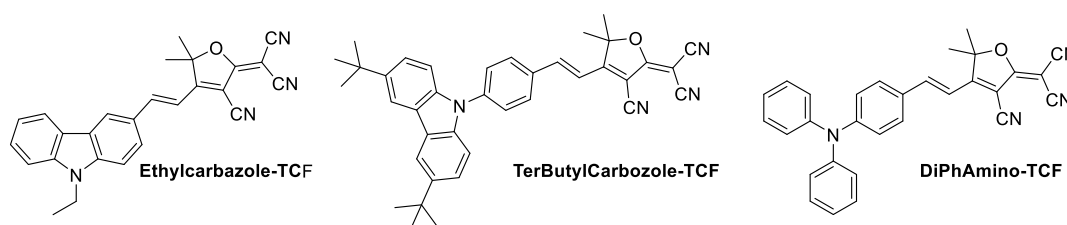
Figure 64 : Coefficients d'absorption molaire (gauche) et courbes d'émission (droite) des dipôles avec le **TCF** dans le diméthylsulfoxyde.

Les émissions de ces molécules vont de 606 nm, pour la **2-Im1,2-TCF**, à 696 nm, pour la **1-Im1,5-TCF**. À nouveau, le fluorophore ayant une émission la plus décalée dans le rouge est la **1-Im1,5-TCF**. Cette observation confirme les résultats précédemment obtenus avec la **DCI** et montre que l'isomère le plus électrodonneur et permettant donc le plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques est la 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine. Le dipôle **1-Im1,5-TCF** est d'autant plus intéressant que son absorption entre 550 et 650 nm correspond à une ADP entre 1100 et 1300 nm. Cette molécule pourrait donc être utilisée dans le cas d'une application en imagerie médicale avec une excitation dans le NIR II par ADP et une émission dans le rouge. Les déplacements de Stokes obtenus avec le **TCF** comme accepteur sont plus faibles que pour le **DCI**. Ces valeurs sont particulièrement faibles pour les molécules **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF**, 1133 et 1368 cm⁻¹, respectivement. Ces valeurs s'expliquent par les faibles énergies des longueurs d'onde mises en jeu. Les molécules **3-Im1,2-TCF** et **2-Im1,2-TCF** présentent à la fois des coefficients d'absorption molaire et des rendements quantiques faibles et sont donc peu brillantes.

Tableau 2 : Propriétés optiques des chromophores TCF dans le diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	φ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
3-Im1,2-TCF	463	694	231 / 7183	1.3	29 000
2-Im1,2-TCF	528 / (555)	606	78 / 1993	3	40 000
3-Im1,5-TCF	594	636	42 / 1133	27	78 000
1-Im1,5-TCF	635	696	61 / 1368	12	82 000

Comparées aux électrodonneurs classiquement utilisés comme le carbazole, les propriétés optiques de la **1-Im1,5-TCF** sont décalées d'environ 100 nm dans le rouge. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission restent proches de celles de la **TerButylCarbozole-TCF** et de la **DiPhAmino-TCF** sachant que ces deux molécules ont un pont π -conjugué plus long présentant un phényle additionnel.^[194] La **1-Im1,5-TCF** et la **3-Im1,5-TCF** ont aussi l'avantage de posséder des rendements quantiques ainsi que des valeurs de coefficient d'absorption molaire assez élevés comparés aux molécules précédemment décrites au sein du groupe (Figure 65).



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	φ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
Ethylcarbazole-TCF	514	608	94 / 3008	1	24 000
TerButylCarbozole-TCF	523	720	197 / 5232	3	26 300
DiPhAmino-TCF	572	711	139 / 3418	8	42 000

Figure 65 : Structure de dipôles précédemment synthétisés au sein du groupe ainsi que leurs propriétés spectroscopiques dans le chloroforme (d'après ^[228]).

II.4. Solvatochromisme

La polarité du solvant d'étude des propriétés spectroscopiques d'un fluorophore peut avoir de nombreuses conséquences en termes de couleur, de forme des bandes d'absorption et d'émission mais aussi sur la distribution de densité de charge de la molécule. En effet, la polarité du solvant influe non seulement sur la différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état excité d'un dipôle mais peut aussi modifier la structure de l'état fondamental par polarisation de ce dernier au contact d'un solvant polaire.

Premièrement, un solvatochromisme en absorption et/ou en émission des molécules dipolaires est observé en changeant la polarité d'étude du solvant dû à des interactions intermoléculaires entre le soluté et le solvant. En effet, à cause du réarrangement important de la molécule entre son état fondamental et son état excité, une variation importante des propriétés optiques va être observée en changeant la polarité du solvant d'étude. Lors de l'absorption d'un

photon, le moment dipolaire de la molécule va être modifié et son interaction avec sa sphère de solvation en sera aussi impactée.

Généralement, un solvatochromisme positif (déplacement bathochrome lors de l'augmentation de la polarité du solvant) est observé en émission pour les molécules dipolaires. Dans ce cas, l'absorption d'un photon par le chromophore entraîne une augmentation de la valeur du moment dipolaire. Cette absorption de photon étant plus rapide que le temps de réarrangement de la molécule, la molécule se retrouve alors dans une sphère de solvation qui ne permet pas de la stabiliser. Cet état est appelé l'état Franck-Condon. Une réorganisation de la sphère de solvation est alors nécessaire pour stabiliser le fluorophore dans un état relaxé. Dans le cas d'un solvant polaire, une plus grande stabilisation de la molécule possédant un fort moment dipolaire sera nécessaire. Cette forte stabilisation entraîne un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques.^[229]

Une fois relaxée, la molécule va se désexciter, de façon radiative ou non, vers l'état fondamental. À nouveau, le moment dipolaire de la molécule va changer et donc une réorganisation de la sphère de solvation sera nécessaire afin de retrouver l'état initial de solvation (Figure 66).

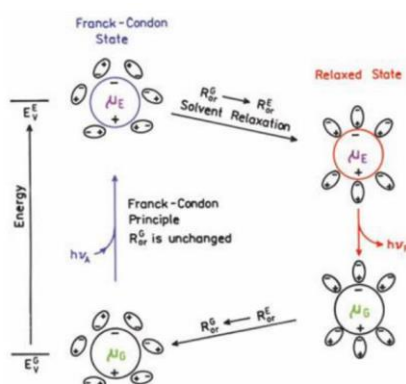


Figure 66 : Effet de solvant durant le processus d'excitation d'une molécule dipolaire.^[196,229]

La stabilisation de l'état Franck-Condon dépend aussi du solvant d'étude. En effet, si la sphère de solvation de l'état fondamental permet une bonne stabilisation de l'état excité du fluorophore alors l'état Franck-Condon de la molécule sera plus bas en énergie. Cette différence de stabilisation en fonction du solvant est alors à l'origine de solvatochromisme en absorption.

Dans le cas de bétaïnes (molécule zwitterionique à l'état fondamental et neutre à l'état excité), le solvatochromisme observé est un solvatochromisme négatif en absorption car une augmentation de polarité entraîne alors une diminution du moment dipolaire de la molécule. La stabilisation de la molécule via l'augmentation de polarité du milieu influant seulement sur son état fondamental, aucun solvatochromisme en émission est observé. Dans les cas de cyanines, la polarité du solvant a peu d'influence sur le moment dipolaire. Le solvatochromisme des cyanines est généralement peu marqué.

Le solvatochromisme en émission de ces fluorophores dipolaires est peu étudié et n'est pas aussi clairement décrit que le solvatochromisme en absorption.^[230]

Deuxièmement, dans le cas d'un transfert de charge intense au sein de la molécule, la polarité du solvant d'étude peut non seulement influencer sur le niveau de l'état fondamental du dipôle mais aussi sur sa structure à l'état fondamental. En effet, si la force des groupements électrodonneurs et électroaccepteurs mis en jeu est élevée, alors un changement de structure de la forme dipolaire à la forme bêtaïne en passant par une forme dite « limite cyanine » peut être observé en augmentant la polarité du solvant.

Dans les solvants peu polaires, le dipôle sera caractérisé par une absorption large et une intensité de transition faible. Le comportement de la molécule sera purement dipolaire montrant un fort déplacement de Stokes et un fort solvatochromisme positif en émission. La structure de la molécule passe d'un état neutre à un état zwitterionique à l'état excité. Dans ce cas, l'alternance de longueur des liaisons est positive.

En augmentant la polarité, un déplacement bathochrome ainsi que la structuration et l'affinement de l'absorption seront observés jusqu'à atteindre une limite pour laquelle ce déplacement s'inversera vers les plus basses longueurs d'onde appelée « limite cyanine ». La structure du fluorophore à l'état fondamental et à l'état excité est caractérisée par une contribution égale de sa forme neutre et de sa forme zwitterionique. L'absorption est alors fine et présente un épaulement dans les faibles longueurs d'onde correspondant aux contributions vibroniques. Le déplacement de Stokes est faible.

Après cette limite, la structure à l'état fondamental du chromophore tend alors vers une forme bêtaïne caractérisée par un déplacement hypsochrome de ses propriétés spectroscopiques.^[231–233] Dans ce cas, le transfert de charge se fait alors du groupe accepteur au groupe donneur. L'état fondamental est zwitterionique et l'état excité est neutre. La BLA et le solvatochromisme sont alors négatifs. Le profil d'absorption est gaussien et large et le déplacement de Stokes est élevé comme pour la forme dipolaire (Figure 67).

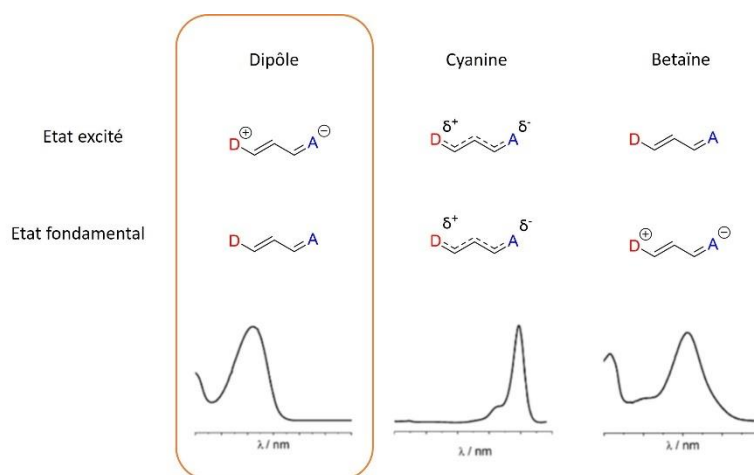


Figure 67: Etat électronique des molécules dipolaires et forme du spectre d'absorption (adapté de ^[196]).

Würthner & *al.* ont été les premiers à mettre en évidence ce phénomène en étudiant le comportement de mérocyanines au sein de milieux possédant des polarités de différentes (Figure 68). Bien que le solvatochromisme observé pouvait être expliqué par l'interaction du composé avec le solvant, le changement de la forme des bandes d'absorption ne pouvait pas être expliqué via ce phénomène.^[234]

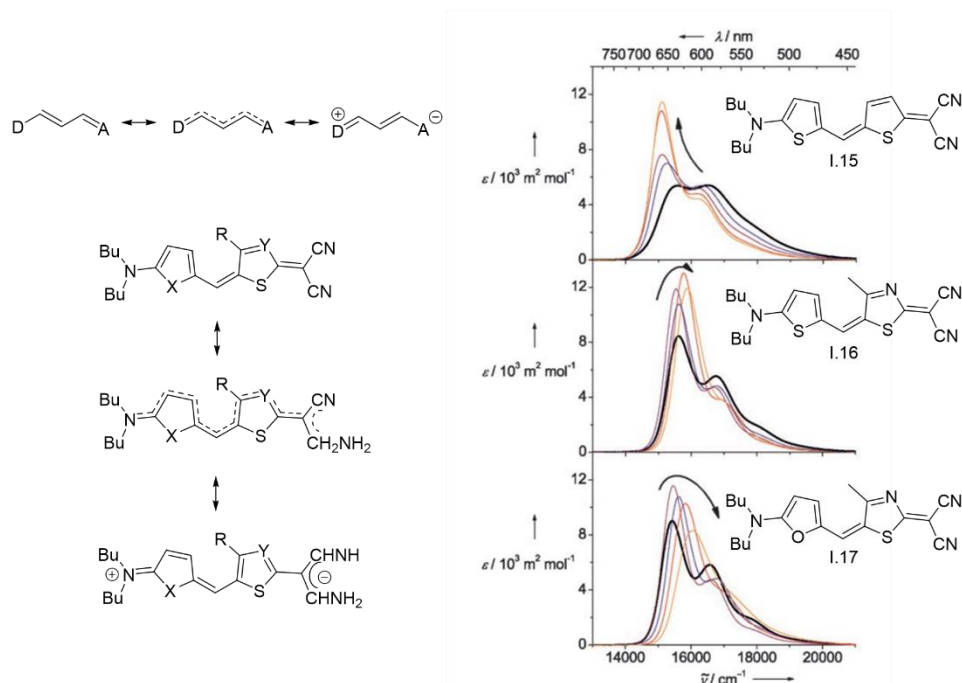


Figure 68 : Structures et courbes d'absorption des mérocyanines **II.16**, **II.17** et **II.18** dans des solvants de polarités différentes à $T = 298\text{ K}$ et $c = 10^{-5}\text{ M}$. La ligne noire épaisse correspond au solvant le moins polaire, diéthyl éther (1,4-dioxane est presque identique), bleu : acétate d'éthyle, violet : THF, rouge : acétone et orange : ACN. La flèche indique le déplacement spectral avec l'augmentation de la polarité.

La molécule **II.16** montre d'abord une absorption large et peu structurée qui se structure et se déplace dans le rouge avec une augmentation de la polarité du solvant. Le transfert de charge au sein de la molécule reste modéré. Ce dipôle passe d'un comportement purement dipolaire à un comportement se rapprochant d'une cyanine. La molécule **II.17** possède des bandes d'absorption structurées dans tous les solvants organiques étudiées, signe d'une structure proche de la cyanine. En augmentant la polarité, les bandes d'absorption se déplacent d'abord vers le rouge. Lorsque le dipôle passe la limite cyanine, un déplacement hypsochrome de l'absorption est observé. Enfin, la dernière molécule **II.18** est celle montrant le plus fort transfert de charge. Dans les solvants de plus basse polarité, la limite cyanine de la molécule est déjà passée et un déplacement de l'absorption dans le bleu est observé.

Pour ces trois molécules, la limite cyanine n'est pas atteinte pour la même polarité de solvant, signe que la force des motifs terminaux mis en jeu ne sont pas équivalentes. Le plus fort couple donneur/accepteur est le couple de la molécule **II.18**.

II.4.1. Solvatochromisme des dipôles ayant le DCI comme électroaccepteur

Le solvatochromisme des composés **3-Im1,2-DCI**, **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,5-DCI** et **1-Im1,5-DCI** est présenté Figure 69. Tous les dipôles, présentant le **DCI** comme groupe électroaccepteur, ont des profils spectraux larges dans les solvants polaires et apolaires. La polarité du solvant a peu d'effet sur le maximum d'absorption obtenu. Cependant, en émission, un déplacement bathochrome, compris entre 26 nm, pour la **2-Im1,2-DCI**, et 125 nm, pour la **1-Im1,5-DCI**, est observé lorsque la polarité du solvant augmente. Ce comportement est cohérent avec le caractère purement dipolaire des molécules.

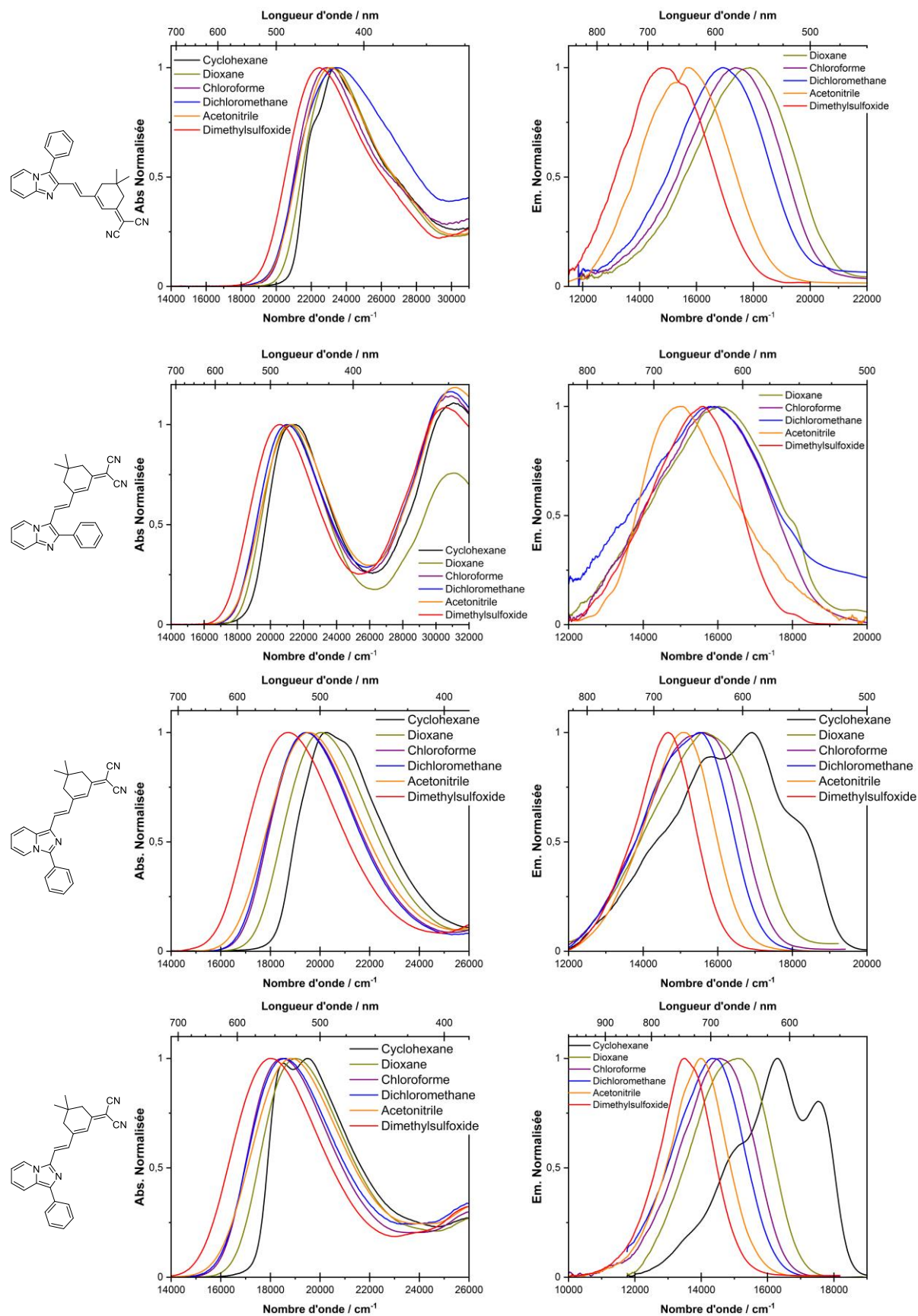


Figure 69 : Solvatochromisme d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des molécules 3-Im1,2-DCI, 2-Im1,2-DCI, 3-Im1,5-DCI et 1-Im1,5-DCI.

Pour tous ces dipôles, la fluorescence augmente avec l'augmentation de la polarité du solvant. Cette observation est contre intuitive. En déplaçant l'émission dans le rouge, les niveaux d'énergies entre l'état fondamental et l'état excité se rapprochent, ce qui offre à la molécule plus de voies de désexcitations non radiatives. Par conséquent, lors de l'augmentation de la polarité, le rendement quantique de la molécule devrait diminuer. Cependant, cette observation est cohérente avec ce qui a déjà été observé avec l'accepteur **DCI**. En effet, due à une perte de torsion de la molécule dans le diméthylsulfoxyde, cette valeur augmente.^[235,236] Globalement, ces molécules sont moins émissives que les autres dipôles obtenus par le groupe utilisant l'accepteur **DCI**.

À noter cependant que la **1-Im1,5-DCI** possède non seulement les maximums d'absorption et d'émission les plus décalés dans le rouge mais aussi des rendements quantiques corrects quelle que soit la polarité du solvant.

Tableau 3 : Propriétés optiques mesurées dans différents solvants pour les molécules **3-Im1,2-DCI**, **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,5-DCI** et **1-Im1,5-DCI**.

3-Im1,2-DCI				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	429	-	-	-
1,4-Dioxane	430	552	122 / 5673	2
Chloroforme	427	583	156 / 6728	4
Dichlorométhane	437	564	127 / 5778	3
Acétonitrile	433	630	197 / 7876	7
Diméthylsulfoxyde	445	651	206 / 7953	13
2-Im1,2-DCI				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	322 & 473	-	-	-
1,4-Dioxane	322 & 474	612	138 / 4757	0.2
Chloroforme	321 & 477	623	146 / 4913	0.2
Dichlorométhane	322 & 476	620	144 / 4879	0.2
Acétonitrile	321 & 471	629	158 / 5333	0.2
Diméthylsulfoxyde	327 & 486	638	152 / 4902	1
3-Im1,5-DCI				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	493	589	96 / 4536	2
1,4-Dioxane	499	629	130 / 4416	3
Chloroforme	514	631	117 / 4357	4
Dichlorométhane	515	640	125 / 4357	8
Acétonitrile	511	658	147 / 4492	11
Diméthylsulfoxyde	533	677	144 / 3997	17
1-Im1,5-DCI				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	513 & 541	613	72 / 3180	8
1,4-Dioxane	526	656	130 / 3768	7
Chloroforme	541	677	136 / 3713	8
Dichlorométhane	537	687	150 / 4066	12
Acétonitrile	531	712	181 / 4787	7
Diméthylsulfoxyde	556	738	182 / 4435	16

Cependant, la molécule **2-Im1,2-DCI** présente un comportement particulier avec un maximum d'émission variant peu et montrant une deuxième bande d'absorption à 355 nm. Cette deuxième bande d'absorption est caractéristique du phénomène d'isomérisation de cette molécule. Après un certain temps d'exposition à la lumière du composé en solution, ce processus est aussi observé en RMN via l'apparition de nouveaux pics. Cette isomérisation explique la faible émission observée dont les spectres sont très largement bruités. En effet, la désexcitation de cette molécule se fait par un phénomène non radiatif d'isomérisation de la forme *trans* à la forme *cis*, plutôt que par une émission de fluorescence. Cette isomérisation a été mise en évidence via irradiation de la molécule principalement sous sa forme *trans* à son maximum d'absorption. Les résultats sont présentés Figure 70.

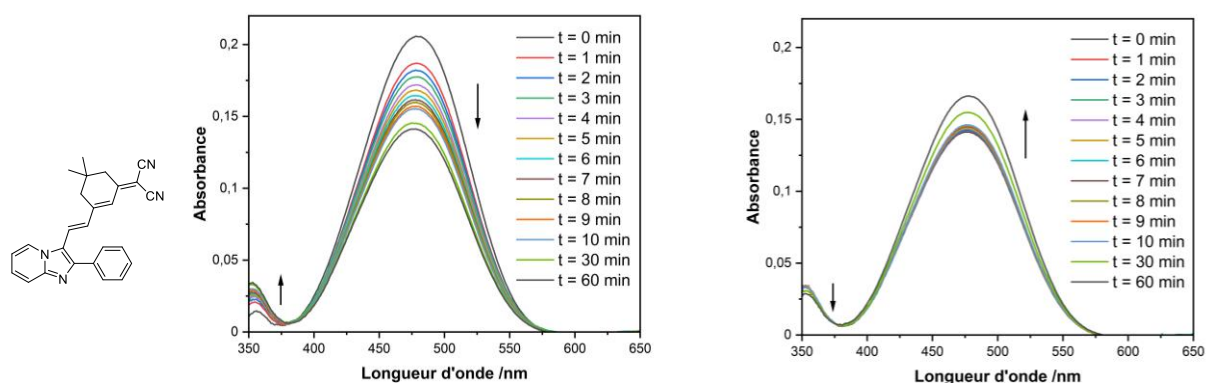


Figure 70 : Irradiation de **2-Im1,2-DCI** ($C = 9,6.10^{-6} M$) dans le chloroforme à 480 nm pendant 1h (gauche) puis irradiation de la même solution à 350 nm pendant 1h (droite).

En irradiant à 480 nm, une diminution d'absorbance à cette longueur d'onde est observée tandis que la bande présente à 355 nm augmente. À l'inverse, en irradiant à 355 nm, la bande à 480 nm augmente tandis que celle à 355 nm diminue. Cette expérience montre la réversibilité de ce phénomène ainsi que la différence de cinétique entre l'isomérisation de la forme *trans* à la forme *cis* et de la forme *cis* à la forme *trans*. En effet le temps d'irradiation à 355 nm est plus long pour retourner à l'état initial de la solution étudiée.

II.4.2. Solvatochromisme des dipôles ayant le TCF comme groupe électroaccepteur

Le solvatochromisme des dipôles **3-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-TCF**, **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF** est présenté Figure 71. La molécule **3-Im1,2-TCF** montre des absorptions larges avec peu de solvatochromisme et des émissions qui se déplacent dans le rouge lors de l'augmentation de la polarité du solvant. Ce chromophore présente le comportement typique d'un dipôle possédant du solvatochromisme positif en émission. Les trois autres fluorophores ont eux des absorptions structurées et plutôt fines pour des dipôles. Peu de solvatochromisme en émission est observé.

Ces bandes d'absorption et d'émission structurées ainsi que le peu de solvatochromisme positif en émission sont signes que les dipôles **3-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-TCF**, **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF** ne se comportent plus comme des dipôles classiques ayant une structure électronique neutre à l'état fondamental et zwitterionique à l'état excité. Ces fluorophores atteignent la limite dite « limite cyanine ».

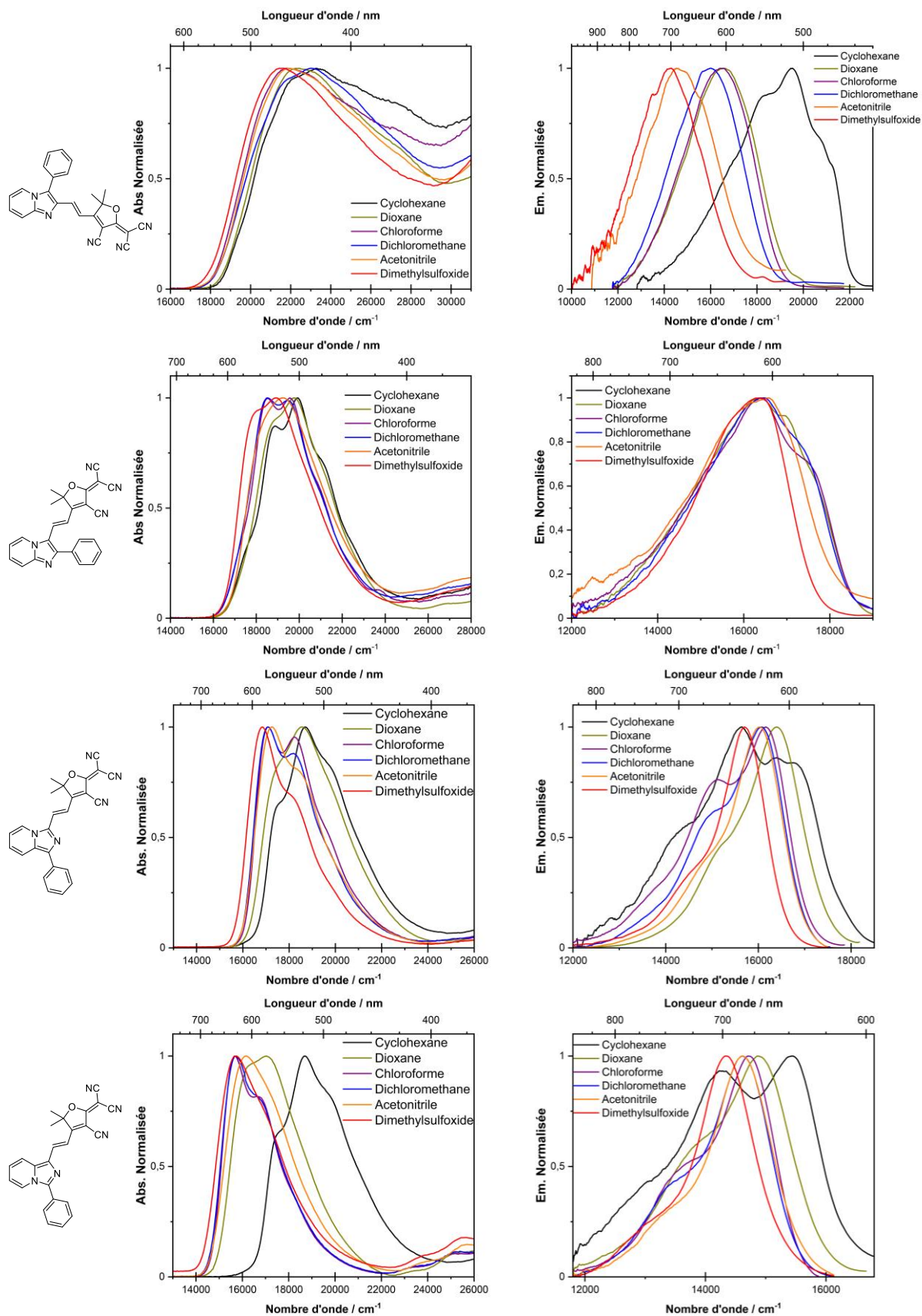


Figure 71 : Solvatochromisme d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des molécules 3-Im1,2-TCF, 2-Im1,2-TCF, 3-Im1,5-TCF et 1-Im1,5-TCF.

Ceci est confirmé par les valeurs de déplacements de Stokes. Pour la **3-Im1,2-TCF**, il est de l'ordre de 6000 cm^{-1} , valeur élevée typique pour une molécule dipolaire. Pour les trois autres chromophores étudiés dans cette partie, les déplacements de Stokes sont faibles, en particulier pour la **1-Im1,5-TCF** montrant des valeurs de déplacement de Stokes de 1000 cm^{-1} dans les différents solvants. En effet, ces chromophores ayant atteint la limite dite cyanine, montre une contribution égale de la forme neutre et de la forme zwitterionique à l'état fondamental et à l'état excité. Le réarrangement de la molécule entre l'état excité et l'état fondamental est donc faible. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission de ces fluorophores sont ainsi très proches.^[231]

À nouveau, les dipôles ayant les rendements quantiques les plus élevés en solution sont la **3-Im1,5-TCF** et la **1-Im1,5-TCF**. Hormis pour la **3-Im1,2-TCF**, la fluorescence augmente avec la polarité du solvant tout comme pour les dipôles précédemment étudiés.

Tableau 4 : Propriétés optiques mesurées dans différents solvants pour les molécules **3-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-TCF**, **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF**.

3-Im1,2-TCF					
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Cyclohexane	430	511	81 / 2942	2.4	18 000
1,4-Dioxane	446	595	149 / 5946	1.1	17 000
Chloroforme	434	601	167 / 6281	4	17 000
Dichlorométhane	459	617	158 / 5551	9	30 000
Acétonitrile	456	670	214 / 7488	0.4	-
Diméthylsulfoxyde	463	694	231 / 7183	1.3	29 000
2-Im1,2-TCF					
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Cyclohexane	502 & 530	-	-	-	39 000
1,4-Dioxane	506	607	101 / 2684	0.4	40 00
Chloroforme	515 & 540	605	94 / 2433	0.4	42 000
Dichlorométhane	511 & 540	606	95 / 2337	0.5	42 000
Acétonitrile	521	602	81 / 3171	0.5	-
Diméthylsulfoxyde	528	606	78 / 1993	3	40 000
3-Im1,5-TCF					
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Cyclohexane	535	644	109 / 3056	4	37 000
1,4-Dioxane	539	614	75 / 1032	6	45 000
Chloroforme	585	618	23 / 936	10	60 000
Dichlorométhane	585	621	36 / 1010	11	65 000
Acétonitrile	579	623	44 / 1237	24	-
Diméthylsulfoxyde	594	636	42 / 1133	27	78 000
1-Im1,5-TCF					
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Cyclohexane	532	647	115 / 818	1	46 000
1,4-Dioxane	587	670	83 / 1423	7	63 000
Chloroforme	638	678	40 / 965	10	80 000
Dichlorométhane	635	685	50 / 1097	12	82 000
Acétonitrile	620	683	63 / 1500	3	-
Diméthylsulfoxyde	635	696	61 / 1368	12	82 000

Les structures des bandes d'absorption des molécules portant le TCF dans différents solvants sont présentées Figure 72.

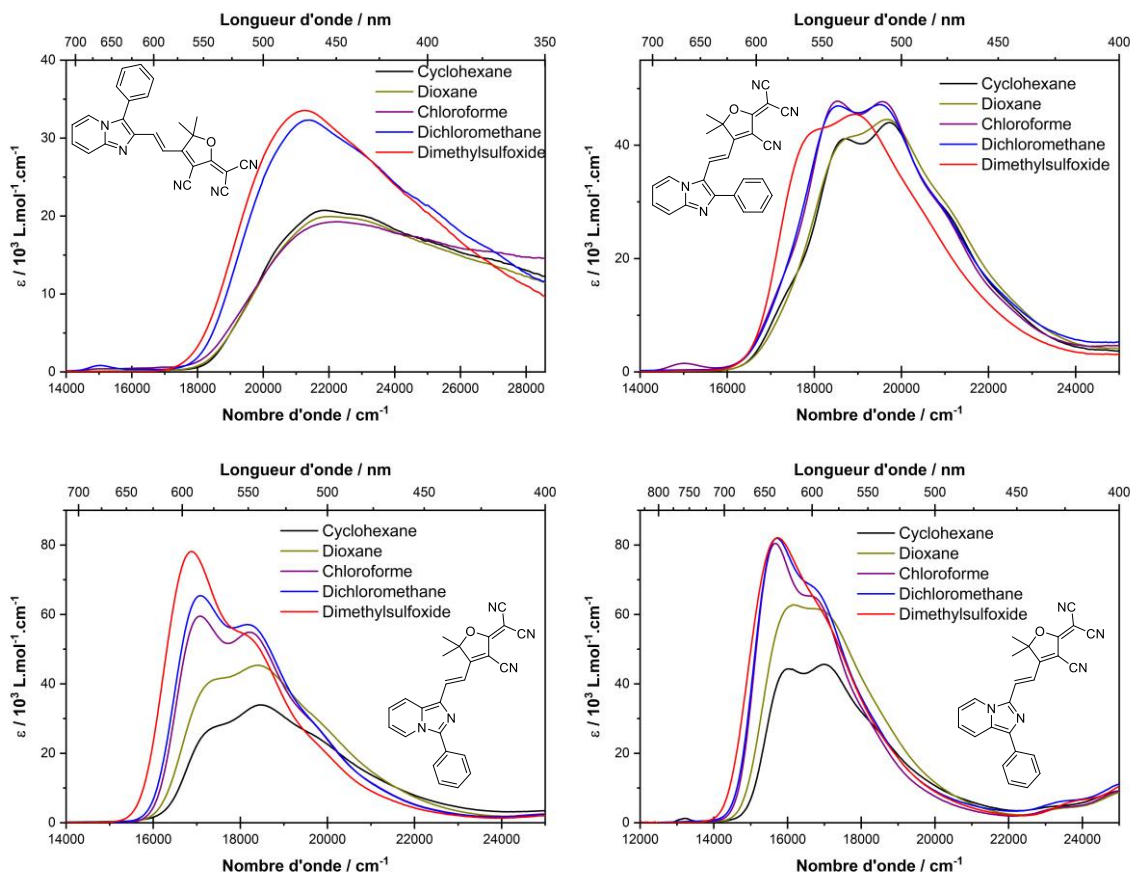


Figure 72 : Structures et courbes d'absorption des molécules **3-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-TCF**, **3-Im1,5-TCF** et **1-Im1,5-TCF** dans des solvants de polarité croissante.

Les valeurs de coefficients d'absorption molaire de la molécule **3-Im1,2-TCF** sont comprises entre 20 000 et 30 000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ dans tous les solvants d'étude. Ces valeurs sont typiques de molécules dipolaires et sont cohérentes avec les observations précédentes. Pour la molécule **2-Im1,2-TCF**, ces valeurs augmentent légèrement. Les bandes d'absorption restent larges mais commencent à être structurées. Un déplacement bathochrome léger de l'absorption montre que ce dipôle se rapproche d'une structure cyanine, sans en atteindre la limite. L'électrodonneur utilisé au sein de cette molécule est légèrement meilleur électrodonneur que celui de la molécule **3-Im1,2-TCF**. Pour les deux isomères d'imidazo[1,5-*a*]pyridines, les valeurs de coefficient d'absorption molaire sont aux environs de 40 000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ dans les solvants peu polaires, tels que le cyclohexane et le dioxane, et augmentent jusqu'à 80 000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ dans le diméthylsulfoxyde. De purement dipolaire dans les solvants peu polaires, la structure des molécules **3-Im1,5-TCF** et la **1-Im1,5-TCF** tend clairement vers une structure cyanine dans les solvants polaires. La forme des bandes d'absorption dans ces derniers solvants indique qu'il n'y a plus d'alternation simple-double au sein de la molécule à l'état fondamental tout comme pour une molécule de type cyanine. Pour la **3-Im1,5-TCF**, le plus grand déplacement bathochrome est observé dans le diméthylsulfoxyde. Pour la **1-Im1,5-TCF**, la longueur d'onde

d'absorption maximale, 635 nm, est la même dans le chloroforme et le diméthylsulfoxyde, signe que la limite cyanine est atteinte avec une polarité plus basse du solvant. Après le chloroforme, la structure de ce dipôle à l'état fondamental passe probablement d'une structure cyanine à une structure se rapprochant de celle de la bétaine. Ceci confirme que le meilleur électrodonneur est la 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine.

II.5. Calculs de DFT

Afin de mieux comprendre la relation entre les propriétés optiques et la structure électronique, des calculs par théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été réalisés par Tangui Le Bahers au Laboratoire de Chimie, à l'aide du programme Gaussian 03. La fonction de densité non locale de B3LYP avec des ensembles de bases 6-31G a été utilisée pour les calculs. L'index D_{CT} , distance de transfert de charge entre le donneur et l'accepteur, a été calculé pour les huit dipôles synthétisés. Cette valeur quantifie le caractère de transfert de charge d'une transition électronique basée sur la variation de densité entre l'état fondamental et l'état excité.^[237] Plus cette valeur est faible, plus le transfert de charge au sein de la molécule se fait facilement, c'est-à-dire que le groupement électrodonneur et le groupement électroaccepteur sont de forts groupes électrodonneurs et électroaccepteurs, respectivement. La variation de densité électronique ainsi que l'index de D_{CT} sont présentés Figure 73. L'index D_{CT} varie de 0,8 Å à 4,0 Å pour ces molécules.

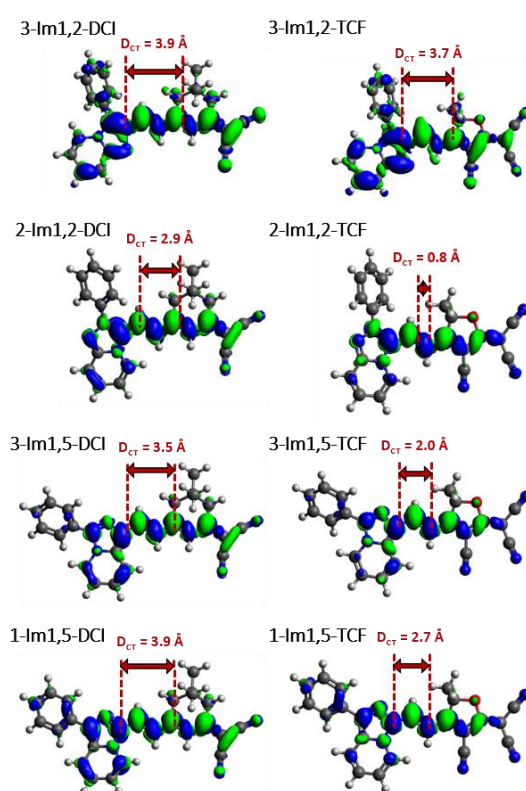


Figure 73 : Variation calculée de la densité électronique entre l'état fondamental et le premier état singulet excité (TD-B3LYP/6-311+G(d,p)). Les zones d'augmentation et de diminution de la densité électronique sont respectivement en vert et en bleu. Isovalue=0.001 a.u.

Globalement, ces calculs montrent une valeur de D_{ct} inférieure pour les dipôles contenant le groupe accepteur **TCF**, cohérent avec le fait que ce groupement est un meilleur groupement électroaccepteur que le **DCI**.

D'après les calculs de distance de transfert de charge sur les différents dipôles synthétisés, l'isomère le moins intéressant est la 3-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine dont un accepteur est introduit en position 2. Cette première constatation est cohérente avec les propriétés spectroscopiques obtenues précédemment.

Pour les autres dipôles, les calculs ne sont pas en adéquation avec les résultats expérimentaux. En effet, d'après les calculs, le chromophore possédant le meilleur transfert de charge et donc les propriétés spectroscopiques les plus décalées dans le rouge serait le dipôle possédant la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine comme groupe électrodonneur. Ces résultats théoriques sont cependant cohérents avec les valeurs de densités électroniques présentées dans le chapitre I. En effet, d'après ces valeurs, le carbone possédant la plus grande densité électronique est le carbone en α de l'azote en tête de pont de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Ces calculs étant faits dans le solvant diméthylsulfoxyde, pour les deux chromophores présentant les deux isomères d'imidazo[1,5-*a*]pyridine, la limite cyanine pourrait déjà être passée et leur structure pourrait se rapprocher d'une forme bêtaïne. La molécule **1-Im1,5-TCF** ayant la plus grande valeur de D_{ct} , est la molécule se rapprochant le plus de cette forme bêtaïne. Pour pouvoir conclure et avoir des résultats en adéquation avec les propriétés spectroscopiques, il aurait fallu effectuer ces calculs en considérant des solvants moins polaires tels que chloroforme ou le dichlorométhane.

Cependant, ces calculs confirment la planéité des différents dipôles obtenus, constatation déjà observée avec la structure X précédemment obtenue. Les orbitales frontières, délocalisées sur l'ensemble des noyaux imidazopyridines, montrent que ces derniers sont de bons groupes électrodonneurs et que le substituant phényle semble peu impliqué dans le système conjugué.

Enfin, ces calculs montrent que ces différents dipôles se rapprochent d'une intersection conique et, par conséquent, ils ne devraient pas ou peu émettre. D'après l'étude spectroscopique, ce résultat n'est pas vérifié.

III. Étude d'autres paramètres pouvant influencer les propriétés spectroscopiques

Cette première étude a permis d'identifier l'isomère le plus électrodonneur. Cette deuxième partie porte sur l'importance du groupement auxiliaire porté sur la partie imidazole de cette molécule et l'influence que ce substituant pourrait avoir sur le caractère électrodonneur du motif imidazopyridine. D'autres molécules bicycliques N fusionnées ont aussi été incorporés au sein de structures dipolaires afin d'étudier leur influence sur les propriétés spectroscopiques.

III.1. Etude de l'influence du groupe auxiliaire sur l'isomère imidazo[1,5-*a*]pyridine substituée en position 3

Dans un souci de simplicité, l'isomère choisi pour cette étude n'est pas l'isomère identifié comme le meilleur groupement électrodonneur. En effet, d'un point de vue synthétique, il est beaucoup plus simple de faire varier le groupement porté en position 3 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine qu'en position 1. Pour cela, le chlorure d'acyle de départ est modifié de telle sorte à avoir dès la première étape de synthèse le groupement caractéristique voulu. Modifier l'amine utilisée comme réactif pour permettre la modulation du substituant en position 1 est plus compliqué car alors il faudrait repartir de la cétone correspondante, synthétiser l'oxime puis réduire cette dernière afin d'obtenir le substrat désiré. De plus, les cétones correspondantes sont soit extrêmement chères soit peu disponibles. Les chlorures d'acyles utilisés sont, quant à eux, soit commerciaux, soit facilement synthétisables à partir de l'acide carboxylique associé.

La synthèse est identique à celle décrite dans la partie I (Figure 74). Une fois le substituant inséré en position 3, une formylation est effectuée afin d'avoir une fonction aldéhyde en position 1, groupement nécessaire pour la réaction de Knoevenagel. Cet aldéhyde réagit ensuite avec l'accepteur désiré pour donner le dipôle final. Six composés ont ainsi été obtenus en faisant varier le substituant de l'imidazopyridine par un mésityle, un phényle *para* substitué par un méthoxy et un substitué en *para* et en *méta* par des méthoxys.

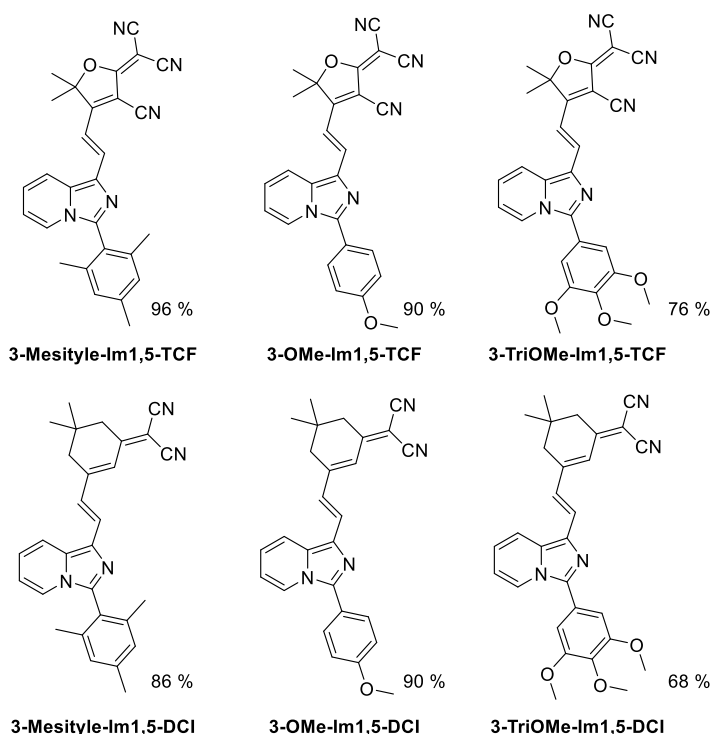
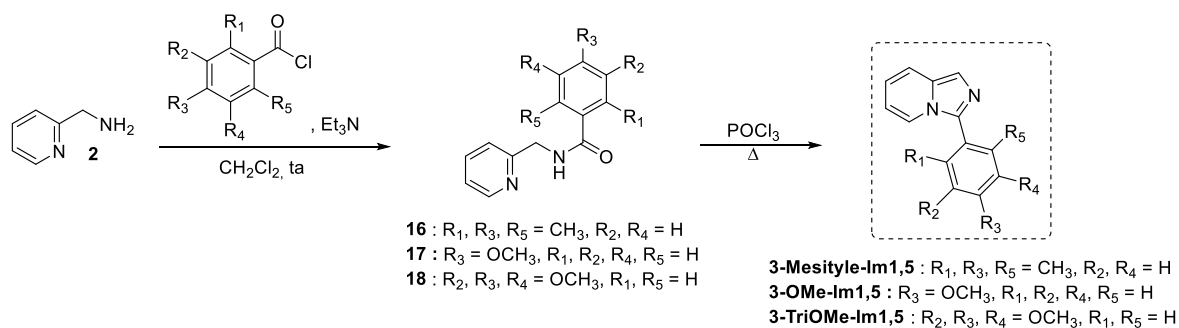


Figure 74 : Voie de synthèse de cycles imidazo[1,5-a]pyridines fonctionnalisés en position 3. Structures des dipôles synthétisés et rendements des réactions de Knoevenagel.

Pour ces trois groupements électrodonneurs, les rendements de la synthèse de Knoevenagel sont élevés, allant de 68 % pour la molécule portant un triméthoxyphényle avec la **DCI** à 96 % pour le substituant mésityle avec le **TCF**.

L'étude spectroscopique de cette série de molécules a été faite sur l'ensemble des dipôles. Seule l'étude des dipôles présentant le groupe électroaccepteur **TCF** sera présentée dans cette partie, les conclusions de l'étude étant identiques pour les molécules possédant la **DCI**.

Les spectres d'absorption et d'émission de ces trois nouveaux chromophores sont présentés Figure 75. Comme attendu, les spectres d'absorption et d'émission de ces différents fluorophores sont structurés avec un épaulement caractéristique de la contribution vibronique.

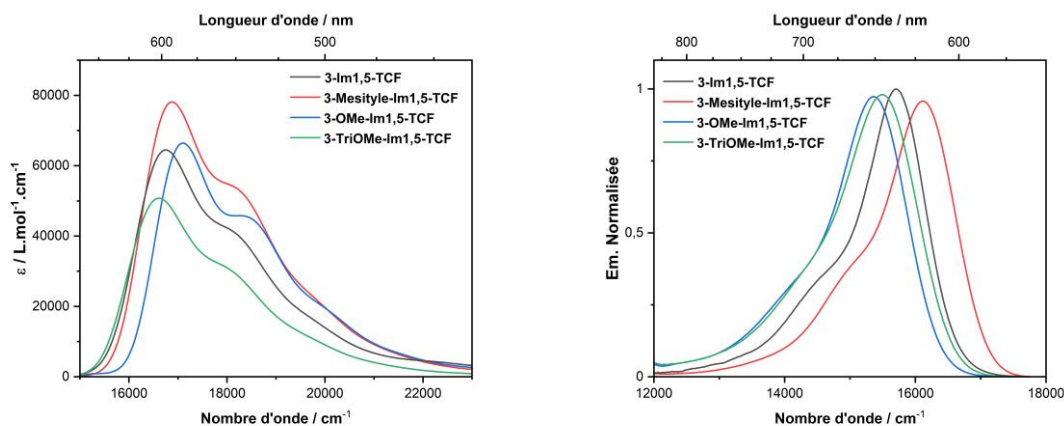


Figure 75 : Coefficients d'absorption molaire (gauche) et courbes d'émission (droite) des dipôles **3-Mesityle-Im1,5-TCF**, **3-OMe-Im1,5-TCF** et **3-TriOMe-Im1,5-TCF**.

Le colorant possédant un mésityle comme groupe auxiliaire montre un déplacement hypsochrome de 10 nm de ses propriétés optiques comparées à la **3-Im1,5-TCF**. Le groupe mésityle, étant encombré avec des méthyles sur les positions *ortho*, se positionne perpendiculairement au système π -conjugué et ne participe pas à la conjugaison de la molécule. Ce système est donc légèrement raccourci comparé à la **3-Im1,5-TCF** et entraîne ainsi un déplacement dans le bleu des propriétés optiques de la molécule. Pour la **3-OMe-Im1,5-TCF** et la **3-TriOMe-Im1,5-TCF**, enrichies en électrons via la présence de groupe méthoxy, presque aucun déplacement n'est observé en absorption comparé à la **3-Im1,5-TCF**. En émission, un léger déplacement bathochrome de 15 nm est observé. Ces résultats suggèrent que la nature du groupement auxiliaire ainsi que la taille du système conjugué portées par l'imidazopyridine ont peu d'influence sur les propriétés spectroscopiques. En effet, l'étude de DFT, présentée précédemment sur les imidazopyridines substitués par un phényle, montre que le substituant auxiliaire a une faible contribution sur les niveaux des orbitales frontières. Ainsi enrichir ce phényle en y ajoutant des méthoxys influe peu sur les propriétés spectroscopiques des fluorophores obtenus. Pour tous ces colorants, le déplacement de Stokes faible, environ 1000 cm^{-1} , ainsi que l'épaule marqué sont caractéristiques du fait que la limite cyanine est atteinte.

Il est intéressant de noter que le rendement quantique de la **3-Mesityle-Im1,5-TCF** est de 22 % largement supérieur à ceux de la **3-OMe-Im1,5-TCF** ou la **3-TriOMe-Im1,5-TCF**. En effet, les méthyles en *para* du substituant permettent de bloquer les rotations autour de la liaison simple liant le motif imidazopyridine au phényle auxiliaire et donc de minimiser la désexcitation du fluorophore via rotation.

Tableau 5 : Propriétés optiques des chromophores **3-Im1,5-Mesityle-TCF**, **3-Im1,5-OMe-TCF** et **3-Im1,5-TriOMe-TCF** dans le diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
3-Im1,5-TCF	594	636	42 / 1112	27	78 000
3-Mesityle-Im1,5-TCF	585	619	34 / 939	22	66 000
3-OMe-Im1,5-TCF	598	650	52 / 1338	7	51 000
3-TriOMe-Im1,5-TCF	597	647	50 / 1198	7	55 000

Le solvatochromisme de cette série de molécules est présenté Figure 76. Le comportement de ces molécules est similaire à celui de la **1-Im1,5-TCF** avec des bandes structurées dans les différents solvants étudiés et un solvatochromisme positif relativement marqué en absorption.

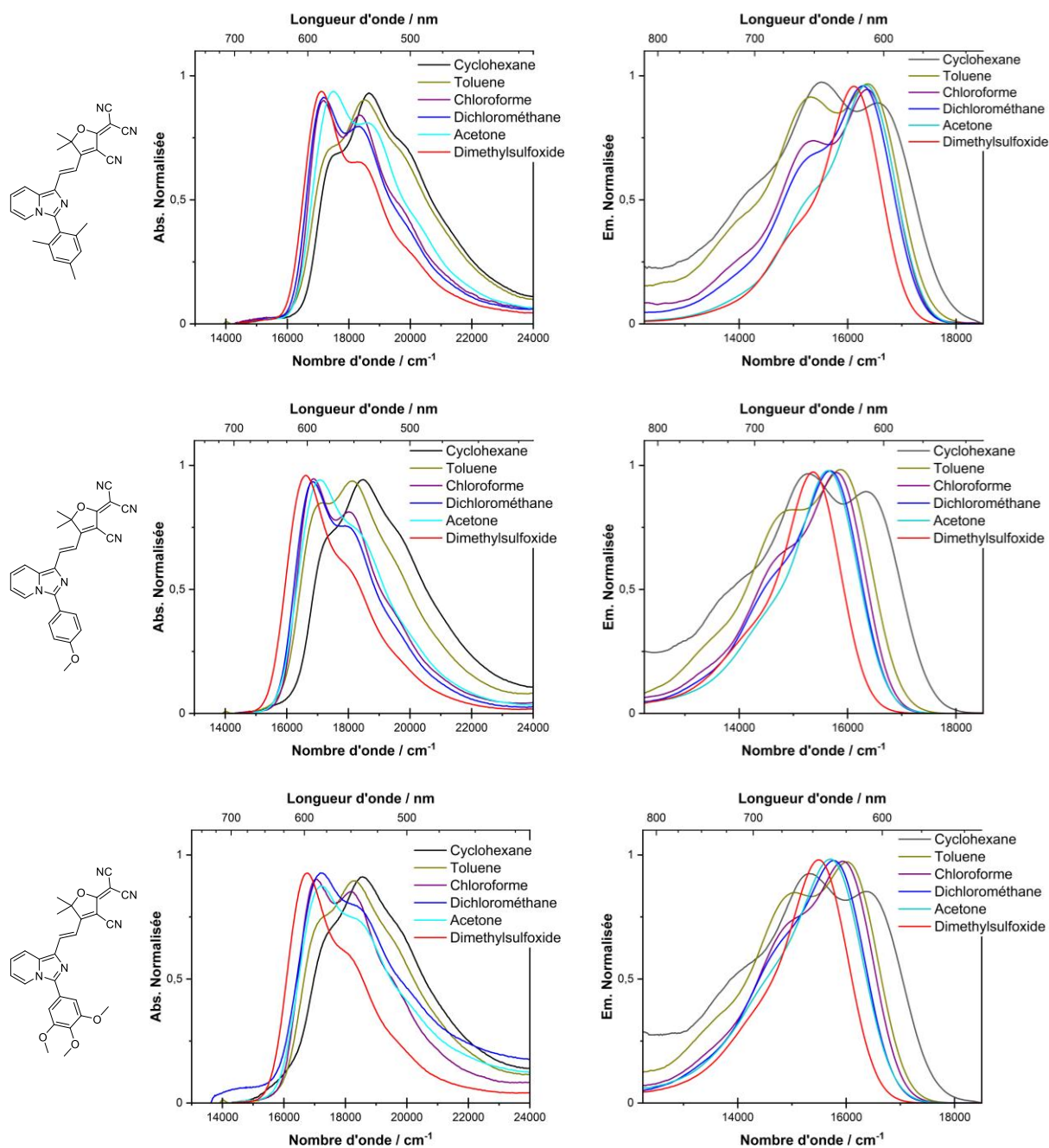


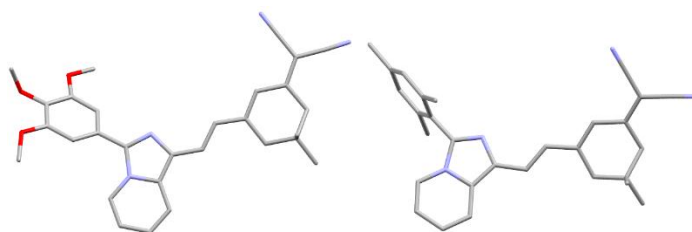
Figure 76 : Solvatochromisme d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des molécules **3-Mesityle-Im1,5-TCF**, **3-OMe-Im1,5-TCF** et **3-TriOMe-Im1,5-TCF**.

Pour tous ces fluorophores, des déplacements de Stokes compris entre 2000 et 3000 cm^{-1} sont observés dans les solvants les plus apolaires tels que le cyclohexane et le toluène. À partir du chloroforme, cette valeur descend aux environs de 1000 cm^{-1} . Le rendement quantique augmente avec la polarité du solvant utilisé.

Tableau 6 : Propriétés optiques mesurés dans différents solvants pour les molécules **3-Mesityle-Im1,5-TCF**, **3-OMe-Im1,5-TCF** et **3-TriOMe-Im1,5-TCF**.

3-Mesityle-Im1,5-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	536	646	110 / 3177	0,6
Toluène	540	609	69 / 2098	1
Chloroforme	582	610	28 / 789	2
Dichlorométhane	582	613	31 / 869	4
Acétone	572	611	39 / 1116	8
Diméthylsulfoxyde	585	621	36 / 991	22
3-OMe-Im1,5-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	541	652	111 / 3147	0,3
1,4-Dioxane	551	628	77 / 2225	1
Chloroforme	593	631	38 / 1016	2
Dichlorométhane	593	635	42 / 1115	3
Acétonitrile	585	640	55 / 1469	4
Diméthylsulfoxyde	602	652	50 / 1274	7
3-TriOMe-Im1,5-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	539	655	116 / 3286	0,5
1,4-Dioxane	546	623	77 / 2264	2
Chloroforme	586	627	41 / 1116	3
Dichlorométhane	588	633	45 / 1209	5
Acétonitrile	582	639	56 / 1533	3
Diméthylsulfoxyde	596	647	51 / 1323	7

Aucun cristal n'a pu être obtenu pour les dipôles présentant le **TCF** comme groupe accepteur. Cependant, pour les dipôles possédant le motif **DCI**, des cristaux ont pu être obtenus. Sachant que les résultats spectroscopiques montrent les mêmes tendances pour les deux séries d'accepteurs, l'étude de la structure cristalline de ces composés peut être utilisée pour expliquer les résultats montrés précédemment avec le **TCF**. Cette étude confirme que le mésityle est perpendiculaire au système conjugué et ne participe pas du tout à la conjugaison (Figure 77). En effet, comparés aux dipôles étudiés précédemment, l'angle entre le plan principal de la **3-Mesityle-Im1,5-TCF** et le plan contenant le mésityle est de $86,3^\circ$.

Figure 77 : Structure cristalline des dipôles **3-TriOMe-Im1,5-TCF** (gauche) et **3-Mesityle-Im1,5-DCI** (droite).

Pour le reste de la molécule, au sein de la maille monoclinique contenant quatre molécules de **3-Mesityle-Im1,5-TCF**, les angles entre les différents plans du système conjugué sont inférieurs à 45° (10,9° entre le dinitrile et la double liaison et 21,8° entre l'imidazopyridine et la double liaison). Tout comme pour les précédents dipôles, le système étudié est un système *trans* possédant une BLA de 0,078 Å.

En conclusion, le groupe auxiliaire porté sur la position libre de la partir imidazole du motif imidazopyridine semble n'avoir que peu d'influence sur les propriétés optiques. Fonctionnaliser l'isomère le plus électrodonneur avec un groupement permettant d'enrichir la molécule en électrons apparaît donc peu bénéfique comparé à l'effort de synthèse considérable que cela nécessiterait.

III.2. Comparaison avec d'autres molécules bicycliques N fusionnées

Pour finir, une étude sur un autre hétérocycle [5,6] bicyclique N-fusionné contenant deux atomes d'azote dans le cycle à cinq atomes, la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine, ainsi que sur l'indolizine, groupe déjà identifié comme fort groupe électrodonneur par le groupe de Delcamp, a été menée.

Les dipôles contenant ces deux groupes électrodonneurs ainsi que le **TCF** ont donc été synthétisés et leurs propriétés spectroscopiques étudiées.

La molécule **1-Me-Ind-TCF** a déjà été décrite par le groupe de Kalinin mais seules les propriétés d'absorption sont rapportées. Kalinin ne donne aucune description de la fluorescence potentielle de ce dipôle.^[54] Dans le but d'allonger le système π -conjugué, un deuxième dipôle, la **1-Ph-Ind-TCF**, a été synthétisé en remplaçant le méthyle par un phényle (Figure 78).

III.2.1. Synthèse

Deux composés d'indolizine substituée en position 1 (méthyle et phényle) ont été synthétisés comme décrit dans le Chapitre I via une réaction de Chichibabin avec d'excellents rendements. La première étape de cette réaction met en jeu le bromure de phénacyle avec la 2-éthylpyridine ou la 2-benzylpyridine, en fonction du groupement désiré en position 1, afin de former le sel de pyridinium correspondant. Une cyclisation a ensuite lieu en milieu basique. Le sel de pyridinium ainsi que l'indolizine finale précipitent du milieu réactionnel et aucune purification supplémentaire n'est nécessaire. Chaque étape est quantitative. Par le biais d'une réaction de Vilsmeier-Haack, la fonction aldéhyde, nécessaire pour la synthèse des colorants finaux, est insérée en position 3. Enfin, une réaction de Knoevenagel avec le **TCF** permet d'obtenir les dipôles désirés. Pour obtenir la **1-Me-Ind-TCF**, le protocole décrit par Kalinin utilise la pyridine comme solvant, mais le rendement rapporté est faible.^[54] De biens meilleurs rendements sont obtenus (> 80 %) en se plaçant dans l'anhydride acétique à chaud. Les dipôles **1-Me-Ind-TCF** et **1-Ph-Ind-TCF** précipitent du milieu réactionnel après retour à température ambiante.

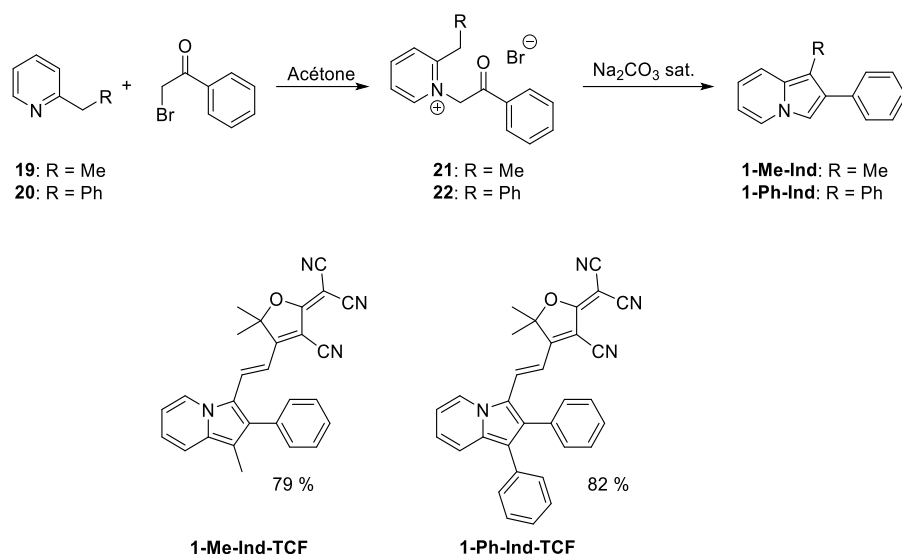


Figure 78 : Voie de synthèse des dipôles indolizines.

Par souci de simplicité de synthèse et au vu de la faible influence du phényle auxiliaire pour les imidazopyridines, la pyrazolopyridine a été synthétisée sans phényle auxiliaire à partir de la 1-aminopyridinium.^[238] Cette dernière réagit avec un alcyne appauvri en électrons pour former la pyrazolopyridine portant un ester en position 3. Pour avoir le phényle désiré en position 2, le réactif nécessaire est l'alcyne portant un phényle et non un hydrogène en α de la triple liaison. Ce réactif est extrêmement cher. La fonction ester est ensuite réduite en alcool, puis l'aldéhyde est obtenu par oxydation de ce dernier. Cette voie de synthèse de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxaldehyde est la seule décrite dans la littérature. C'est aussi la seule voie de synthèse décrite pour la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine nue.^[238] En effet, pour obtenir cette dernière, la méthode décrite passe par la synthèse de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate dont la fonction ester est ensuite hydrolysée en milieu acide. Cette voie de synthèse est fastidieuse et génère des déchets chimiques en excès.

Une fois l'aldéhyde obtenu, ce dernier peut réagir via une réaction de Knoevenagel en présence de pipéridine dans l'éthanol avec l'accepteur choisi (Figure 79).

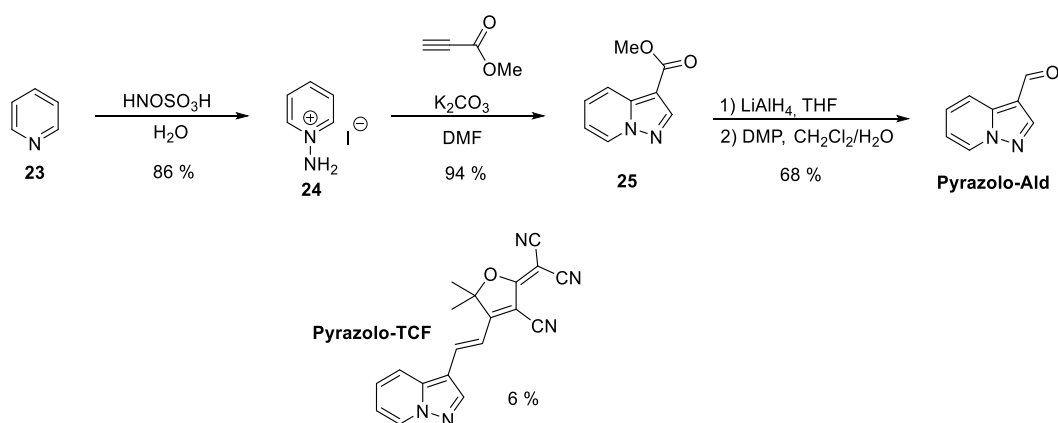


Figure 79 : Voie de synthèse de la Pyrazolo-TCF.

Le rendement de la dernière étape de cette synthèse est faible, 6 %. Cette valeur peut s'expliquer par l'absence du phényle auxiliaire qui rend la molécule plus soluble dans l'éthanol. Comme pour les dipôles synthétisés à partir des différents isomères d'imidazopyridine, il aurait fallu traiter le filtrat de la réaction afin d'obtenir un meilleur rendement.

III.2.2. Absorption et émission

L'absorption et l'émission des dipôles **1-Me-Ind-TCF**, **1-Ph-Ind-TCF** et **Pyrazolo-TCF** sont présentées Figure 80.

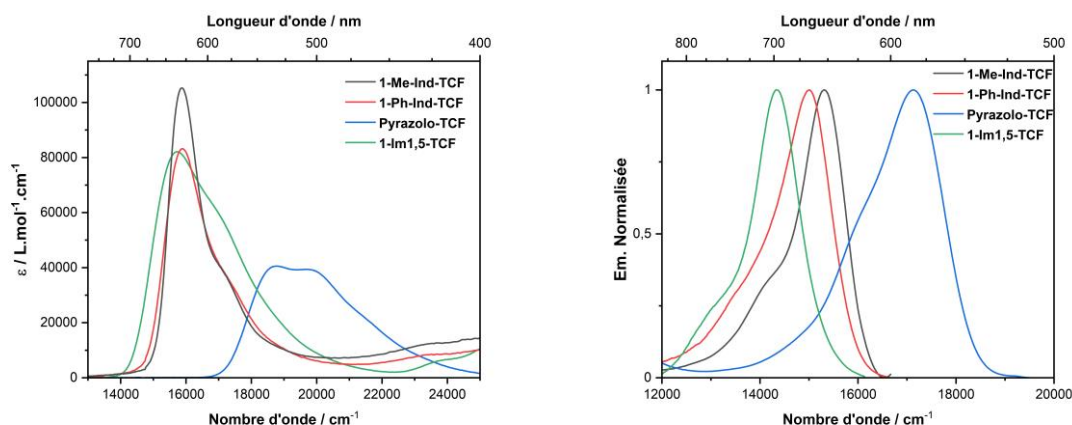


Figure 80 : Coefficients d'absorption molaire (gauche) et courbes d'émission (droite) des dipôles **1-Me-Ind-TCF**, **1-Ph-Ind-TCF** et **Pyrazolo-TCF**.

Le dipôle **Pyrazolo-TCF**, dont les courbes sont structurées, a une valeur de coefficient d'absorption molaire, $41\,000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, typique de dipôles. Ce dipôle a une absorption et une émission plus décalées dans le rouge que les deux colorants **3-Im1,2-TCF** et **2-Im1,2-TCF** intégrant l'imidazo[1,2-*a*]pyridine comme groupe électrodonneur. La pyrazolopyridine semble être un meilleur électrodonneur que ces deux isomères mais reste moins intéressante à étudier que les imidazo[1,5-*a*]pyridines.

Les valeurs de coefficient d'absorption molaire de la **1-Me-Ind-TCF** et la **1-Ph-Ind-TCF** sont particulièrement élevées, $105\,000$ et $83\,000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectivement. Les déplacements de Stokes sont très faibles, inférieurs à 1000 cm^{-1} , et l'épaulement vibronique en absorption et en émission est marqué. Les courbes obtenues sont fines. Malgré le déplacement hypsochrome des émissions de la **1-Me-Ind-TCF** et la **1-Ph-Ind-TCF** comparé à la **1-Im1,5-TCF**, l'indolizine semble être un plus fort motif électrodonneur que l'imidazo[1,5-*a*]pyridine. En effet, lorsqu'une molécule atteint la limite cyanine, son absorption est décalée dans le rouge, d'une part, et son déplacement de Stokes diminue, d'autre part, ce qui entraîne un déplacement hypsochrome de l'émission. Comme le maximum d'absorption des trois dipôles **1-Me-Ind-TCF**, **1-Ph-Ind-TCF** et **1-Im1,5-TCF** sont similaires, la caractéristique permettant de déterminer quel donneur est le plus fort électrodonneur est le déplacement de Stokes. Plus cette valeur est petite, plus la limite cyanine du dipôle a été atteinte rapidement et meilleur est le groupement donneur. Ainsi, avec une valeur de déplacement de Stokes de 512 cm^{-1} , la molécule **1-**

Me-Ind-TCF contient le plus fort groupement électrodonneur. Néanmoins, les rendements quantiques des dipôles contenant le motif indolizine sont nettement moins élevés. Les brillances de la **1-Me-Ind-TCF** et la **1-Ph-Ind-TCF** sont de $840 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ et de $664 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectivement, tandis que celle de la **1-Im1,5-TCF** est de $9840 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Tableau 7 : Propriétés optiques des chromophores **1-Ind-Me-TCF**, **1-Ind-DiPh-TCF** et **Pyrazolo-TCF** dans le diméthylsulfoxyde.

	$\lambda_{abs}(nm)$	$\lambda_{em}(nm)$	$\Delta\nu (nm / cm^{-1})$	$\phi_f(\%)$	$\epsilon (M^{-1} \cdot cm^{-1})$
1-Me-Ind-TCF	630	651	21 / 512	0.8	105 000
1-Ph-Ind-TCF	629	666	37 / 883	0.8	83 000
Pyrazolo-TCF	532	582	50 / 1615	3	41 000
1-Im1,5-TCF	635	696	61 / 1368	12	82 000

Comme évoqué au chapitre I, la **1-Me-Ind-TCF** ainsi que la **3-Me-Ind-TCF** avaient déjà été synthétisées par le groupe de Kanilin.^[54] Les absorptions de ces deux chromophores ont déjà été étudiées dans différents solvants mais pas leur émission.

La longueur d'onde d'absorption dans le chloroforme décrite préalablement par le groupe de Kanilin pour la **1-Me-Ind-TCF** (636 nm) est cohérente avec la valeur mesurée de 630 nm dans le diméthylsulfoxyde.

III.2.3. Solvatochromisme

Le solvatochromisme des molécules **3-Me-Ind-TCF**, **3-Ph-Ind-TCF** et **Pyrazolo-TCF** est présenté Figure 81. La **Pyrazolo-TCF** présente des spectres d'absorption larges et peu structurées dans tous les solvants, sauf le diméthylsulfoxyde où une structuration apparaît.

Les dipôles basés sur l'indolizine ont des bandes d'absorption structurées avec un épaulement marqué ainsi que peu de solvatochromisme en absorption et en émission.

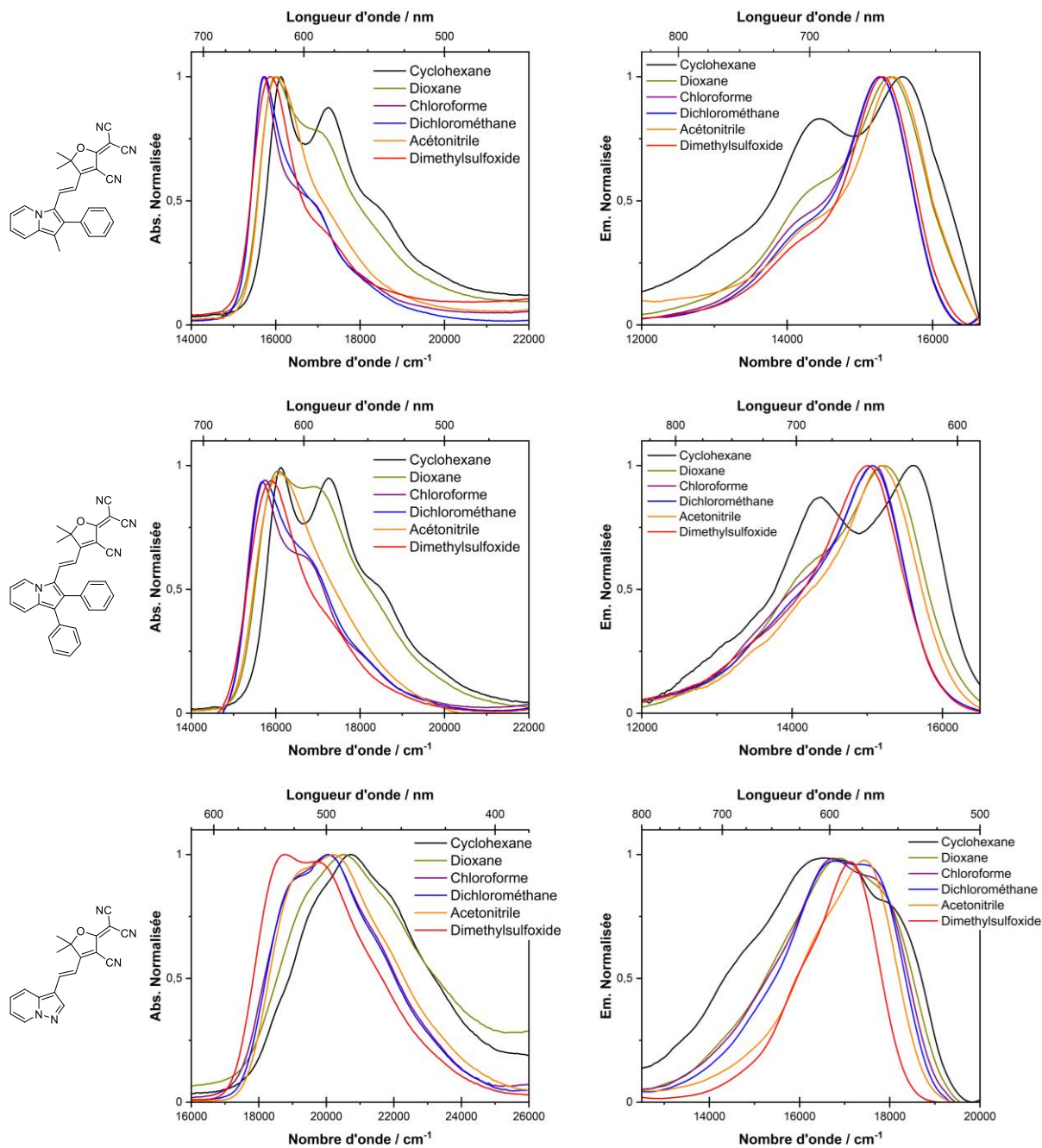


Figure 81 : Solvatochromisme d'absorption (à gauche) et d'émission (à droite) des molécules **1-Me-Ind-TCF**, **1-Ph-Ind-TCF** et **Pyrazolo-TCF**.

Les déplacements de Stokes dans les différents solvants de la **Pyrazolo-TCF** sont relativement élevés, autour des 5000 cm^{-1} , ce qui traduit la force modérée de ce groupe électrodonneur. Les faibles déplacements de Stokes ainsi que les hautes valeurs de coefficient d'absorption molaire montrent la force électrodonneur du groupe indolizine. Cependant, les rendements quantiques faibles obtenus pour cette molécule la rendent moins intéressante que la **1-Im1,5-TCF** pour une application en imagerie médicale.

Tableau 8 : Propriétés optiques mesurés dans différents solvants pour les molécules **1-Me-Ind-TCF**, **1-Ph-Ind-TCF** et **Pyrazolo-TCF**.

1-Me-Ind-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	620	642	22 / 553	0.3
1,4-Dioxane	625	645	20 / 496	0.9
Chloroforme	636	653	17 / 409	1.2
Dichlorométhane	635	654	19 / 458	0.6
Acétonitrile	624	644	20 / 498	0.2
Diméthylsulfoxyde	630	651	21 / 512	0.8
1-Ph-Ind-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	580 (sh) / 620	641	21 / 528	0.3
1,4-Dioxane	623	658	35 / 854	1.3
Chloroforme	638	664	26 / 614	1.2
Dichlorométhane	635	664	29 / 688	0.5
Acétonitrile	620	659	39 / 955	0.2
Diméthylsulfoxyde	629	666	37 / 883	0.8
Pyrazolo-TCF				
Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f (%)
Cyclohexane	483	603	120 / 4120	0.8
1,4-Dioxane	488	591	103 / 3571	3.2
Chloroforme	499	597	98 / 3290	2.7
Dichlorométhane	498	597	99 / 3330	2.2
Acétonitrile	495	573	78 / 2750	1.6
Diméthylsulfoxyde	532	582	50 / 1615	3

La Figure 82 montre les structures des courbes d'absorption de ces fluorophores dans différents solvants. La **Pyrazolo-TCF** montre des valeurs de coefficient d'absorption molaire ne dépassant pas les $40\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

La **1-Me-Ind-TCF** et la **1-Ph-Ind-TCF** montrent des spectres d'absorption larges dans les solvants apolaires tels que le cyclohexane et le dioxane. Dans les solvants plus polaires, le coefficient d'absorption molaire augmente entre $80\,000$ et $100\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Les bandes sont plus fines que celles obtenues pour la **1-Im1,5-TCF**, signe que l'indolizine est un meilleur électrodonneur que l'imidazo[1,5-*a*]pyridine. Pour la **1-Me-Ind-TCF** et la **1-Ph-Ind-TCF**, la longueur d'onde d'absorption la plus haute est atteinte dans le chloroforme. Après cette polarité, un déplacement hypsochrome du maximum d'absorption est observé. En effet, à cette polarité, la limite cyanine est atteinte. En augmentant à nouveau la polarité, le comportement de la molécule devient un comportement de type bêtaïne. Dans le diméthylsulfoxyde, les bandes d'absorption redeviennent larges et peu structurées. Ce comportement, différent de la **1-Im1,5-TCF**, montre une nouvelle fois que l'indolizine est un meilleur groupe électrodonneur que l'imidazo[1,5-*a*]pyridine.

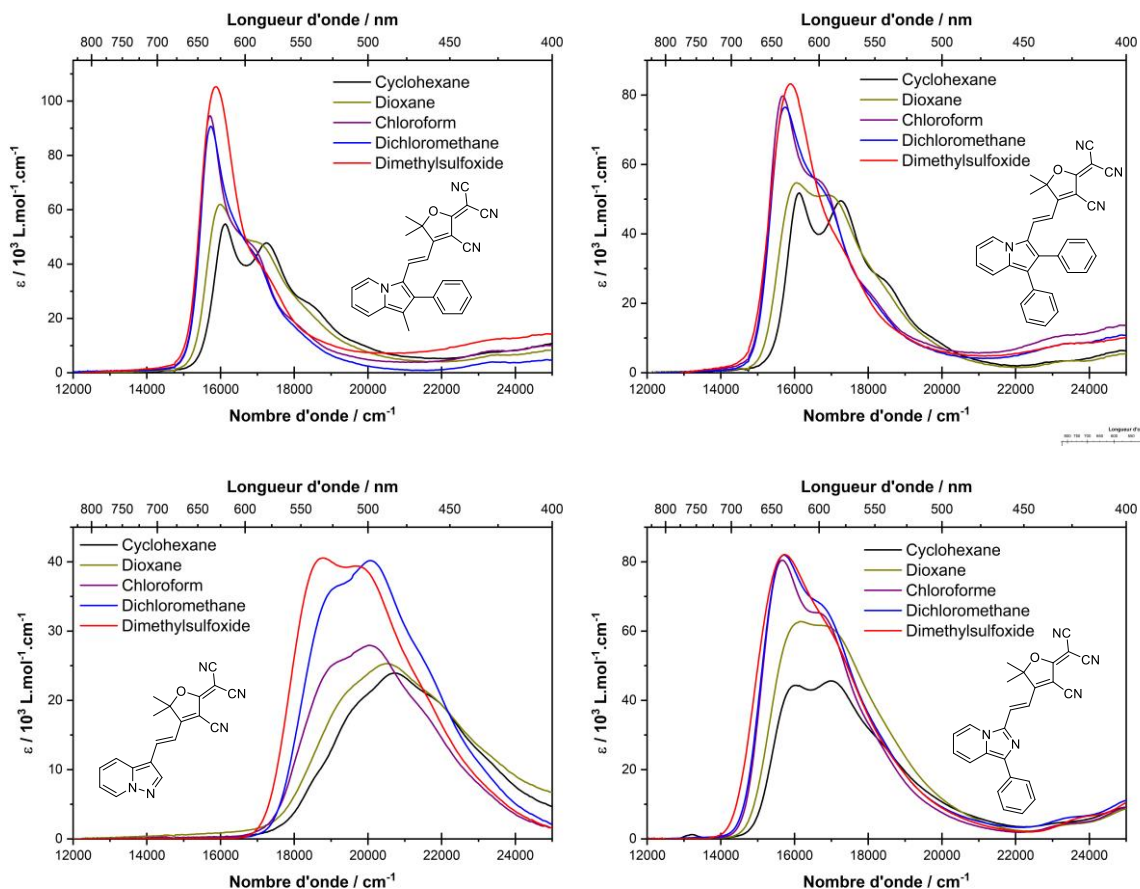
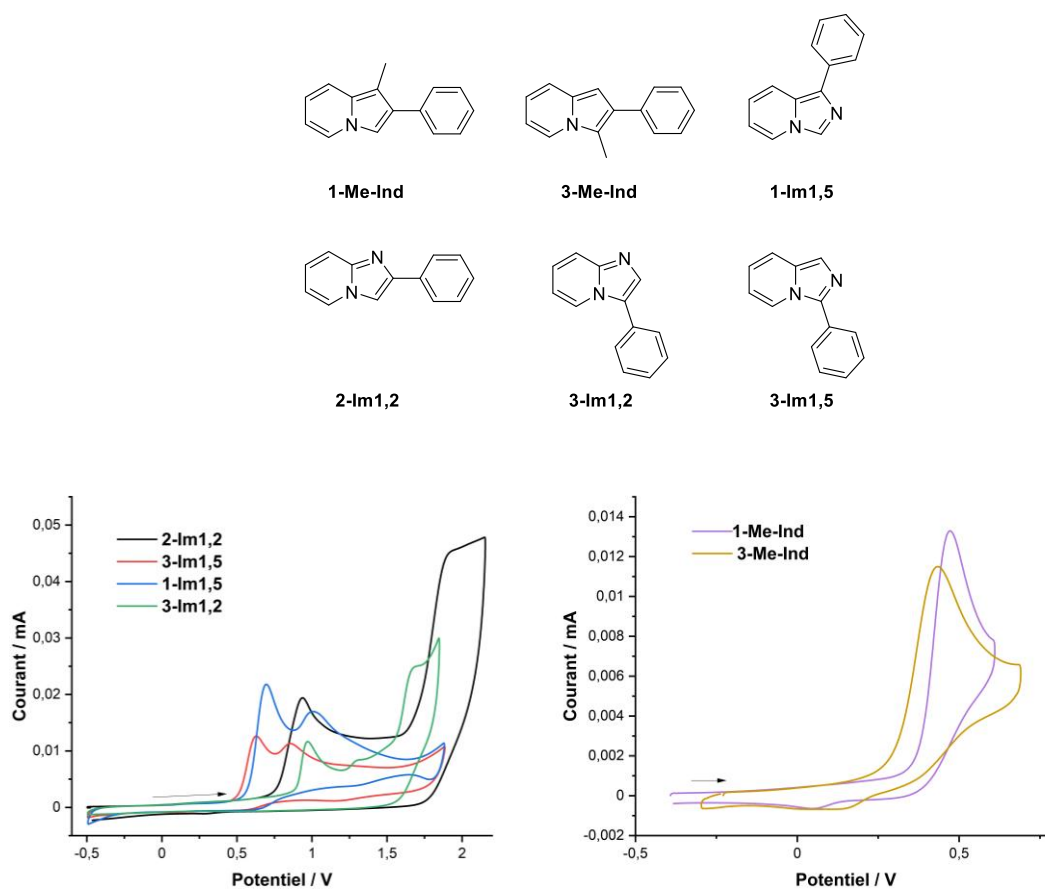


Figure 82 : Structures et courbes d'absorption des molécules *1-Me-Ind-TCF*, *1-Ph-Ind-TCF* et *Pyrazolo-TCF* dans des solvants de polarité croissante.

III.2.4. Electrochimie

Les courbes de voltampérométrie cyclique ont été tracées pour les différents isomères d'imidazopyridine ainsi que pour les deux isomères d'indolizine. Les valeurs de potentiel de pic d'oxydation sont données Figure 83. D'autres phénomènes de réactions couplées ou dégradations sont visibles sur les différentes courbes d'oxydation mais n'ont pas d'intérêt pour l'étude menée ici.



	E_p (V / Ag/Ag ⁺)
2-Im1,2	0,9294
1-Im1,5	0,551
3-Im1,5	0,6388
3-Im1,2	0,9787
1-Me-Ind	0,3709
3-Me-Ind	0,3878

Figure 83 : Mesure par voltampérométrie cyclique du potentiel de pic d'oxydation des différents groupes électrodonneurs étudiés dans le dichloroéthane (électrolyte support TBAP) sous atmosphère inerte sur une électrode de carbone vitreux, une électrode de référence Ag/Ag⁺ et une contre-électrode de platine avec une vitesse de balayage de 100 mV/s. Courbes d'oxydation de la 2-Im1,2, 1-Im1,5, 3-Im1,5, 3-Im1,2, 1-Me-Ind et 3-Me-Ind.

Plus la valeur du potentiel de pic est faible, plus la molécule s'oxyde facilement et donc donne plus facilement ses électrons. Les valeurs minimales sont atteintes pour les deux isomères d'indolizine, ce qui est cohérent avec les observations spectroscopiques précédemment observées. En particulier, l'isomère le plus intéressant est celui fonctionnalisé avec un groupe électroaccepteur en α de l'atome d'azote. D'après ces valeurs, les isomères d'imidazo[1,2-*a*]pyridine sont les deux isomères d'imidazopyridine les moins électrodonneurs. Ces résultats sont cohérents avec les bandes d'absorption et d'émission larges observées pour les chromophores incluant ce motif. L'isomère le plus intéressant est la 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine avec une valeur de potentiel de pic de 0,551 V. Encore une fois, cette observation est en adéquation avec les résultats spectroscopiques obtenus.

IV. Conclusion préliminaire

Cette première étude a permis de définir quel isomère d'imidazopyridine était le meilleur groupement électrodonneur. Les fluorophores obtenus à partir de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine ont des propriétés spectroscopiques très décalées dans le rouge pour des systèmes π -conjugués de cette taille. L'influence du groupe substituant la partie imidazole de la molécule a aussi été étudiée. Enrichir en électrons le motif imidazopyridine via la modification du substituant a peu d'influence sur les propriétés spectroscopiques du fluorophore final. Le gain n'est pas assez important au vu de la complexité de synthèse nécessaire pour faire varier le substituant sur l'isomère d'imidazopyridine le plus intéressant.

Les chromophores à base d'indolizine, meilleur groupe électrodonneur parmi tous ceux étudiés précédemment, montre un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques encore plus élevés. Ces derniers sont cependant beaucoup moins émissifs que ceux synthétisés à partir des imidazopyridines. De plus, l'indolizine a été déjà largement étudiée et incorporée au sein de nombreuses structures de fluorophores (dipôles, cyanines, squaraines...) émettant dans le proche infrarouge.

V. Fluorescence à l'état solide

Certains des dipôles synthétisés ont montré des propriétés de fluorescence à l'état solide et par AIE. Cette partie montre l'étude de ces propriétés spectroscopiques ainsi que l'encapsulation de certains composés en nanoparticules en vue d'application en imagerie biologique.

V.1. Fluorescence à l'état solide et études d'AIE

V.1.1. Étude de la 3-Mesityle-Im1,5-TCF

Le groupe mésityle utilisé dans la synthèse des dipôles peut servir d'une part, en solution, à limiter les rotations au sein de la molécule et d'autre part à induire un espacement entre les molécules à l'état solide. Cet espacement permet d'induire de la fluorescence à l'état solide en évitant la désexcitation des molécules via interaction entre elles. Le spectre d'émission de la molécule **3-Mesityle-Im1,5-TCF** à l'état solide est présenté Figure 84. Cette molécule montre une fluorescence intéressante avec un maximum d'émission à 687 nm en excitant à 600 nm, ce qui en fait un bon candidat pour l'ADP.

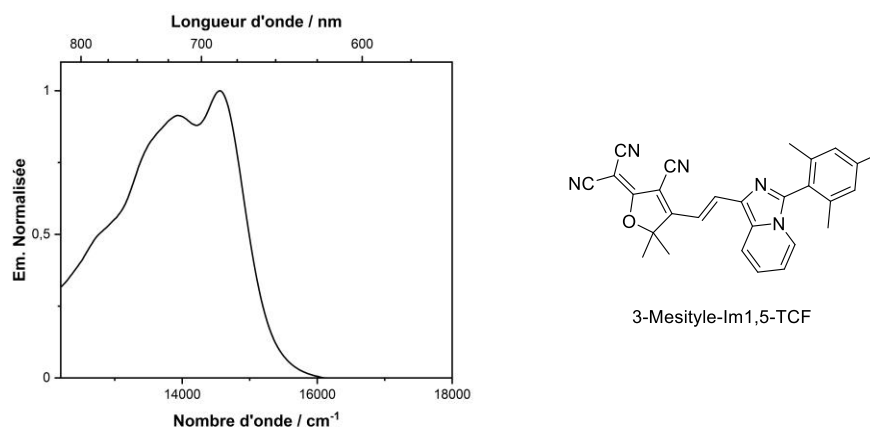


Figure 84 : Spectre d'émission de fluorescence à l'état solide de la molécule **3-Mesityle-Im1,5-TCF** ($\lambda_{exc} = 600$ nm).

Le rendement quantique, mesuré en sphère d'intégration, s'élève à 4 %.

Les propriétés d'AIE de cette molécule ont aussi été étudiées par précipitation dans l'eau de nanoagrégats. Cette méthode consiste à dissoudre la molécule à étudier dans un solvant miscible à l'eau, dans lequel elle est soluble et d'injecter une quantité définie de cette solution dans l'eau, solvant dans lequel la molécule est insoluble afin d'obtenir des nanoagrégats. La proportion entre solvant et non solvant est modifiée afin d'obtenir le rapport optimal pour lequel la solution colloïdale de nanoagrégats est stable et le maximum d'émission atteint. Cette étude de la molécule **3-Mesityle-Im1,5-TCF** est présentée Figure 85. Le maximum d'émission de ces nanoagrégats est de 611 nm. Dans ces conditions, un décalage hypsochrome de l'émission est observé comparé au maximum d'émission obtenu à l'état solide.

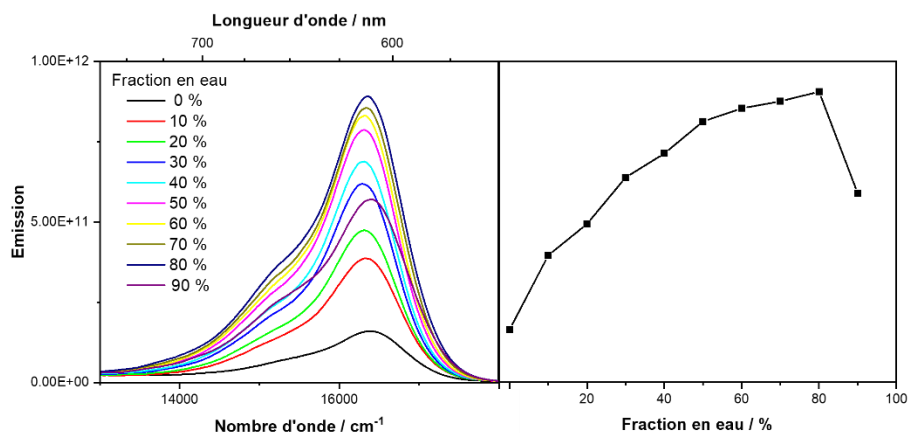


Figure 85 : Spectres d'émission du composé **3-Mesityl-im1,5-TCF** à $C = 2.10^{-6}$ M dans un mélange acétone/eau avec différentes fractions massiques en eau en excitant à 520 nm (gauche). Courbe du maximum d'émission en fonction de la fraction d'eau (droite).

V.1.2. Étude des molécules à base de l'imidazo[1,2-a]pyridine

D'autres composés précédemment étudiés en solution montrent une émission à l'état solide, en particulier les dipôles avec l'isomère imidazo[1,2-a]pyridine comme groupe électrodonneur. Les spectres d'émission de fluorescence en solide des composés **2-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,2-TCF**, et **3-Im1,2-DCI** sont présentés Figure 86.

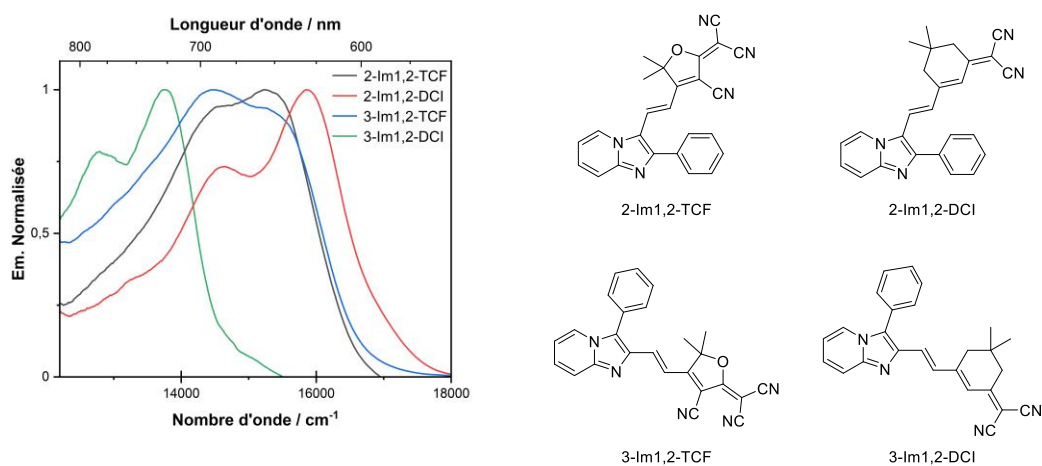


Figure 86 : Spectres d'émission de fluorescence à l'état solide des composés **2-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,2-TCF**, et **3-Im1,2-DCI**.

Les spectres obtenus ne sont pas complets car la correction du fluorimètre ne permet pas d'enregistrer un spectre correct au-delà de 820 nm pour des composés émettant peu.

Les maximums d'émission ainsi que les rendements quantiques sont donnés Tableau 9.

Tableau 9 : Longueur d'onde d'émission maximale et rendement quantique à l'état solide des fluorophores **2-Im1,2-TCF**, **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,2-TCF**, et **3-Im1,2-DCI**.

	λ_{em} (nm)	ϕ_f (%)
2-Im1,2-TCF	631	12
2-Im1,2-DCI	657	2,7
3-Im1,2-TCF	727	14
3-Im1,2-DCI	691	13

La molécule présentant une émission la plus décalée dans le rouge, 727 nm, à l'état solide est la molécule **3-Im1,2-TCF**. Ce colorant est aussi celui impliquant l'isomère d'imidazo[1,2-*a*]pyridine dont la synthèse n'est pas triviale. Les molécules **2-Im1,2-TCF** et **2-Im1,2-DCI** ont un maximum d'émission à 631 nm et 657 nm, respectivement. Les rendements quantiques à l'état solide de ces molécules sont de l'ordre de 10 % sauf pour la molécule **2-Im1,2-DCI** où cette valeur descend à 2,7 %. Cette différence peut s'expliquer par le phénomène d'isomérisation existant pour cette molécule dont le mécanisme a déjà été étudié dans la partie I de ce chapitre.

Pour toutes ces molécules, les propriétés d'AIE ont été étudiées.

Les résultats de la molécule **2-Im1,2-TCF** ne sont pas probants car un phénomène de réprécipitation du solide est observé dans la solution d'acétone mère utilisée lors de l'expérience (Figure 87). Le maximum d'émission est de 668 nm.

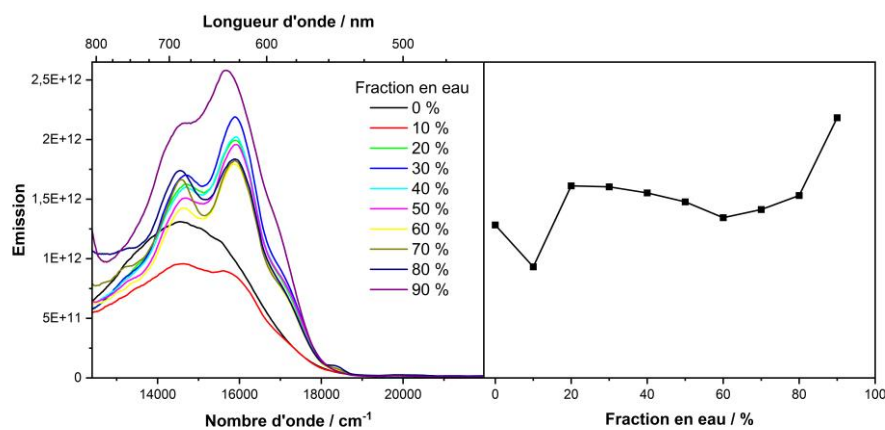


Figure 87 : Spectres d'émission du composé **2-Im1,2-TCF** à $C = 6.10^{-6}$ M dans un mélange acétone/eau avec différentes fractions massiques en eau en excitant à 450 nm (gauche). Courbe du maximum d'émission en fonction de la fraction d'eau (droite).

La **2-Im1,2-DCI** montre une augmentation de la fluorescence jusqu'à 80 % en fraction massique d'eau puis une décroissance de la fluorescence. Son maximum d'émission est de 636 nm (Figure 88).

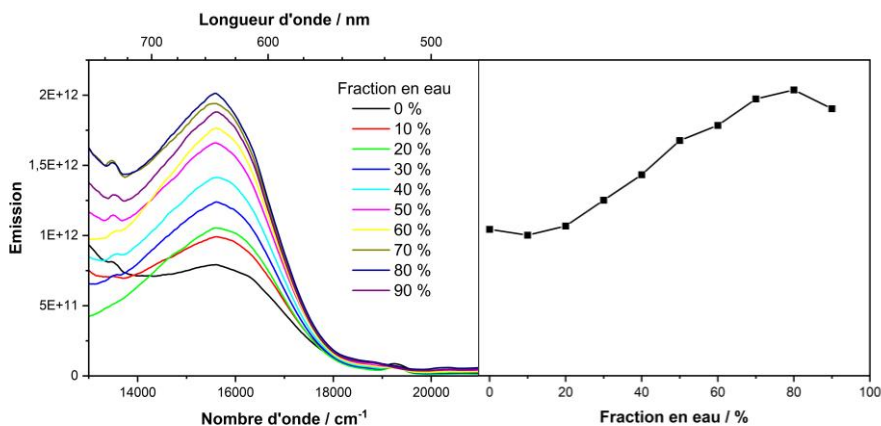


Figure 88 : Spectres d'émission du composé **2-Im1,2-DCI** à $C = 3.10^{-6}$ M dans un mélange acétone/eau avec différentes fractions massiques en eau en excitant à 480 nm (gauche). Courbe du maximum d'émission en fonction de la fraction d'eau (droite).

La fluorescence à 611 nm de la **3-Im1,2-TCF** augmente jusqu'à atteindre son maximum pour une fraction massique en eau de 80 % (Figure 89). Pour cette valeur, une nouvelle bande d'émission à 715 nm apparaît. Cette bande est caractéristique d'un processus de cristallisation au sein de la solution.

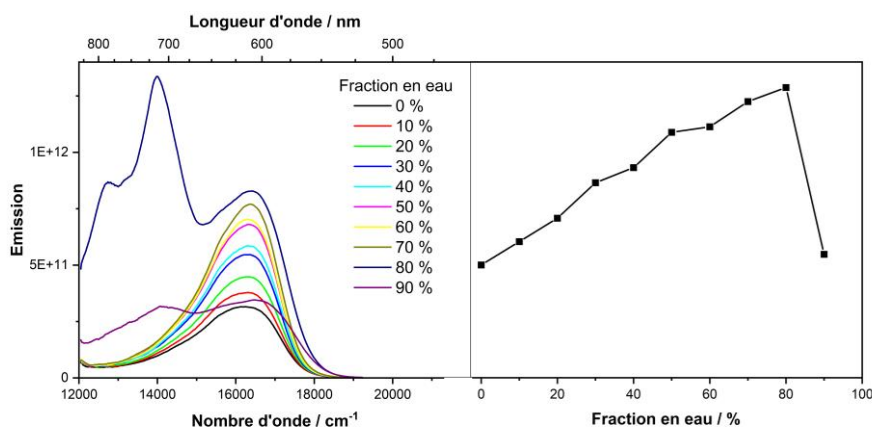


Figure 89 : Spectres d'émission du composé **3-Im1,2-TCF** à $C = 6.10^{-5}$ M dans un mélange acétone/eau avec différentes fractions massiques en eau en excitant à 500 nm (gauche). Courbe du maximum d'émission en fonction de la fraction d'eau (droite).

La molécule **3-Im1,2-DCI** montre un comportement différent d'AIE (Figure 90). Une décroissance de la fluorescence à 626 nm est d'abord observée jusqu'à une valeur de fraction massique en eau de 70 %. À partir de cette fraction massique, une augmentation de la fluorescence est observée, signe de la présence du phénomène d'AIE.

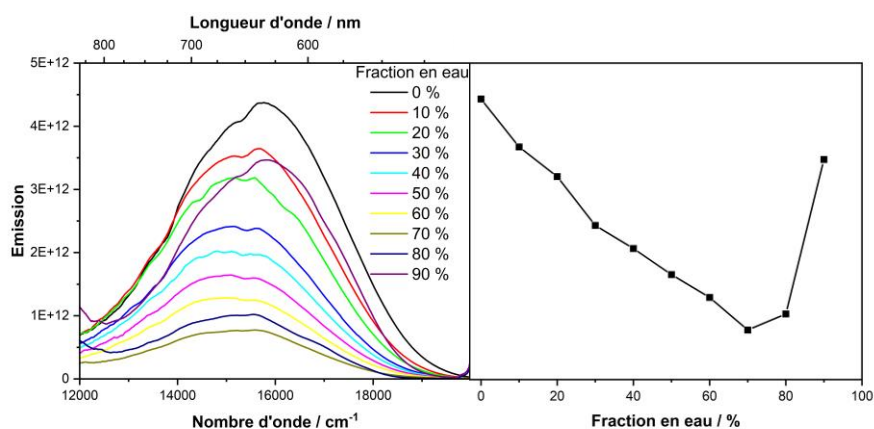


Figure 90 : Spectres d'émission du composé **3-Im1,2-DCI** à $C = 10 \cdot 10^{-6}$ M dans un mélange acétone/eau avec différentes fractions massiques en eau en excitant à 430 nm (gauche). Courbe du maximum d'émission en fonction de la fraction d'eau (droite).

V.2. Étude des nanoparticules

V.2.1. Préparation de nanoagrégats de Pluronic 127

Trois molécules ont été choisies pour faire de la synthèse de nanoparticules aux vues de leurs propriétés spectroscopiques, les molécules **2-Im1,2-DCI**, **3-Im1,2-DCI** et **1-Im1,5-TCF**.

Les nanoparticules à base des molécules **2-Im1,2-DCI** et **3-Im1,2-DCI** ont été synthétisées via une méthode permettant d'obtenir le fluorophore sous forme d'agrégats au sein de la micelle. Le polymère, Pluronic F127, est dissous dans de l'eau à une concentration de $1 \cdot 10^{-3}$ M puis, en une fois, une solution à $2 \cdot 10^{-4}$ M de colorant dans l'acétone est ajoutée dans un rapport 1/19 acétone/eau. Deux fois la quantité en eau est ensuite ajoutée afin d'arrêter la croissance des nanoparticules. Une étude de stabilité de la nanoparticule dans l'eau ainsi que dans une solution à 9 g/L de NaCl, milieu biologique, a été effectuée en mesurant pendant 15 jours la taille de la nanoparticule par DLS. Ces résultats ainsi que les propriétés spectroscopiques des nanoparticules sont présentés Figure 91.

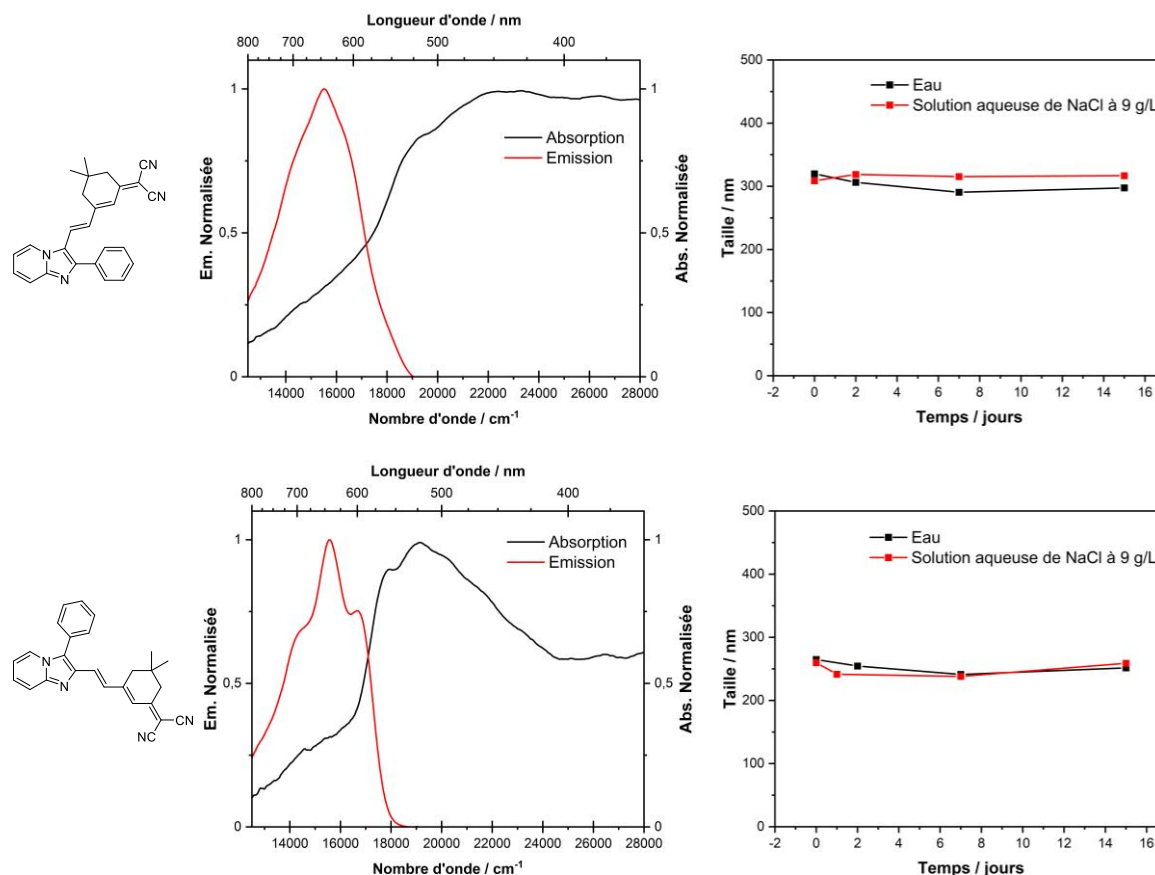


Figure 91 : Spectres d'absorption et d'émission des nanoparticules solides de la **2-Im1,2-DCI** (haut gauche) et de la **3-Im1,2-DCI** (bas gauche). Courbe de la taille de la nanoparticule de la **2-Im1,2-DCI** (haut droite) et de la **3-Im1,2-DCI** (bas droite) au cours du temps.

Les maximums d'émission pour les nanoparticules de **2-Im1,2-DCI** et **3-Im1,2-DCI** sont 645 nm et 643 nm, respectivement. La nanoparticule à base du fluorophore **3-Im1,2-DCI**, dont l'émission montre un épaulement dans les basses longueurs d'onde ainsi que dans les hautes longueurs d'onde, semble montrer une cristallisation du fluorophore au sein de la nanoparticule.

D'après les courbes de stabilité, la taille des nanoparticules reste constante au cours du temps. Cette caractéristique est essentielle pour effectuer des expériences d'imagerie qui durent dans le temps afin d'obtenir un signal stable et reproductible.

V.2.2. Préparation de nanoparticules encapsulées par des micelles de silice

La molécule **1-Im1,5-TCF** a été sélectionnée pour ses propriétés spectroscopiques très décalées dans le rouge en solution. Une autre méthode, éprouvée, d'encapsulation du fluorophore a donc été mise en œuvre afin d'obtenir une micelle possédant un cœur contenant le fluorophore dans un milieu organique et ainsi conserver les propriétés optiques en solution de ce dernier.^[192]

Pour cela, le fluorophore ainsi que le Pluronic F127 ont tout d'abord été dissous dans le dichlorométhane en veillant à avoir une fraction massique comprise entre 0,05 et 0,30 % de colorant comparée au polymère. Après évaporation du solvant, les micelles ont été reprises dans une solution

d'acide chlorhydrique aqueuse. Afin de faire croître une couche de silice au sein de la micelle et ainsi de stabiliser cette dernière, de l'orthosilicate de tétraéthyle (TEOS) est ajouté à la solution. Enfin, du diéthoxydiméthylsilane est ajouté afin de stopper la croissance du réseau de silice. Afin d'éliminer les traces de fluorophores non encapsulés et l'acide chlorhydrique, une dialyse des nanoparticules stabilisées est effectuée dans l'eau. Ainsi stabilisées, ces nanoparticules peuvent être diluées ou concentrées sans altération de leur taille.

Une étude de stabilité de la nanoparticule dans l'eau ainsi que dans une solution à 9 g/L de NaCl, milieu biologique, a été effectuée en mesurant pendant 15 jours la taille de la nanoparticule par DLS. Ces résultats ainsi que les propriétés spectroscopiques des micelles sont présentés Figure 92.

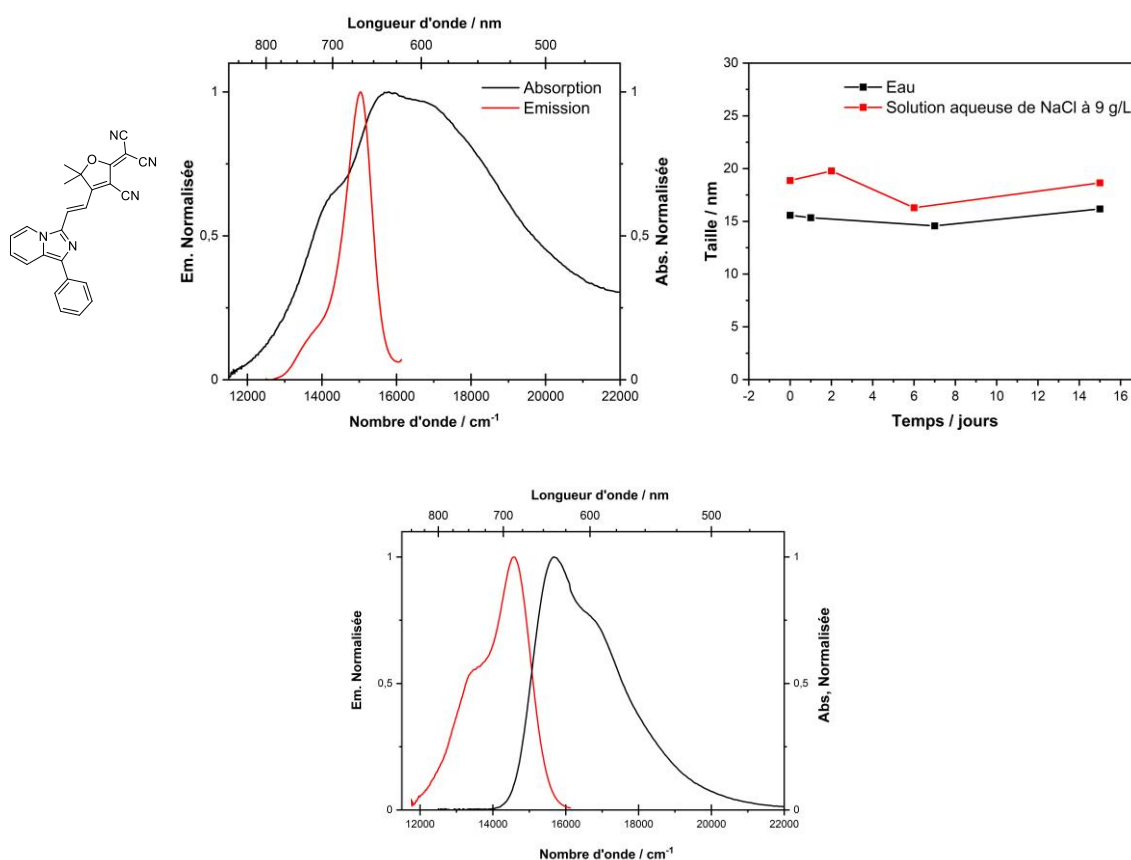


Figure 92 : Spectres d'absorption et d'émission des nanoparticules de **1-Im1,5-TCF** (haut gauche). Courbe de la taille de la nanoparticule de **1-Im1,5-TCF** (haut droite). Spectres d'absorption et d'émission de la **1-Im1,5-TCF** dans le dichlorométhane (bas).

D'après le spectre d'absorption de la nanoparticule présentant un épaulement dans les hautes valeurs de longueur d'onde, de l'agrégation est observée au sein de la micelle. Un léger déplacement hypsochrome ainsi qu'un affinement de l'émission comparé à l'émission de la **1-Im1,5-TCF** dans le dichlorométhane sont observés.

La taille des nanoparticules reste stable au cours du temps.

V.3. Application à l'imagerie médicale

Les expériences d'imagerie présentées ci-dessous ont été réalisées par le groupe de Magali Gary-Bobo à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (Montpellier).

Les nanoparticules conditionnées en solution aqueuse à 9 g/L en chlorure de sodium (milieu physiologique) ont ensuite été injectées dans des embryons de poisson zèbre dans le but d'imager le système sanguin de ces poissons. Pour chaque expérience, la détection des images a été faite par microscopie confocale LSM880 dans des embryons vivants 72 heures après la fécondation, injectés par voie intraveineuse avec 30 nL de solution de nanoparticules. Le volume à injecter dans les embryons est normalement de 10 nL de solution de colorants, volume calculé par rapport à la physiologie de l'animal. Les échantillons à partir des fluorophores **2-Im1,2-DCI** et **3-Im1,2-DCI** ne pouvant être concentrés, ce volume a été augmenté afin d'obtenir une concentration assez importante en fluorophore pour imager le système sanguin du poisson. Les images sont enregistrées une heure après injection à l'aide du microscope confocal LSM880.

L'avantage du microscope confocal est la possibilité de choisir la longueur d'onde d'émission dans une large gamme après excitation de l'échantillon. L'expérience a été réalisée sur 4 embryons par fluorophore et comparée à une image de contrôle de poisson non injecté afin d'éliminer l'effet de l'auto-fluorescence.

Les images du système sanguin d'embryons de poisson zèbre en utilisant les nanoparticules à base du fluorophore **2-Im1,2-DCI** sont présentées Figure 93.

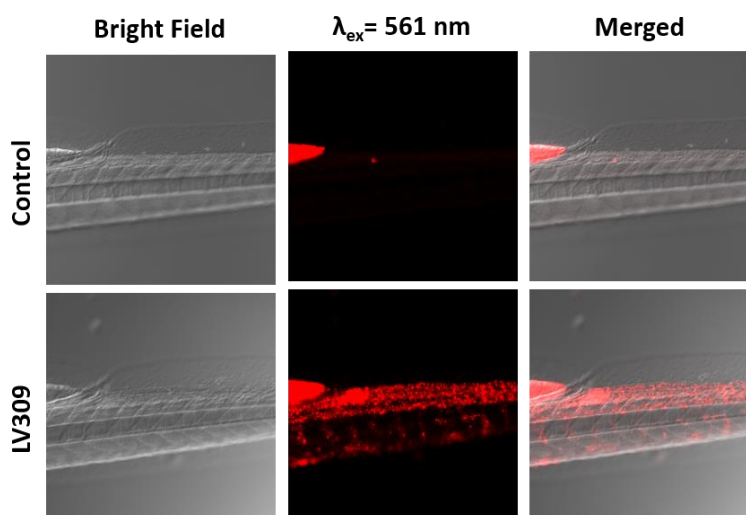


Figure 93 : Images du poisson zèbre injecté avec 30 nL de la solution de nanoparticules à base de la **2-Im1,2-DCI** avec un jeu de détecteurs 561 nm / 609 nm.

Ces images ont été obtenues en excitant les nanoparticules à une longueur d'onde de 561 nm et le signal récupéré est enregistré à une longueur d'onde de 609 nm. Les nanoparticules sont réparties au sein du système sanguin et permettent clairement de l'imager. Les nanoparticules ont aussi été excitées à une longueur d'onde de 514 nm. À cette longueur d'onde, aucun signal n'a pu être détecté.

Les images du système sanguin d'embryons de poisson zèbre en utilisant les nanoparticules à base du fluorophore **3-Im1,2-DCI** sont présentées Figure 94.

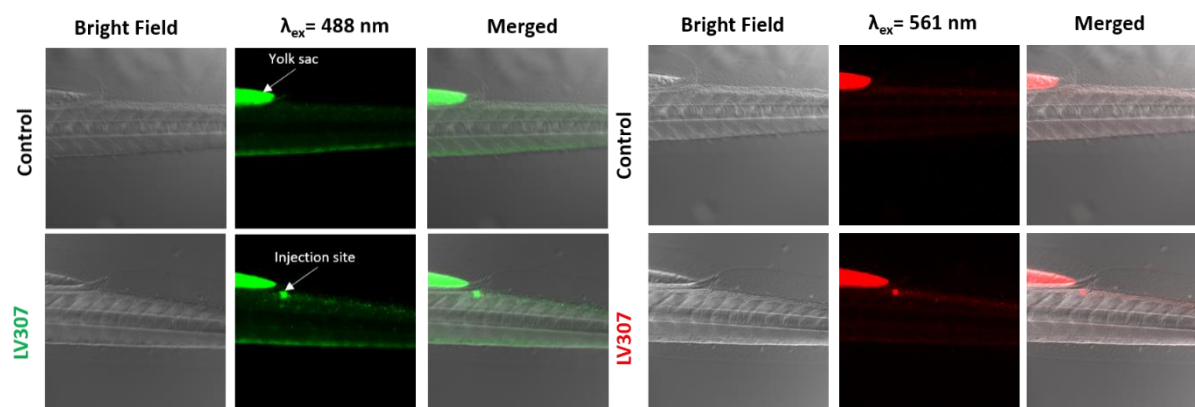


Figure 94 : Images du poisson zèbre injecté avec 30 nL de la solution de nanoparticules à base de la **3-Im1,2-DCI** avec un jeu de détecteurs 488 nm / 582 nm (gauche) ou 561 nm / 609 nm (droite).

Deux séries d'images ont été obtenues en changeant le jeu de longueur d'onde d'excitation/d'émission utilisé, soit 488 nm / 582 nm, soit 561 nm / 609 nm. Dans les deux cas, le système sanguin d'embryon de poisson zèbre n'est pas bien imagé avec ces nanoparticules. Le système sanguin est à peine détectable avec une excitation des nanoparticules à 488 nm. L'auto-fluorescence est très présente mais de petits points fluorescents dans le vert circulent dans le système sanguin.

D'après l'image obtenue, il semble que les nanoparticules s'accumulent à l'emplacement de l'injection. En effet, à cet endroit un amas fluorescent est observé avec les deux jeux de détection. La molécule **3-Im1,2-DCI**, en plus d'être compliquée à synthétiser, ne permet pas, sous forme de nanoparticules, d'obtenir de belles images du système sanguin.

Enfin, les images à partir des nanoparticules de la **1-Im1,5-DCI**, fluorophore ayant les propriétés spectroscopiques les plus décalées dans le rouge sont présentées Figure 95.

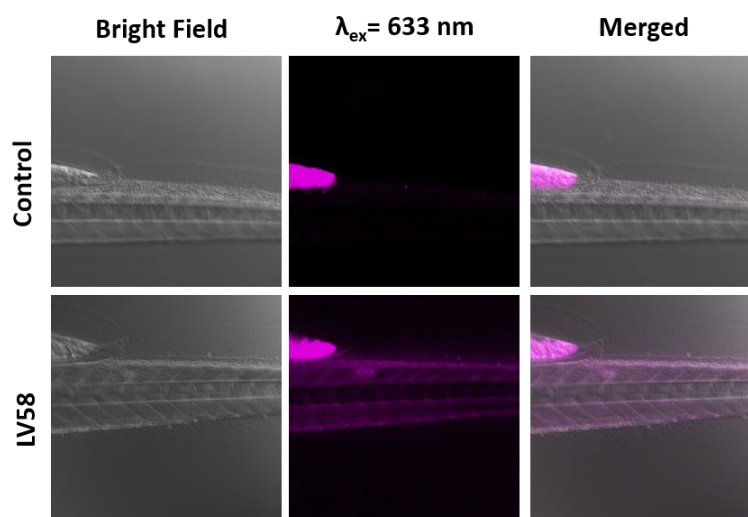


Figure 95 : Images du poisson zèbre injecté avec 30 nL de la solution de nanoparticules à base de la **1-Im1,5-DCI** avec un jeu de détecteurs 561 nm / 609 nm.

Ces nanoparticules ont été excitées à 561 nm et 633 nm. À 561 nm, aucune image n'a pu être obtenue. Les images, avec une longueur d'onde d'excitation à 633 nm, montrent le système sanguin sans discontinuité à des longueurs d'ondes où l'auto-fluorescence du milieu biologique ne vient pas interférer avec le signal de fluorescence des nanoparticules. Ce fluorophore est d'autant plus intéressant que les longueurs d'onde mises en jeu pour obtenir ces images sont situées dans le pied de bande de l'absorption et de l'émission des nanoparticules. Les conditions ne sont donc pas optimales alors que l'image obtenue est de qualité. Ces nanoparticules pourraient facilement être utilisées en imagerie grâce à l'ADP en excitant à 1100 nm et en récupérant un signal vers les 700 nm.

Aucune étude de cytotoxicité n'a été faite sur les différentes solutions de nanoparticules. Néanmoins, 3 jours après injection, les poissons sont en bonne santé.

Extension chapitre II : Allongement
du système π -conjugué au sein des
structures dipolaires

I. Stratégie de synthèse des dipôles avec un pont π -allongé

Les études spectroscopiques des dipôles présentés au Chapitre II ont montré des résultats prometteurs. En particulier, l'utilisation de l'isomère 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine et de l'indolizine comme groupe électrodonneur permettent un fort décalage bathochrome des absorptions et des émissions obtenues pour des molécules ayant un système π -conjugué assez court. Ayant ainsi optimisé la combinaison électrodonneur/électroaccepteur, la stratégie permettant d'augmenter encore plus le déplacement bathochrome est d'allonger le pont π -conjugué du système. L'utilisation de plusieurs ponts a donc été envisagée.

I.1. Molécules cibles

Pour cette stratégie, deux motifs ont d'abord été sélectionnés pour leur aspect économique et leur disponibilité : le benzène et le thiophène. Cette première étude avec ces groupements a permis de développer les conditions de synthèse des dipôles cibles. Une fois les conditions développées, deux autres ponts, demandant plus d'efforts synthétiques et ayant déjà prouvé leur efficacité au sein du groupe ont été sélectionnés, le fluorène et le dithiényrrole. Les dipôles cibles sont présentés Figure 96.

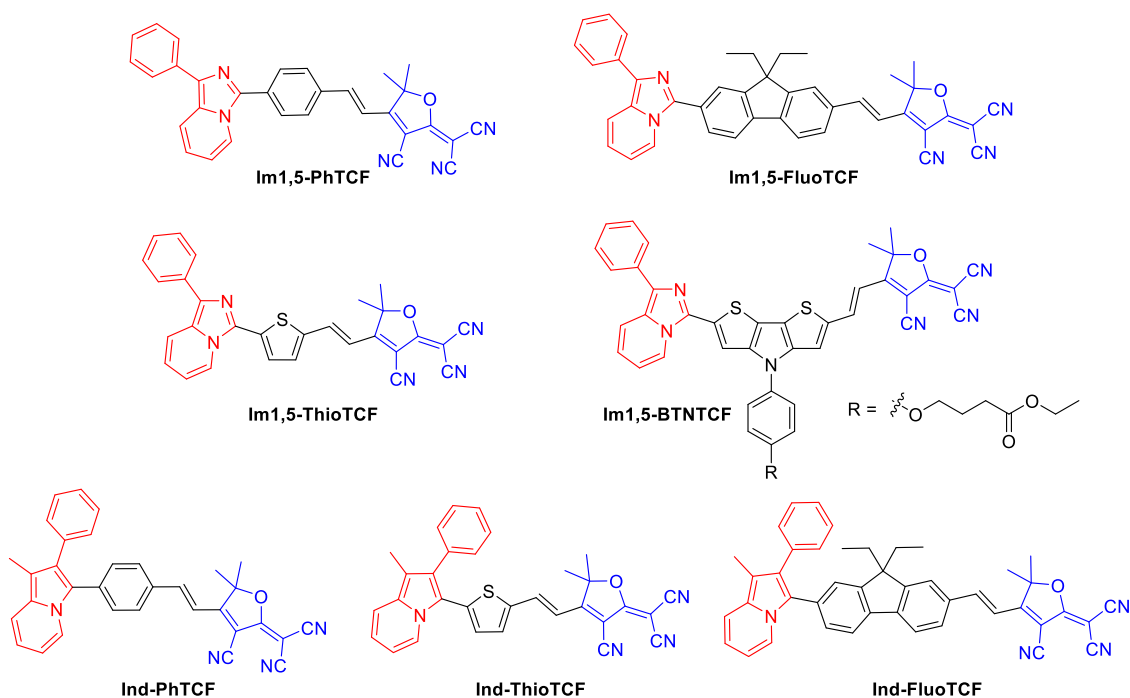


Figure 96: Dipôles cibles avec les différents ponts envisagés ayant comme groupe électrodonneur l'imidazo[1,5-*a*]pyridine ou l'indolizine et comme groupe électroaccepteur le TCF.

Le fluorène est un groupement connu pour entraîner une forte fluorescence au sein des chromophores^[239] et le dithiényrrole est utilisé en vue d'applications biologiques. En effet, ce motif présente un atome d'azote pouvant être fonctionnalisé avec une chaîne portant comme fonction

terminale un ester. Cet ester peut être ultérieurement utilisé pour des couplages peptidiques ou comme fonction d'ancrage pour la synthèse de nanoparticules.^[197]

Les synthèses de ces ponts ne seront pas décrites ici car elles ont déjà été décrites au sein du groupe.^[196,240]

Malgré le déplacement bathochrome moins décalé dans le rouge pour les dipôles à base du motif imidazo[1,2-*a*]pyridine présentés chapitre II, ces fluorophores présentent systématiquement de la fluorescence à l'état solide. L'extension du pont π -conjugué de ces fluorophores est donc aussi intéressante pour décaler l'émission à l'état solide dans le rouge. Les dipôles cibles à base d'imidazo[1,2-*a*]pyridine sont présentés Figure 97.

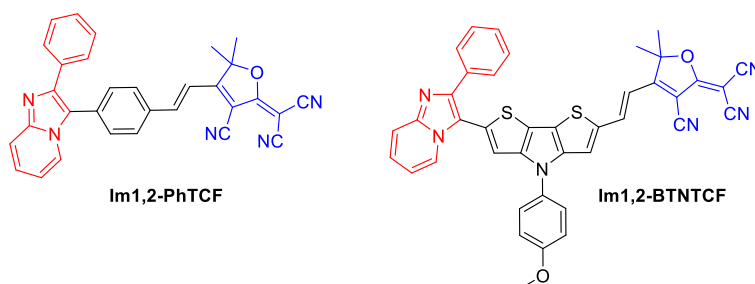


Figure 97: Dipôles cibles à base du motif imidazo[1,2-*a*]pyridine.

I.2. Aldéhydes

L'étape finale pour synthétiser ces molécules, est identique à celle décrite précédemment. Pour pouvoir réaliser cette réaction de Knoevenagel, il faut donc synthétiser les différents aldéhydes précurseurs pouvant réagir avec le méthyle exocyclique du **TCF**. Les quatre structures des aldéhydes cibles à base du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine, ainsi que leur précurseur sont décrites Figure 98.

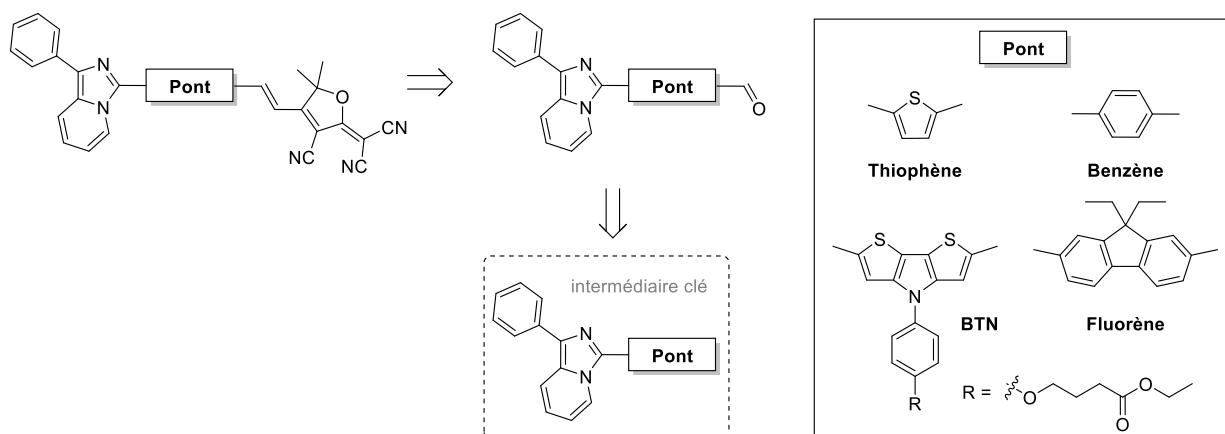


Figure 98: Structures des aldéhydes cibles précurseurs à base d'imidazo[1,5-*a*]pyridine.

Les aldéhydes à base du motif indolizine et imidazo[1,2-*a*]pyridine ainsi que leur précurseur sont présentés Figure 99.

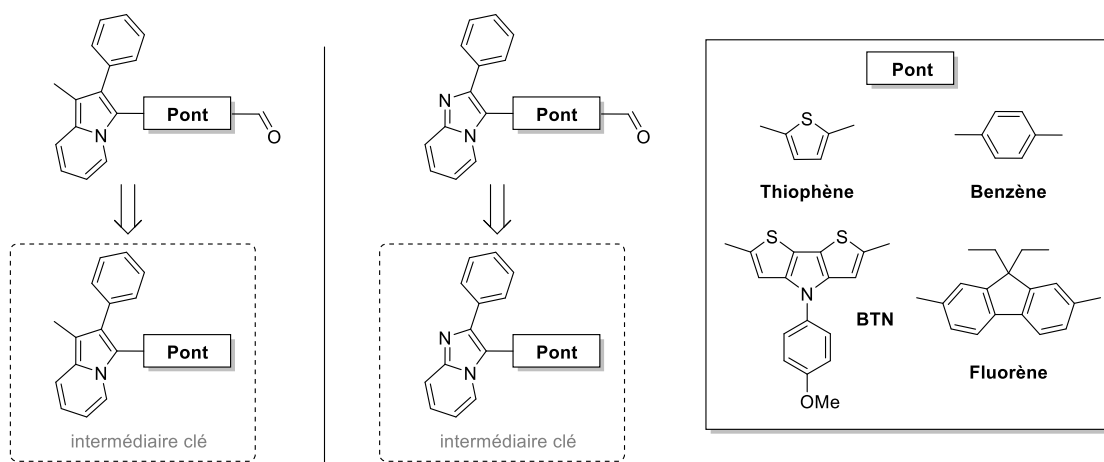


Figure 99 : Structures des aldéhydes cibles à base du motif indolizine et imidazo[1,2-*a*]pyridine.

1.2.1. Exploration pour la synthèse des aldéhydes précurseurs

Pour la synthèse des différents aldéhydes, plusieurs méthodes ont été envisagées et testées avec un des aldéhydes précurseurs, la molécule **Im1,5-Thio-Ald**, afin de déterminer quelle méthode permettrait, en un minimum d'étapes, d'obtenir le rendement de synthèse le plus élevé pour obtenir tous les aldéhydes cibles.

La première méthode envisagée, intuitive et modulable, est celle ressemblant le plus à la stratégie utilisée pour les précédents dipôles. Cette méthode consiste d'abord à obtenir l'imidazo[1,5-*a*]pyridine liée au thiophène sans aldéhyde, puis, d'ajouter la fonction cible via une réaction de Vilsmeier-Haack. Le précurseur **Im1,5-Thio** étant lui-même obtenu via une activation de la liaison C(3)-H entre l'imidazopyridine et le bromothiophène (Figure 100).

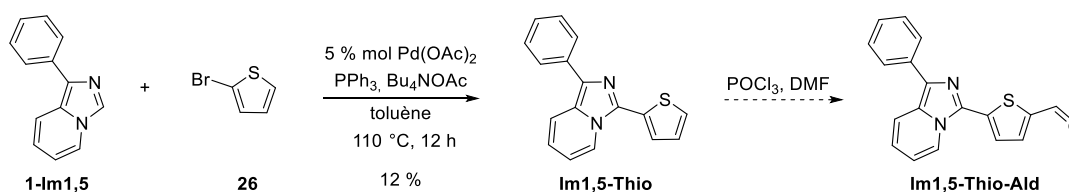


Figure 100: Voie de synthèse n°1 du 5-(1-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-2-thiophénecarboxaldéhyde.

D'après la littérature, cette activation C-H pallado-catalysé entre l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et le bromothiophène, se fait en présence de palladium diacétate et triphénylphosphine, en milieu basique dans le toluène sous atmosphère inerte. Cette réaction a un rendement élevé de 78 %.^[201] Dans notre cas, le rendement de cette synthèse s'élève à 12 %. Ce rendement étant faible d'autres voies de synthèses ont été testées avant de procéder à la réaction de Vilsmeier-Haack.

La deuxième voie de synthèse possible est celle s'inspirant de celle utilisée par Volpi & *al.* afin de synthétiser une série d'imidazo[1,5-*a*]pyridines possédant un groupe phényle en position 1 et en faisant varier la fonction en position 3. Le cycle imidazole est formé à partir de la 2-benzoylpyridine et d'un aldéhyde en présence d'acétate d'ammonium, qui apporte l'atome d'azote N(2). En se basant sur cette synthèse, la 2-benzoylpyridine et le 2-thiophénecarboxaldéhyde ont été utilisés comme réactifs

afin de synthétiser la molécule **Im1,5-Thio**. Comme pour la première voie de synthèse, une deuxième étape de formylation est nécessaire pour obtenir la fonction aldéhyde finale (Figure 101).^[149]

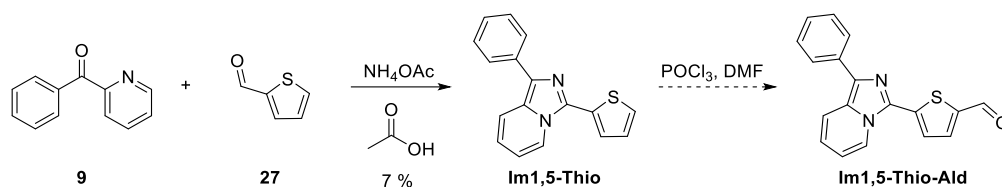


Figure 101: Méthode de synthèse n°2 de la molécule **Im1,5-Thio-Ald**.

Les rendements de la première étape de réaction varient de 28 % à 82 % dans la littérature, les meilleurs rendements étant obtenus avec des aldéhydes pauvres en électrons, ce qui n'est pas le cas de l'aldéhyde utilisé ici. Le rendement obtenu par cette méthode est de 7 %, valeur encore plus faible que pour la première voie de synthèse explorée. Sachant que pour obtenir l'aldéhyde d'intérêt, il manque une étape, cette synthèse n'est pas la méthode la plus efficace. En plus du rendement faible, cette voie de synthèse est peu divergente.

Enfin la dernière méthode de synthèse, à partir de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et le 5-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde, repose également sur une réaction impliquant l'activation directe de la liaison C(3)-H (Figure 102).^[241] Une fois une quantité importante de 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine synthétisée selon la méthode optimisée dans le chapitre II, cette méthode permet d'obtenir en une étape l'aldéhyde d'intérêt. De premier abord, cette méthode de synthèse, demandant une étape en moins que les autres voies de synthèse, semble la plus adaptée. Cette C-H activation est d'autant plus intéressante qu'elle est décrite dans la littérature avec les mêmes substrats de départ.^[241]

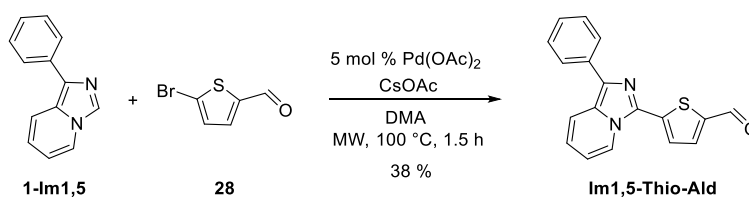


Figure 102: Méthode de synthèse n°3 de la molécule **Im1,5-Thio-Ald**.

Pour cette C-H activation pallado-catalysée, les réactifs réagissent en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium en milieu basique dans la diméthylacétamide (DMA). Cette réaction est réalisée sous atmosphère inerte au micro-ondes. Cette stratégie de synthèse, en plus de permettre d'obtenir « one pot » l'aldéhyde cible, montre un rendement de réaction correct de 38 %. Cette stratégie est d'autant plus intéressante qu'elle est assez divergente. En effet, pour obtenir les

différents aldéhydes à base de l'imidazopyridine, l'hétérocycle est un substrat commun à toutes les réactions.

Cette stratégie de synthèse est donc sélectionnée pour la synthèse des différents aldéhydes précurseurs. Néanmoins, les conditions de C-H activation doivent être adaptées en fonction des substrats halogénés et/ou des hétérocycles de départ.

1.2.2. Précurseurs aldéhydes

Les différents précurseurs nécessaires, le 4-bromobenzaldéhyde, le 7-bromo-9,9-diéthyl-9H-fluorène-2-carboxaldéhyde, ou encore le 6-bromo-4-(4-méthoxyphényl)-4H-dithiéo[3,2-*b'*:2',3'-*d*]pyrrole-2-carbaldéhyde, sont tous soit facilement accessibles commercialement, soit ont déjà été synthétisés au laboratoire. La méthode décrite précédemment est donc envisageable pour tous les aldéhydes précurseurs.

L'ensemble des précurseurs d'imidazo[1,5-*a*]pyridine, d'indolizine et de d'imidazo[1,2-*a*]pyridine nécessaires pour la troisième méthode de synthèse décrite sont présentés Figure 103.

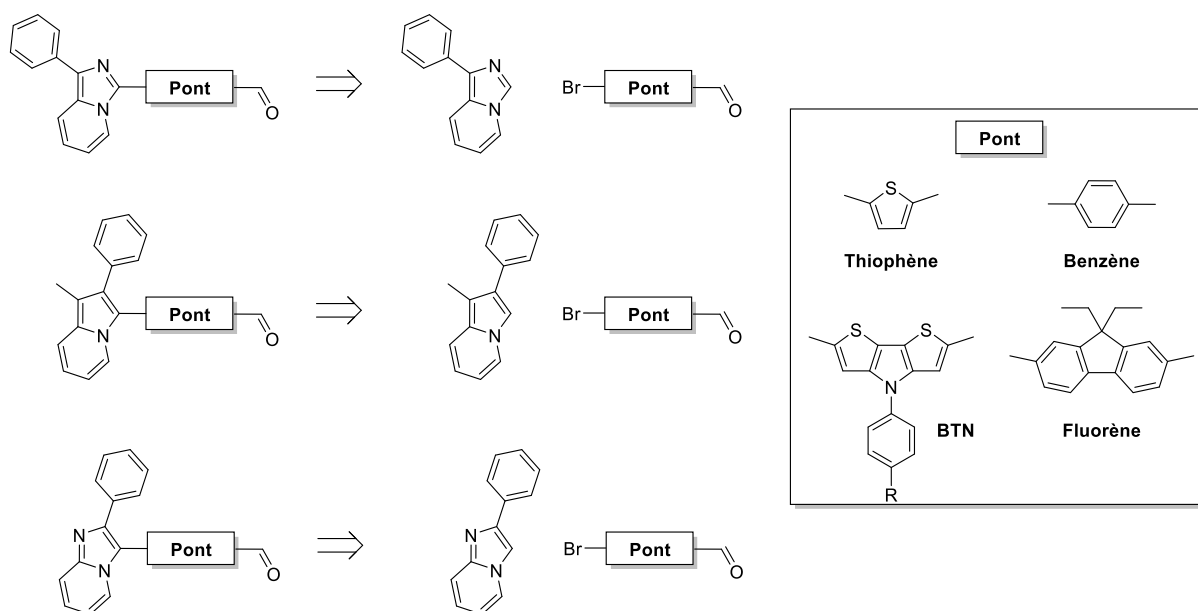


Figure 103 : Précurseurs nécessaires pour la synthèse des différents aldéhydes à base du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine, indolizine et imidazo[1,2-*a*]pyridine.

II. Synthèse

II.1. Synthèse des dipôles à base du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine

Les conditions réactionnelles des C-H activations basées sur le motif imidazo[1,5-*a*]pyridine sont résumées Figure 104.

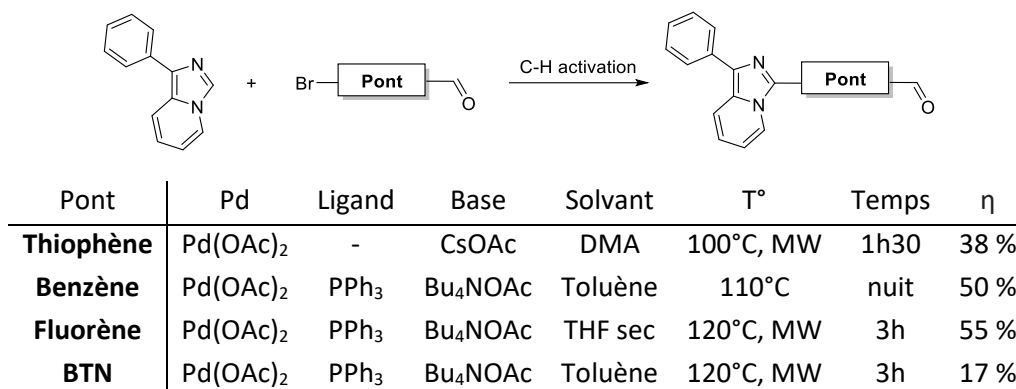


Figure 104: Résumé des conditions réactionnelles utilisées pour la C-H activation avec l'hétérocycle imidazo[1,5-*a*]pyridine.

Ayant à disposition au laboratoire le 4-iodobenzaldéhyde, ce dernier a été utilisé car plus réactif que le 4-bromobenzaldéhyde envisagé initialement. Les conditions réactionnelles de la C-H activation de la 1-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridine avec le 4-iodobenzaldéhyde ont été inspirées des conditions utilisées pour la première voie de synthèse de l'aldéhyde avec le pont thiophène. En effet, ces conditions ont été décrites pour la C-H activation de benzènes halogénés *para* substitués. Dans le cas du 4-bromobenzaldéhyde, la réaction est décrite avec un rendement de 51 %.^[201]

Le rendement obtenu dans ces conditions étant acceptable, 50 %, les mêmes conditions de synthèses sont utilisées pour la synthèse des autres aldéhydes précurseurs.

Avec le pont fluorène, la C-H activation a un rendement de 55 %. Cependant, lorsque le pont dithiényrrole est utilisé, le rendement de réaction chute à 17 %. Pour ce pont, les conditions réactionnelles mériteraient d'être optimisées.

Enfin, la synthèse des différents dipôles via une réaction de Knoevenagel avec le TCF en présence de pipéridine dans l'éthanol a été réalisée, afin d'obtenir le panel de dipôles cibles à base du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine (Figure 105).

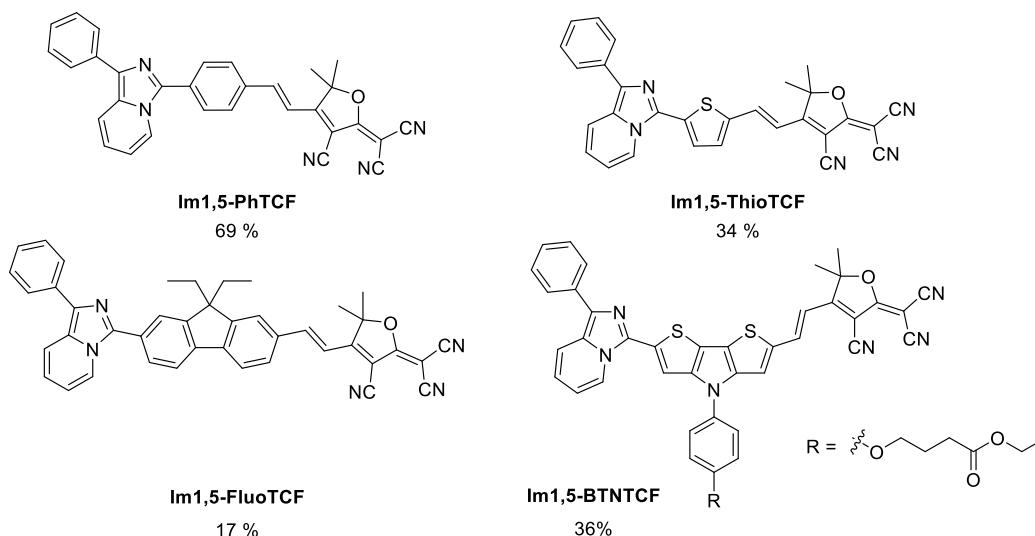


Figure 105: Structure des dipôles finaux à base du motif imidazo[1,5-a]pyridine et rendement de la réaction de Knoevenagel.

Des rendements de l'ordre de 30 % sont obtenus. Ces valeurs sont sûrement dues à la faible stabilité de l'aldéhyde obtenu.

Le seul composé pour lequel nous avons pu obtenir des cristaux permettant une analyse par diffraction des rayons X est le dipôle **Im1,5-FluoTCF**. La structure cristalline est présentée Figure 106.

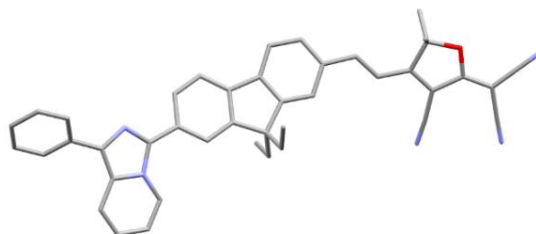


Figure 106: Structure cristalline de la molécule **Im1,5-FluoTCF**.

La maille triclinique de la molécule **Im1,5-FluoTCF** contient deux molécules. La molécule est quasi plane malgré de légères torsions au sein de la molécule. L'angle entre le plan du fluorène et de la double liaison, est de $24,4^\circ$ et celui entre le fluorène et le donneur est de $17,9^\circ$. Enfin celui entre l'imidazopyridine et son substituant phényle est de $43,5^\circ$. La conformation de la molécule est *trans* avec une BLA au sein de la double liaison de $0,091 \text{ \AA}$.

II.2. Synthèse des dipôles à base du motif indolizine

Pour l'indolizine, aucune conditions réactionnelles avec un benzène halogéné ne sont répertoriées. Les conditions utilisées pour le couplage entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine avec le bromobenzène ont donc été prises comme référence avant d'être optimisées au cas par cas en fonction des réactifs.^[214] Les conditions réactionnelles utilisées pour la C-H activation à partir de l'indolizine sont résumées Figure 107.

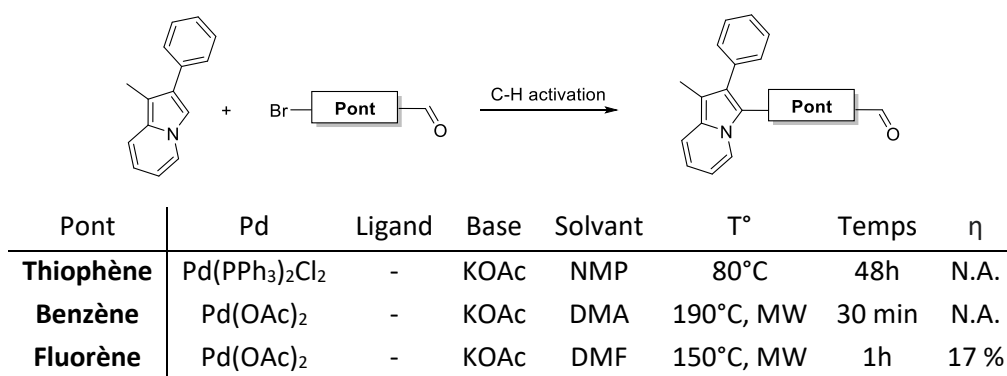


Figure 107: Résumé des conditions réactionnelles utilisées pour la C-H activation avec l'hétérocycle indolizine.

Le rendement de la réaction avec le benzaldéhyde est assez faible. Les produits de trois réactions avec les mêmes substrats et les mêmes conditions réactionnelles ont dû être rassemblés afin d'avoir assez de produit à purifier sur colonne. Le rendement n'a donc pas été déterminé.

La C-H activation entre l'indolizine et le 4-bromothiophénecarbaldéhyde est décrite dans la littérature avec un rendement de 49 %.^[242] Cette réaction utilise le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II) comme catalyseur, en présence d'acétate de potassium dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone. Aucune purification n'a été effectuée sur cet intermédiaire réactionnel car il est décrit comme instable par le groupe de Delcamp.^[242]

Pour le pont fluorène, les conditions réactionnelles sont très similaires à celles utilisées pour le pont phényle. Le rendement de cette réaction, 17 %, est assez faible comme pour les autres C-H activation à partir du motif indolizine.

Les conditions classiques de synthèse de dipôles sont ensuite utilisées pour obtenir les produits finaux (Figure 108).

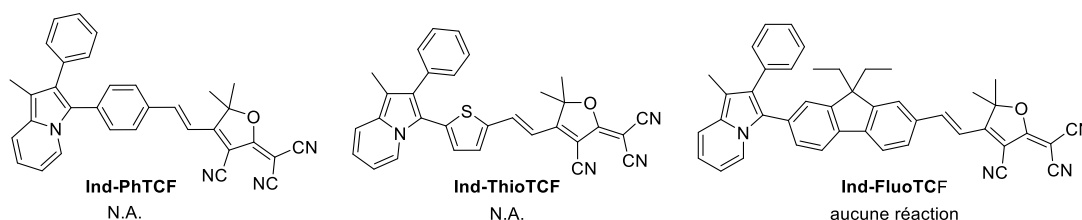


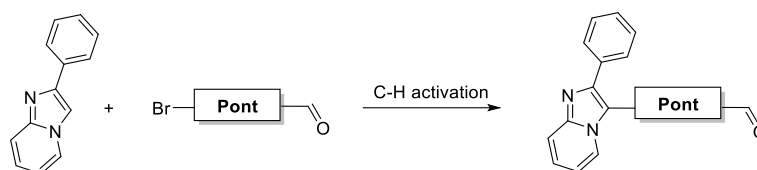
Figure 108: Structure des dipôles finaux à base du motif indolizine et rendement de la réaction de Knoevenagel.

Le rendement de la synthèse du dipôle **Ind-ThioTCF** n'a pas pu être calculé car l'intermédiaire aldéhyde n'a pas été purifié. Le dipôle **Ind-FluoTCF** n'a pas été obtenu. Tout comme l'indolizine couplé

au thiophène, décrit comme instable, cet aldéhyde peut être trop instable pour réagir ensuite via une réaction de Knoevenagel. Cette hypothèse est contradictoire avec le fait que ce précurseur a été isolé et que sa caractérisation a pu être faite. Ayant obtenu une très petite quantité de cet aldéhyde, peu de tests ont pu être réalisés pour optimiser les conditions de synthèse de cette molécule.

II.3. Synthèse des dipôles à base du motif imidazo[1,2-*a*]pyridine

Enfin les derniers aldéhydes synthétisés sont ceux à base de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine dans les mêmes conditions de synthèse que pour l'indolizine (Figure 109).



Pont	Pd	Ligand	Base	Solvant	T°	Temps	η
Benzène	Pd(OAc) ₂	-	KOAc	DMA	190°C, MW	30 min	88 %
BTN	Pd(OAc) ₂	-	KOAc	DMA	190°C, MW	30 min	77 %

Figure 109: Résumé des conditions réactionnelles utilisées pour la C-H activation avec l'hétérocycle imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Les aldéhydes sont obtenus avec de bons rendements de synthèse de 77 % et 88 %.

Néanmoins, aucun de ces deux aldéhydes n'a réagi avec le **TCF** dans les conditions classiques de synthèse des dipôles. Au vu de la faible quantité d'aldéhyde obtenu, peu d'essais ont pu être réalisés. Il semble clairement que ce motif a une réactivité bien différente de celle de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et de l'indolizine.

III. Etude spectroscopique préliminaire

Une étude préliminaire des propriétés spectroscopiques des différentes molécules dans le diméthylsulfoxyde ou le chloroforme, afin de voir le potentiel de ces molécules, a été faite.

Pour la plupart des composés obtenus, qui ont demandé beaucoup d'effort synthétique, la quantité de produit a juste permis de mesurer les spectres d'absorption et d'émission. Cette première étude est suffisante pour déterminer quel fluorophore a les propriétés spectroscopiques les plus intéressantes, c'est-à-dire, les plus décalées dans le rouge.

III.1. Dipôles à base de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine

III.1.1. Aldéhydes

Les spectres d'absorption et d'émission des différents aldéhydes synthésisés à partir du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine sont présentés Figure 110.

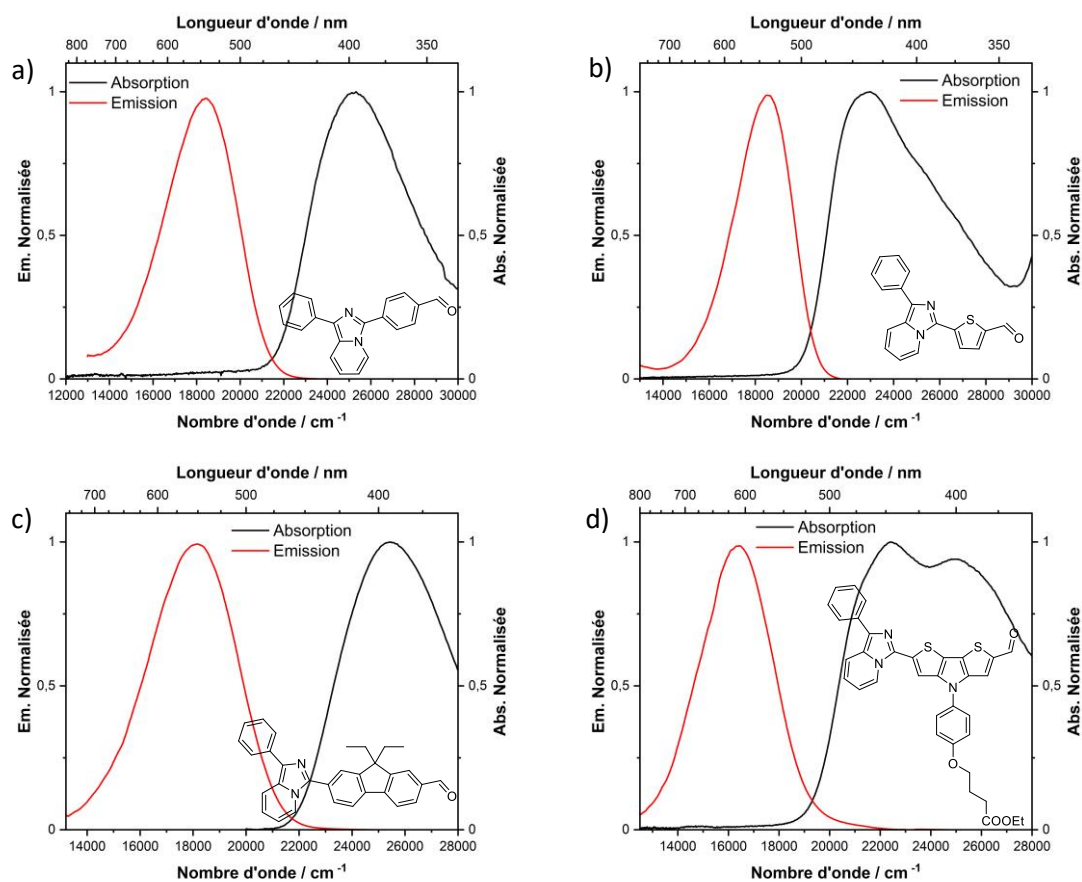


Figure 110: Courbes d'absorption et d'émission des molécules a) **Im1,5-Ph-Ald** dans le chloroforme, b) **Im1,5-Thio-Ald** dans le chloroforme, c) **Im1,5-Fluo-Ald** dans le DMSO, d) **Im1,5-BTN-Ald** dans le DMSO.

Comme attendu pour ces dipôles portant un faible groupe électroaccepteur, les propriétés spectroscopiques sont peu décalées dans le rouge et les déplacements de Stokes sont élevés, de 4436 cm^{-1} pour le pont thiophène jusqu'à 7395 cm^{-1} pour le pont fluorène (Tableau 10).

Tableau 10 : Propriétés spectroscopiques des aldéhydes à partir du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine (^a CHCl_3 , ^b DMSO).

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})
Im1,5-Ph-Ald	395 ^a	543 ^a	148 / 6900 ^a
Im1,5-Thio-Ald	435 ^a	539 ^a	104 / 4436 ^a
Im1,5-Fluo-Ald	393 ^b	554 ^b	161 / 7395 ^b
Im1,5-BTN-Ald	446 ^b	611 ^b	165 / 6055 ^b

III.1.2. Dipôles finaux

Les absorptions et les émissions des différents dipôles possédant comme groupe électrodonneur l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et comme groupe électroaccepteur le TCF sont données Figure 111.

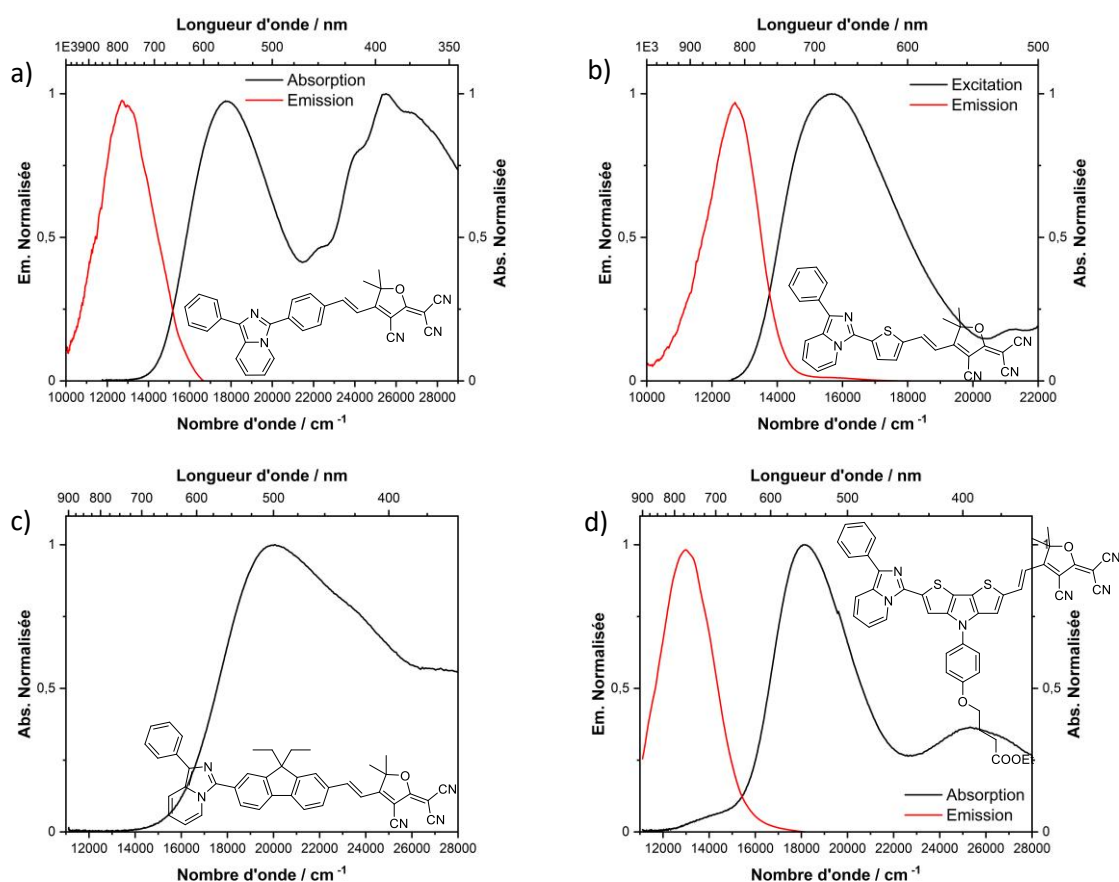


Figure 111: Courbes d'absorption et d'émission des molécules a) **Im1,5-PhTCF** dans le chloroforme, b) **Im1,5-ThioTCF** dans le chloroforme, c) **Im1,5-FluoTCF** dans le DMSO, d) **Im1,5-BTNTCF** dans le DMSO.

En remplaçant le faible groupe électroaccepteur aldéhyde par le TCF, un déplacement bathochrome des propriétés optiques ainsi qu'une diminution du déplacement de Stokes sont

observés. En effet, en remplaçant l'électroaccepteur faible par un groupe électroaccepteur fort, le système passe d'une forme purement dipolaire à une structure se rapprochant d'une structure cyanine, sans atteindre la limite cyanine définie au chapitre II. Pour la molécule **Im1,5-PhTCF**, une deuxième bande d'absorption à environ 400 nm est observée.

Tableau 11: Propriétés spectroscopiques des dipôles à partir du motif imidazo[1,5-a]pyridine (^a CHCl₃, ^b DMSO).

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm ⁻¹)
Im1,5-PhTCF	561 ^a	785 ^a	224 / 5086 ^a
Im1,5-ThioTCF	638 ^a	791 ^a	153 / 3032 ^a
Im1,5-FluoTCF	499 ^b	-	-
Im1,5-BTNTCF	551 ^b	769 ^b	218 / 5145 ^b

Comparé au dipôle **1-Im1,5-TCF** étudié au chapitre II, allonger le pont a peu d'influence sur le maximum d'absorption de la molécule. Le dipôle **1-Im1,5-TCF** ou celui montrant un thiophène additionnel possède un maximum d'absorption très similaire (Figure 112). Néanmoins, une différence de 100 nm est observée en émission. En effet, pour le dipôle **1-Im1,5-TCF** qui a atteint sa limite cyanine, les déplacements de Stokes sont très faibles et donc l'émission peu décalée dans le rouge.

Les différents ponts utilisés ont un impact sur le maximum d'absorption des dipôles obtenus mais influe très peu sur l'émission. En effet, en fonction du pont, l'aromaticité mise en jeu n'est pas la même. Le phényle est un groupe bien plus aromatique que le thiophène et stabilise donc bien plus l'état fondamental de la molécule.^[243]

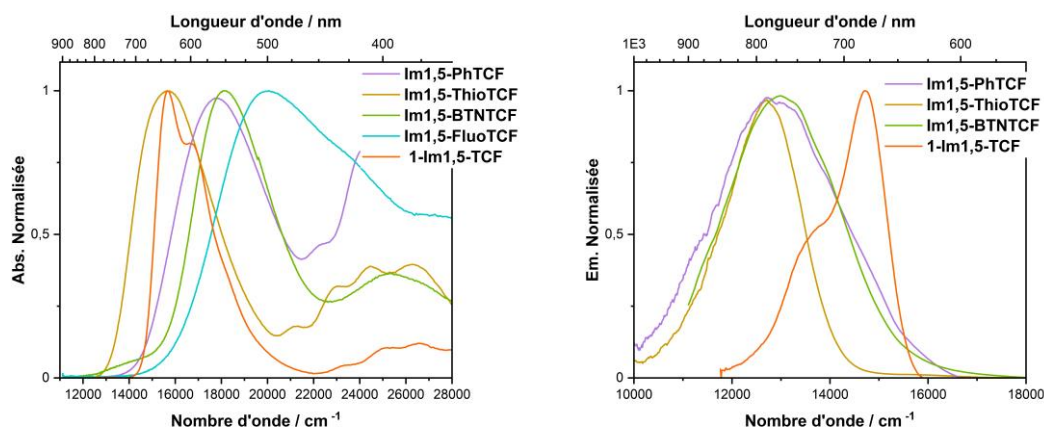


Figure 112: Courbes d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des dipôles à partir du motif imidazo[1,5-a]pyridine.

III.2. Dipôles à base de l'indolizine

III.2.1. Aldéhydes

Les propriétés optiques des aldéhydes à partir du motif indolizine sont données Figure 113. Aucune étude n'a été faite sur l'aldéhyde possédant un pont thiophène car cette molécule n'a pas été purifiée et utilisée tel que pour l'étape de synthèse suivante.

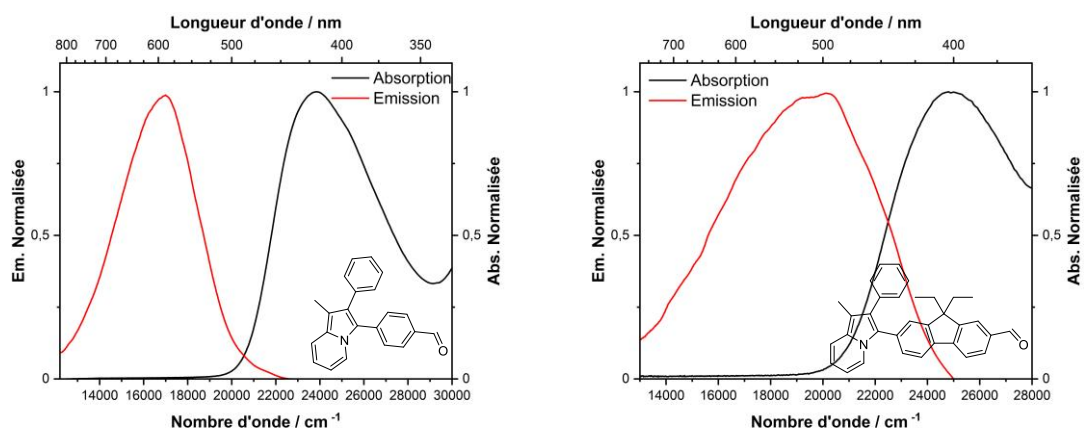


Figure 113: Courbes d'absorption et d'émission des molécules **Ind-Ph-Ald** dans le chloroforme (gauche) et **Ind-Fluo-Ald** dans le diméthylsulfoxyde (droite).

L'indolizine, comme montré au chapitre II, étant un groupe plus électrodonneur que l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, les absorptions et les émissions des aldéhydes sont plus décalés dans le rouge.

Tableau 12 : Propriétés spectroscopiques des aldéhydes à partir du motif indolizine (^a CHCl_3 , ^b DMSO).

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})
Ind-Ph-Ald	419 ^a	593 ^a	174 / 7003 ^a
Ind-Fluo-Ald	403 ^b	499 ^b	96 / 4774 ^b

III.2.2. Dipôles finaux

Les propriétés spectroscopiques des dipôles à base du motif indolizine sont présentées Figure 114 et Tableau 13.

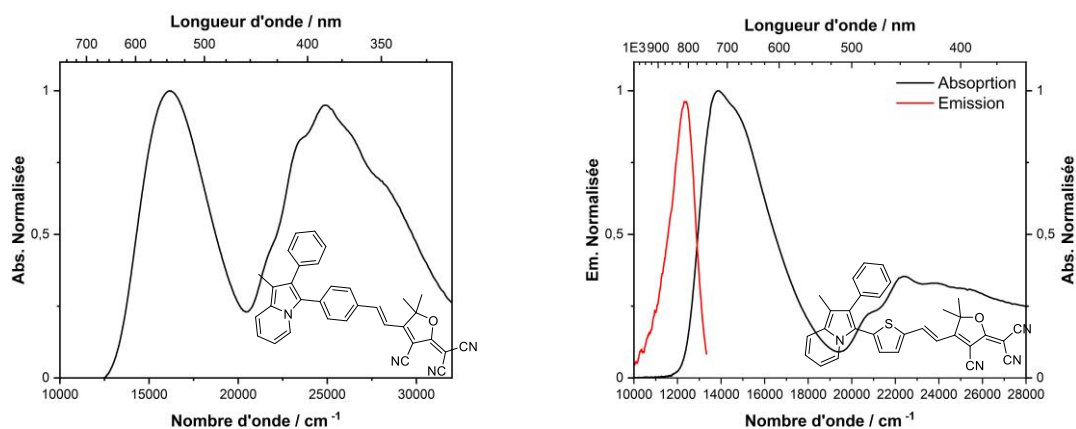


Figure 114 : Courbes d'absorption et d'émission des molécules **Ind-PhTCF** (gauche) et **Ind-ThioTCF** (droite) dans le chloroforme.

Tout comme pour la molécule **Ind-PhTCF**, la molécule ayant pour pont un benzène montre une deuxième bande d'absorption vers les 400 nm. Aucune fluorescence n'est observée pour cette molécule.

Tableau 13 : Propriétés spectroscopiques des dipôles à partir du motif indolizine dans le chloroforme.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})
Ind-PhTCF	620	-	-
Ind-ThioTCF	720	816	96 / 1634

L'indolizine étant un plus fort groupe électrodonneur, la molécule **Ind-ThioTCF** montre une légère structuration, signe que son comportement se rapproche de celui d'une cyanine. Le déplacement de Stokes, 1634 cm^{-1} , plus faible que tous les autres obtenus précédemment confirme ce comportement. Son émission à 816 nm, presque 150 nm plus décalé dans le rouge que le **1-Me-Ind-TCF**, s'étend jusqu'à plus de 900 nm (Figure 115).

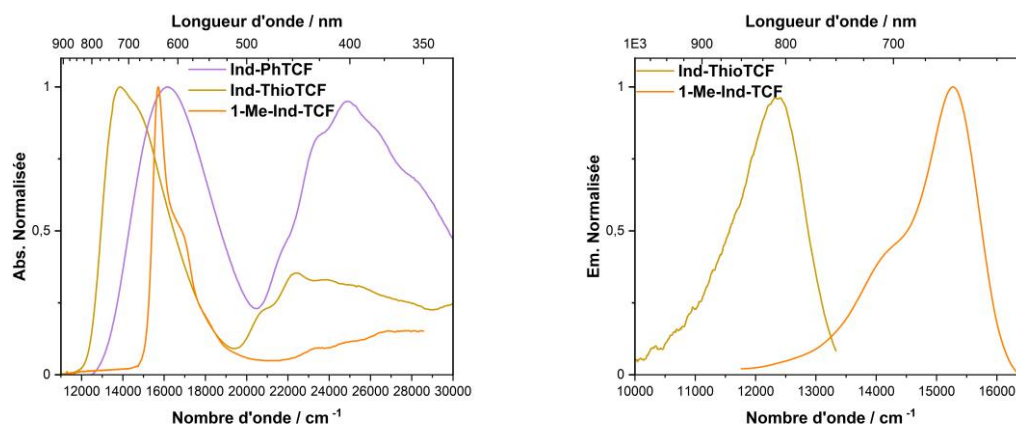


Figure 115: Courbes d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des dipôles à partir du motif indolizine.

III.3. Dipôles à base de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les propriétés spectroscopiques des aldéhydes à base du motif imidazo[1,2-*a*]pyridine, qui n'ont pas réagi par réaction de condensation, sont présentés Figure 116 et Tableau 14.

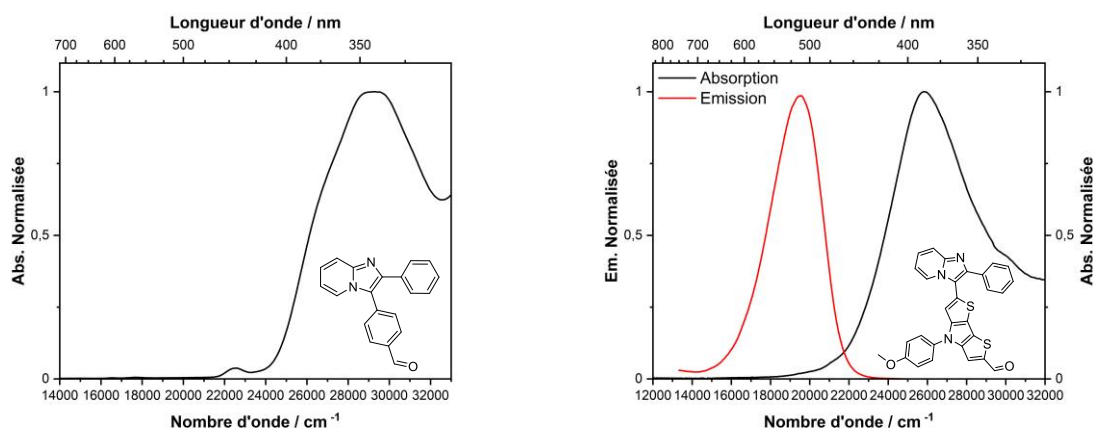

 Figure 116: Courbes d'absorption et d'émission des molécules **Im1,2-Ph-Ald** (gauche) et **Im1,5-BTN-Ald** (droite) dans le chloroforme.

 Tableau 14: Propriétés spectroscopiques des aldéhydes à partir du motif imidazo[1,2-*a*]pyridine dans le chloroforme.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})
Im1,2-Ph-Ald	342	-	-
Im1,5-BTN-Ald	387	515	128 / 6422

Malheureusement, ces molécules, initialement synthétisées pour obtenir de la fluorescence à l'état solide, n'ont montré aucune fluorescence sous cette forme.

IV. Conclusion

Comme attendu, l'allongement du pont π -conjugué, permet d'obtenir des dipôles possédant une émission encore plus décalée dans le rouge. Cette modification influant peu sur le maximum d'absorption, entraîne un plus grand déplacement de Stokes, caractéristique importante pour éviter la réabsorption des photons par la molécule.

Le pont le plus intéressant est le pont thiophène. En effet, ce dernier permet un grand déplacement de l'émission dans le rouge, environ 100 nm comparé à la liaison double. Ce pont est d'autant plus intéressant que le précurseur nécessaire à la synthèse des aldéhydes est le 4-bromothiophénecarbaldéhyde, composé commercialement disponible.

Pour tous ces dipôles, le rendement quantique, caractéristique importante pour des fluorophores, manque. Pour pouvoir conclure sur le potentiel des dipôles synthétisés dans cette partie, la synthèse d'une plus grosse quantité de produit serait nécessaire afin de finir l'étude spectroscopique en solution.

Malheureusement, aucune de ces molécules ne montre d'émission à l'état solide. Une étude préliminaire d'AIE, non présentée ici, montre que certains composés émettent sous forme de nanoagrégats. Leur utilisation en imagerie au sein de nanoparticules reste donc à être explorée.

Chapitre III : Synthèse de polyméthines à partir de motifs bicycliques N-fusionnés

I. Synthèse de polyméthines à partir d'imidazo[1,5-a]pyridine

Les structures dipolaires, étudiées dans le Chapitre II, permettent de synthétiser facilement des fluorophores en faisant varier un ou plusieurs paramètres afin de pouvoir comparer leur effet. Cependant, le déplacement bathochrome pour ces structures est limité et ne permet pas d'atteindre la région de proche infrarouge. Dans ce but, d'autres structures de fluorophores ont été étudiées, en particulier des structures cyanines. Ces structures synthétisables en une étape à partir d'un groupe donneur ou accepteur et d'un pont montrent de fortes possibilités de modulation afin d'obtenir des émissions allant de 500 à 1000 nm.^[244]

I.1. Stratégie de synthèse

I.1.1. Synthèse classique de cyanines

Les colorants cyanines sont traditionnellement obtenus à partir de l'hétérocycle azoté correspondant, quaternarisé sur l'azote, et portant un méthyle exocyclique, par condensation sur un précurseur du pont polyméthine ayant deux fonctions carbonyles ou amidines. Cette réaction se fait en présence de base, généralement dans l'anhydride acétique.^[245] Cette réaction est illustrée sur la Figure 117 avec l'exemple classique de la 2,3,3-triméthyl-3H-indolénine (ou indolénine) comme hétérocycle. La présence du méthyle exocyclique permet d'allonger de deux carbones la longueur du pont par rapport au précurseur. Ainsi un précurseur constitué de trois atomes de carbones permettra d'obtenir une cyanine présentant un pont à cinq atomes de carbones à la finalité.^[246]

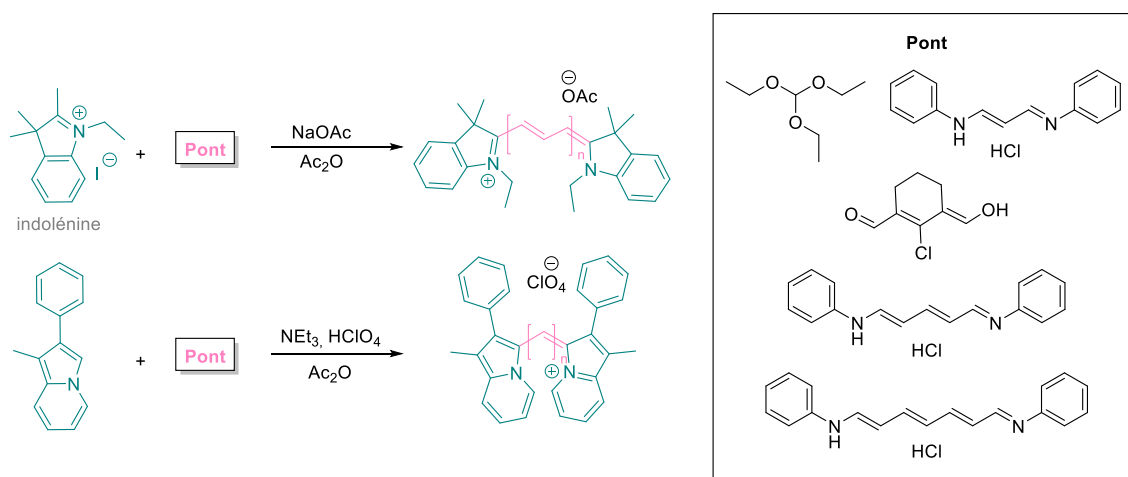


Figure 117: Voie de synthèse classique des cyanines, exemple avec l'indolénine (haut). Variation de synthèse de cyanines, exemple de l'indolizine (bas).

L'indolizine est un cas particulier, car il n'y a pas de méthyle exocyclique et la synthèse se fait à partir d'un hétérocycle non chargé. Cette synthèse se déroule aussi en milieu basique avec de la triéthylamine dans l'anhydride acétique.^[31] L'acide perchlorique est ajouté dans le milieu réactionnel

afin d'induire la présence du contre anion perchlorate rendant la molécule finale moins soluble. Ainsi, le produit final est obtenu par simple filtration.

1.1.2. Rétrosynthèse des précurseurs d'imidazopyridine

En se basant sur ces deux méthodes, les deux précurseurs d'imidazo[1,5-a]pyridine nécessaires pour la synthèse de cyanines seraient la **3-Im1,5**, dont la synthèse a déjà été présentée dans le Chapitre II, et la molécule **30** (Figure 118), dérivé 1-méthyle, alkylé sur l'azote N(2) du cycle imidazole.

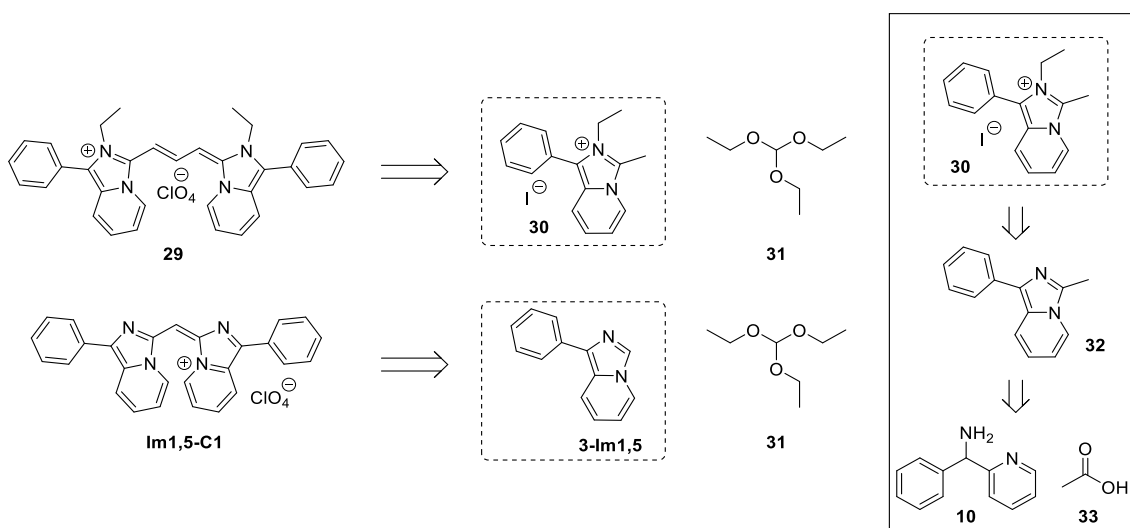


Figure 118: Rétrosynthèse des cyanines à base du motif imidazo[1,5-a]pyridine.

La molécule **30**, nécessaire pour la première voie de synthèse, est d'autant plus intéressante qu'elle permettrait, tout comme pour l'indolénine, d'ajouter deux carbones à la chaîne méthine grâce au méthyle exocyclique présent sur l'imidazopyridine.

1.1.3. Rétrosynthèse des ponts

Le triéthyle orthoformiate, réactif de la synthèse de monométhine, est un composé commercialement disponible. Les autres ponts, permettant d'allonger la longueur de la chaîne méthine doivent, quant à eux, être synthétisés. Les rétrosynthèses des différents ponts, tous décrits dans la littérature, sont présentées Figure 119.^[247–250]

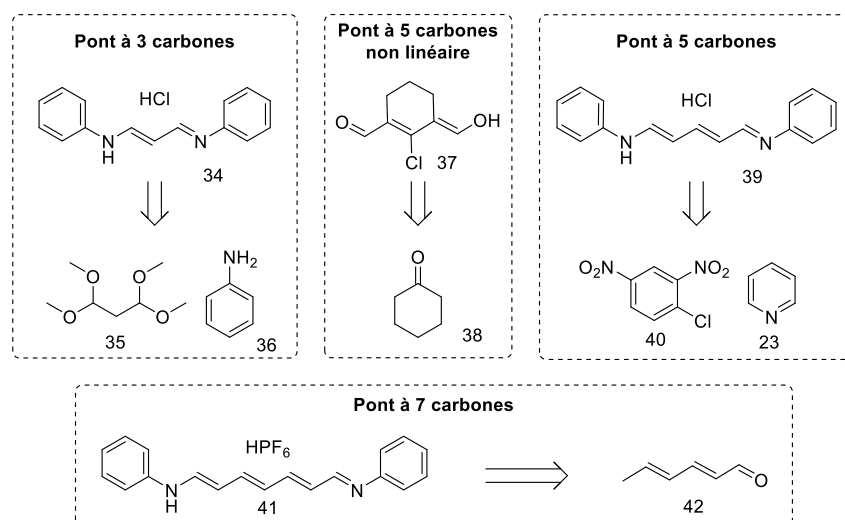


Figure 119: Rétrosynthèse des différents ponts.

Le pont à trois atomes de carbones ainsi que le pont à cinq atomes de carbones non linéaire ont déjà été synthétisés au laboratoire. Le pont à cinq et à sept atomes de carbone ont été pour la première fois synthétisés au laboratoire.

I.2. Synthèse de cyanines

I.2.1. À partir de la 1-phenyl-2-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyridinium

Pour la synthèse de cyanines à partir du motif imidazo[1,5-a]pyridine d'intérêt, la première étape est de synthétiser le motif imidazopyridine présentant un méthyle exocyclique et alkylée sur l'azote additionnel du cycle imidazole, la 1-phénylimidazo[1,5-a] étant déjà synthétisée. La synthèse de ce dérivé d'imidazo[1,5-a]pyridine est présentée Figure 120. La première étape de synthèse est identique à la synthèse de la molécule **1-Im1,5** en remplaçant l'acide formique par l'acide acétique.

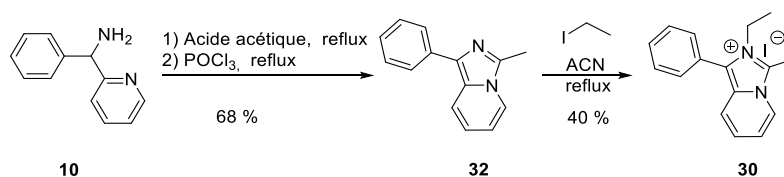
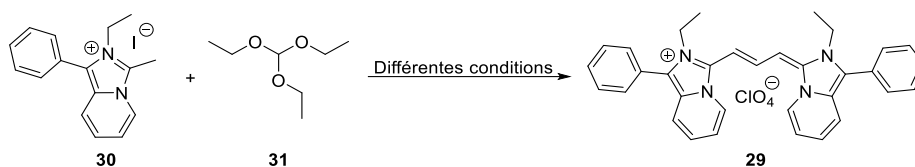


Figure 120 : Voie de synthèse de la 1-phenyl-2-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyridinium.

Une fois ce synthon obtenu, la première voie de synthèse, calquée sur la synthèse de cyanine à base d'indolénine, peut être réalisée (Figure 121).



Base	Solvant	Température
NaOAc	Ac ₂ O	ta ou reflux
NaO ^t Bu	Ac ₂ O	ta ou reflux
NaH	ACN	ta ou reflux

Figure 121 : Conditions réactionnelles testées pour la synthèse de la triméthine à partir de la 1-phenyl-2-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyridinium.

De nombreuses conditions réactionnelles ont été testées. Tout d'abord, la méthode classique en présence d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique a été utilisée. Aucune réaction ne s'est déroulée. L'hypothèse que le pKa de la base utilisée n'est pas assez élevé a donc été élaborée et l'acétate de sodium a été changé par le tert-butoxyde de sodium. Ces conditions n'ont toujours pas permis à la réaction de se produire. Jouer sur la solubilité du réactif de départ ainsi que des produits finaux en changeant le solvant de la réaction par de l'acétonitrile ou de l'éthanol a donc été testé. Dans tous les cas, l'analyse RMN du brut montre que l'imidazo[1,5-a]pyridine de départ est intacte et n'a pas réagi. Cependant, aucune trace du réactif orthoformiate d'éthyle n'est détectée. Deux hypothèses sont alors possibles. Soit ce second réactif se détériore avant que la réaction ne se passe, soit l'imidazopyridine n'est pas réactive et n'est pas déprotonée par la base utilisée.

Un test pour la réaction de déprotonation du méthyle exocyclique de l'imidazopyridine a donc été réalisé en milieu basique (Figure 122).

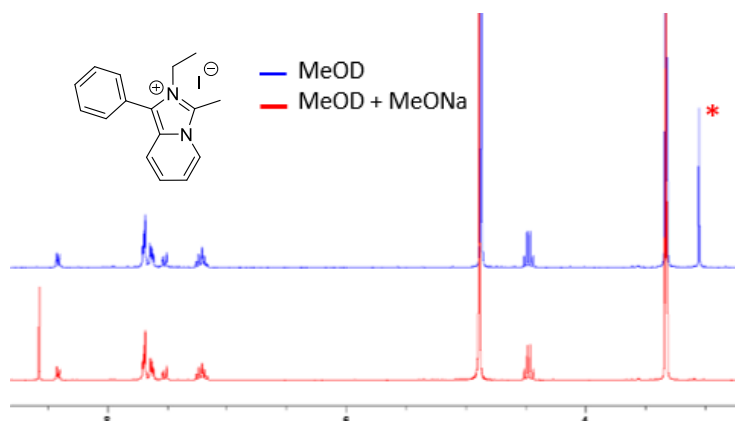


Figure 122 : Test de réaction de déprotonation sur l'imidazopyridine 30 par RMN dans le méthanol deutéré en présence de méthanoate de sodium.

Après ajout de méthanoate de sodium, le pic à 3,05 ppm, correspondant au méthyle exocyclique disparaît, indiquant l'échange par des atomes de deutérium. Cette déprotonation a donc bien lieu au cours de la réaction mais l'imidazopyridine ne réagit pas ensuite via une réaction de condensation avec le pont pour former la cyanine désirée. Pour comprendre exactement où le problème se situe, il faudrait faire une étude mécanistique complète de la réaction.

1.2.2. À partir de l'imidazopyridine nue

La deuxième voie de synthèse de cyanines d'imidazopyridine est celle calquée sur la synthèse de cyanines à partir du motif indolizine. Cette voie de synthèse, utilisant la **1-Im1,5** comme réactif, est décrite Figure 123.

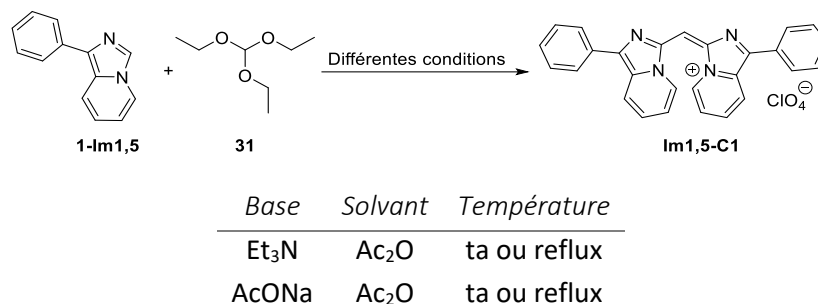


Figure 123 : Conditions réactionnelles testées pour la synthèse de la triméthine à partir de la 1-phényl-imidazo[1,5-a]pyridine.

Pour les deux séries de conditions réactionnelles, aucune réaction n'a eu lieu. Un test de déprotonation est aussi réalisé sur la **1-Im1,5** (Figure 124). Dans ce cas, aucun échange proton-deutérium ne se passe. Avec ce réactif aucune réaction ne peut avoir lieu car dès la première étape du mécanisme, aucune déprotonation ne se produit.

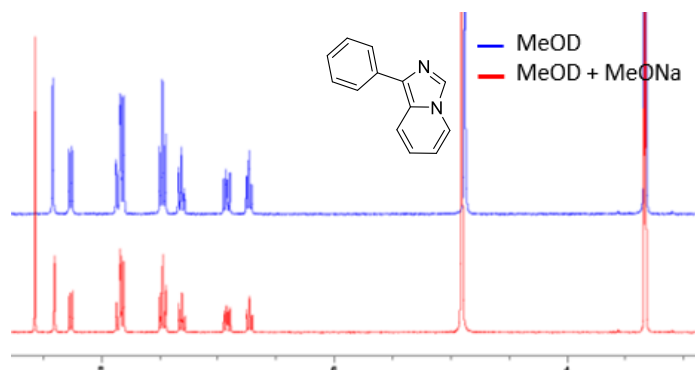


Figure 124 : Test de réaction de déprotonation sur la 1-phénylimidazo[1,5-a]pyridine par RMN dans le méthanol deutéré en présence de méthanoate de sodium.

Il semblerait que l'imidazopyridine présente une réactivité similaire au benzimidazole ou même l'imidazole avec lesquels des cyanines ont été synthétisées que très récemment. La stratégie de synthèse est alors complètement différente de celle des cyanines classiques.

Le groupe de Sutherland a synthétisé une cyanine à partir du benzimidazole bromé en position *ortho* ou *para* du cycle benzène du benzimidazole (Figure 125).^[251] La présence d'atome de brome permet de réduire le caractère électrodonneur de la molécule et ainsi de changer la réactivité de la molécule obtenue. Une solution aurait donc été de bromer l'imidazopyridine sur la partie pyridine de la molécule et de tester cette méthode de synthèse. Encore une fois, bromer cet isomère d'imidazopyridine aurait demandé un effort synthétique considérable sans assurance de résultat. Cette voie n'a donc pas été explorée (Figure 125).

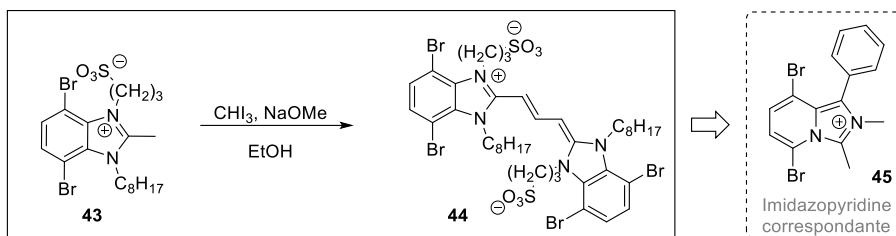


Figure 125 : Voie de synthèse n°1, développée par Sutherland & al., de cyanines à partir de la benzimidazole dibromé (trait plein).^[251] Précurseur d'imidazopyridine nécessaire pour appliquer cette voie de synthèse (trait pointillé).

Une autre voie de synthèse explorée par de groupe de Sutherland a été de former « one-pot » les deux benzimidazoles reliés par un pont alkyle puis d'oxyder la chaîne alkylée afin d'obtenir la cyanine souhaitée. L'application de cette voie de synthèse sur l'imidazopyridine a été testée. Malheureusement, la première étape de synthèse du chlorure d'acyle (ou de l'ester correspondant) avec l'amine n'a pas montré de résultat probant (Figure 126).^[252]

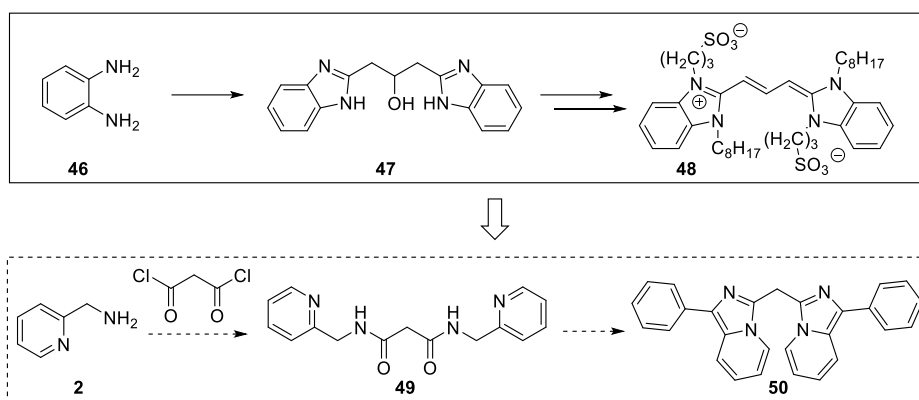


Figure 126: Voie de synthèse n°2, développée par Sutherland & al., de cyanines à partir de benzimidazole (trait plein).^[251] Voie de synthèse du dimère à partir du motif imidazopyridine (trait pointillé).^[252]

I.3. Synthèse de polyméthines

I.3.1. Synthèse d'hémicyanines

Voulant vérifier la réactivité du 1-phényl-2,3-méthyl-imidazo[1,5-a]pyridinium, ce dernier a été utilisé comme réactif dans une réaction de Knoevenagel en présence de *para*-diméthylaminobenzaldéhyde pour former l'hémicyanine associée (Figure 127).

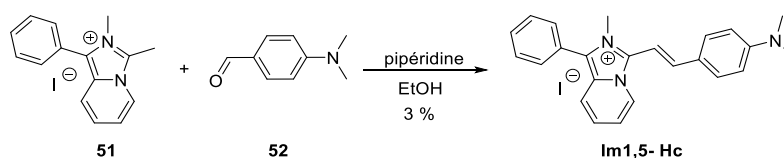
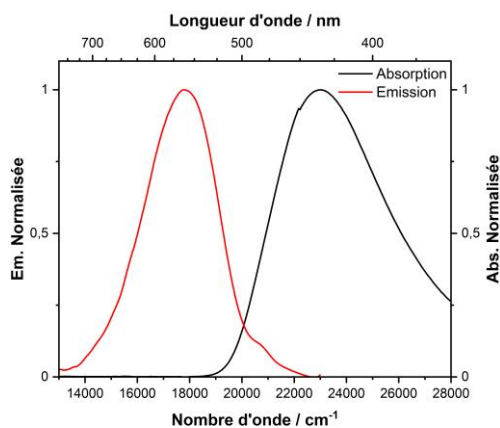


Figure 127 : Réaction de Knoevenagel entre l'imidazopyridine et le *para*-diméthylaminobenzaldéhyde.

La molécule **Im1,5-Hc**, colorant orange, est ainsi obtenue. L'absorption et l'émission de ce chromophore ont été étudiées et sont présentées Figure 128.

Cette molécule, présentant une émission à 551 nm, a un rendement quantique très faible et un coefficient d'absorption molaire bas de $14\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Aucune étude poussée n'a été faite sur cette molécule car, au vu des résultats préalables, ce colorant ou ses dérivés ne permettront pas un décalage bathochrome des propriétés optiques dans le proche infrarouge.



	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Im1,5-Hc	434	551	117 / 4893	< 1 %	14 000

Figure 128 : Spectres d'absorption et d'émission du colorant **Im1,5-Hc** ainsi que ses propriétés spectroscopiques dans le dichlorométhane.

1.3.2. Synthèse de triarylméthanés

En 2004, un article publié par une équipe ukrainienne décrit la synthèse d'une hémicyanine à partir de la 3-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine et du *para*-diméthylaminobenzaldéhyde.^[184] N'ayant accès, via Scifinder, qu'à la réaction bilan montrant un contre anion tétrafluoroborate, sans plus d'information, nous avons supposé que les conditions réactionnelles utilisaient l'acide tétrafluoroborique. Cette réaction a donc été testée avec l'isomère 1-phényl-imidazo[1,5-*a*]pyridine en présence d'acide tétrafluoroborique dans l'anhydride acétique, solvant généralement utilisé pour la synthèse de cyanine. Un produit bleu de masse molaire 519,7 g/mol, qui ne peut donc pas être l'hémicyanine envisagée, est obtenu mais ce produit se dégrade rapidement sur silice et ne peut être isolé pur.

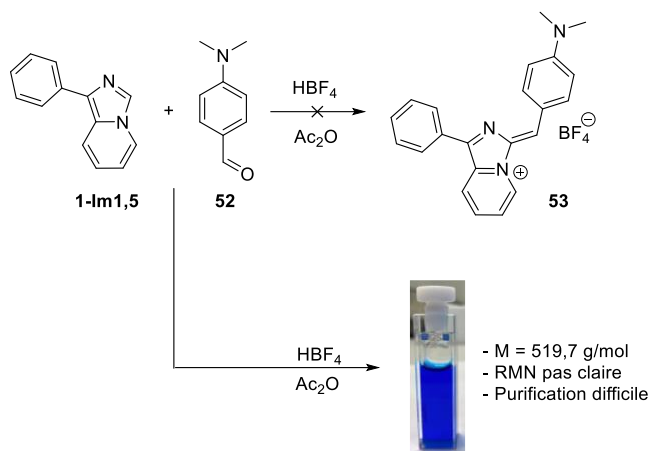


Figure 129 : Voie de synthèse de l'hémicyanine à partir de l'imidazopyridine nue.

Afin de déterminer précisément la structure du produit obtenu, une batterie de tests (RMN ¹H, RMN ¹³C, LC-MS) ainsi qu'une étude bibliographique plus poussée a été faite. C'est dans cette deuxième voie qu'une piste de réponse a été trouvée.

Le test d'Ehrlich, test colorimétrique, est une réaction connue depuis longtemps pour la détection du motif indole présent dans de nombreuses substances actives, en particulier les drogues tel que le LSD. Cette réaction fait intervenir le réactif d'Ehrlich (*para*-diméthylaminobenzaldéhyde) et l'indole en présence d'acide chlorhydrique dans l'éthanol, conditions similaires à celles utilisées pour la synthèse de l'hémicyanine à base du motif d'imidazopyridine (Figure 130) et donne un produit très coloré.

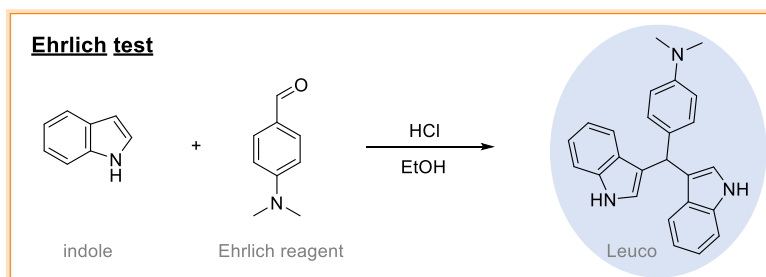


Figure 130 : Test d'Ehrlich.

L'incohérence de ce test est, qu'étant un test colorimétrique, le produit obtenu est censé être coloré. Or, le produit leuco de cette réaction ne présente pas de système π -conjugué long pouvant expliquer la coloration observée.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la structure du produit coloré obtenu lors du test d'Ehrlich. Pour le groupe de Wang, le produit obtenu n'est pas le produit leuco mais l'hémicyanine résultant de la réaction du carbone 2 de l'indole (en α de l'azote) et du *para*-diméthylaminobenzaldéhyde.^[253] Cette structure est hautement improbable aux vues des réactivités respectives des différentes positions du cycle indole vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques. La formation d'un produit de type bis(indolyl)méthane, présentant un carbone s p³

central, a été confirmé par la structure cristalline rapportée par le groupe de Xue.^[254] Une explication pour la couleur observée lors de la réaction peut venir lors du mécanisme de cette dernière.

En effet, le mécanisme suggéré pour la synthèse de dérivés triarylméthanés à partir de furane ou de benzène substitué passe par la formation de l'hémicyanine associée.^[255,256] Cette hémicyanine, molécule connue pour sa coloration intense, pourrait donc être responsable de la couleur de la solution au cours de la réaction. Une autre hypothèse est que le produit, étant dans un milieu acide et possédant un doublet non liant sur l'azote de sa fonction amine tertiaire, se protone et exhibe une forme tautomère colorée possédant un système π -conjugué allongé (Figure 131).^[257,258] Dans ce dernier cas, la couleur serait peu intense.

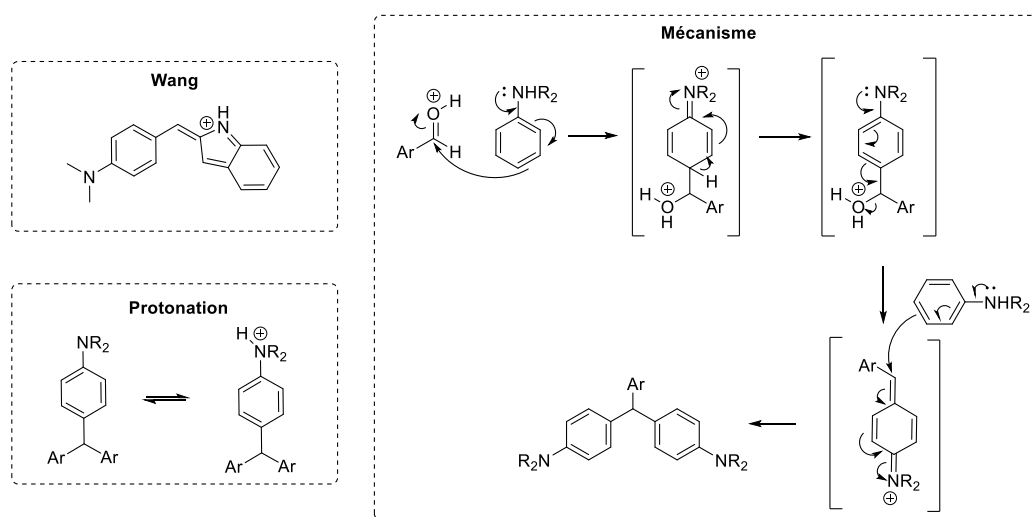


Figure 131: Hypothèses permettant d'expliquer la coloration obtenue lors du test d'Ehrlich.

En conditions acides dans des solvants organiques, la réaction de l'isomère d'imidazo[1,2-*a*]pyridine avec des aldéhydes aromatiques est aussi décrite comme donnant un produit ayant cette structure leuco.^[259–263] Le produit leuco ainsi défini, dont la masse molaire correspond à la masse obtenue en LC-MS, semble être le produit de la réaction entre l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et le *para*-diméthylaminobenzaldéhyde.

L'analyse RMN du brut de réaction indique un mélange de plusieurs produits dont la séparation n'est pas faisable sur silice à cause de la dégradation observée. Ceci nous conduit à optimiser les conditions de synthèse pour éliminer l'étape de purification. En calquant les conditions réactionnelles sur celles du test d'Ehrlich, le solvant de la réaction précédemment décrite a été remplacé par l'éthanol (Figure 132).

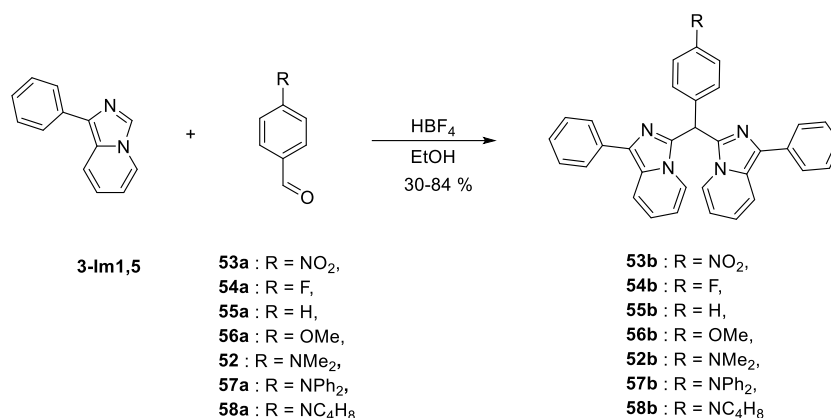


Figure 132 : Voie de synthèse des produits leucos à partir de l'imidazo[1,5-a]pyridine.

Dans ce cas, le spectre RMN montre bien l'obtention d'un seul produit, qui précipite du milieu réactionnel et qui correspond à la structure du produit leuco (singulet à $6,73 < \delta < 7,83$ ppm, caractéristique du proton porté par le carbone sp^3). Le groupe en *para* de l'aldéhyde peut facilement être changé pour d'autres groupes électroaccepteurs ou électrodonneurs. Le rendement de la réaction en est impacté. Cette valeur peut varier de 30 %, pour le benzaldéhyde, à 84 %, pour le *para*-diphénylaminobenzaldéhyde. Les meilleurs rendements sont obtenus pour les aldéhydes enrichis en électrons.

Dans notre cas, les différents produits ainsi obtenus sont très légèrement colorés en solution. De même que pour le test d'Ehrlich, la structure de la molécule ne présente pas de système π -conjugué à cause de la présence de ce carbone central sp^3 . Cependant, en fonction de l'acidité du milieu dans lequel on dissout la molécule, la couleur de la solution varie. En effet, si le milieu est acide alors la molécule peut se protoner sur l'azote additionnel du cycle imidazole. Certain tautomère de cette forme protonée ainsi obtenue pourrait présenter un système π -conjugué allongé. Une étude par RMN du proton de la molécule **52b** dans une solution de chloroforme deutéré acidifié avec de l'acide trifluoroacétique ou basifié avec de la triéthylamine a été effectuée (Figure 133). En acidifiant, un déblindage de tous les protons de la molécule est observé. Ce résultat s'applique à toute la série de molécule ainsi synthétisée.

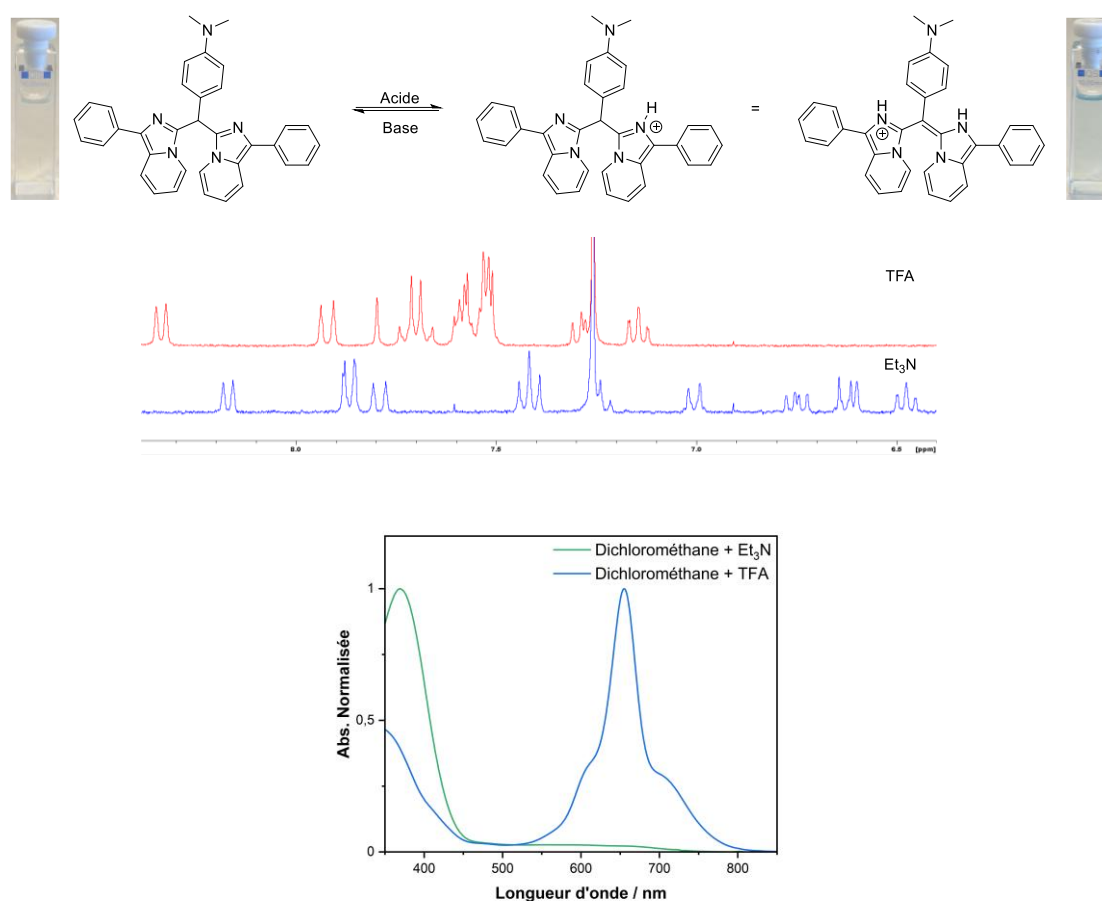


Figure 133 : Structure du produit leuco **52b** et photos de la solution en milieu acide et en milieu basique (haut). RMN de la molécule **52b** dans le chloroforme deutéré en présence de TFA et de Et_3N (milieu). Courbes d'absorbance de **52b** dans le dichlorométhane en présence de TFA et en présence de Et_3N (bas).

En milieu acide, une bande d'absorption à 670 nm apparaît. Cette bande est cohérente avec l'observation d'une coloration bleue de la solution. D'après les résultats obtenus pour la molécule **52b**, l'hypothèse la plus probable pour expliquer la coloration du test d'Ehrlich est donc qu'étant en milieu acide, une forme tautomère du produit leuco protoné sur la fonction amine peut se former et induire une coloration de la solution. Néanmoins, la coloration du test d'Ehrlich est décrite comme rose intense et non légèrement rose.

En conclusion, en utilisant les premières conditions de synthèse avec l'acide tétrafluoroborique dans l'anhydride acétique, une quantité significative de produit leuco est obtenu mais n'est pas purifiable à cause de sa faible stabilité sur silice. La masse molaire de l'hémicyanine associée est aussi observée par LC-MS. Cette molécule est donc aussi légèrement obtenue mais n'est pas visible en RMN. Néanmoins, c'est très certainement cette molécule qui donne la couleur bleue intense à la solution obtenue. Les deuxièmes conditions réactionnelles, inspirées du test d'Ehrlich, ont permis d'obtenir le produit leuco à partir du motif imidazo[1,5-*a*]pyridine plutôt propre sans besoin de purification additionnelle.

1.3.3. Synthèse de monométhines

Après avoir obtenu un panel de molécules leucos présentant divers groupes en position *para* du cycle benzène, nous avons cherché à obtenir les colorants monométhines associés par oxydation à l'aide de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (Figure 134).

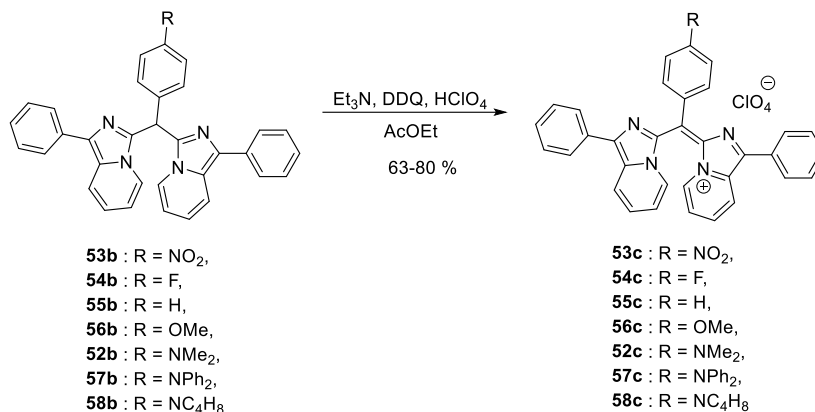


Figure 134 : Voie de synthèse des produits monométhines.

Les produits ainsi obtenus précipitent du milieu réactionnel sous forme de sel de perchlorate. Toutes les réactions d'oxydation montrent des rendements de synthèses élevés. Quasiment tous les produits sont obtenus purs par précipitation. Les molécules **54c** et **55c** n'ont malheureusement pas pu être isolées car la trituration n'a pas été suffisante pour les purifier. Ces molécules n'étant pas stables sur silice, une chromatographie sur gel de silice n'a pas été envisagée.

Ces étapes de réaction, condensation et oxydation, ont aussi été testées en utilisant comme aldéhyde le formaldéhyde dans le but d'obtenir, d'abord, le dimère à base d'imidazo[1,5-*a*]pyridine, puis, la cyanine monométhine correspondante (Figure 135). La première étape de synthèse, déjà appliquée pour l'imidazo[1,2-*a*]pyridine^[262], n'a malheureusement pas permis d'obtenir le dimère souhaité.

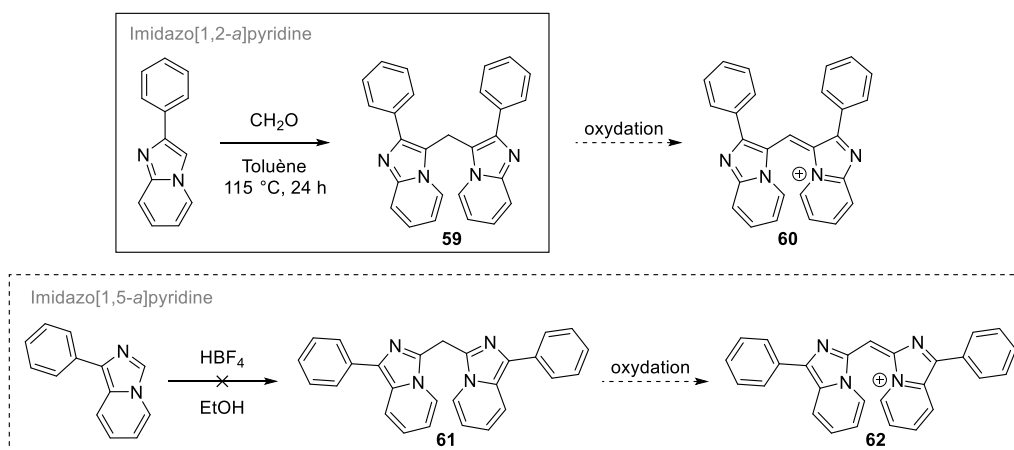


Figure 135: Méthode de synthèse envisagée pour la synthèse de la monométhine à partir du motif imidazopyridine.

Peu d'efforts ont été déployés pour optimiser cette synthèse afin d'obtenir les conditions réactionnelles permettant d'obtenir le dimère. En effet, cette méthode de synthèse permet seulement d'obtenir la monométhine de l'imidazopyridine et ne montre pas de possibilité de modulation pour allonger le pont de la cyanine ainsi obtenue.

1.3.4. Etude spectroscopique

Les spectres d'absorption des différents produits monométhines sont présentés Figure 136. Les maximums d'absorption de ces molécules sont compris entre 701 et 754 nm.

La molécule ayant le plus grand déplacement bathochrome est la molécule portant un groupe nitro en *para* du phényle. En effet, lorsque le groupement en *para* est un groupe électroaccepteur alors le système conjugué considéré est de type dipolaire présentant deux groupes électrodonneurs. Le transfert de charge peut alors se faire entre l'accepteur et un des deux groupes donneurs.

Dans le cas d'une amine ou d'un méthoxy, le système considéré est un système monométhine. La conjugaison peut alors se faire soit entre les deux imidazopyridines, dont une porte une charge positive, soit entre une imidazopyridine et le groupe en *para* du phényle. Dans le deuxième cas, la charge peut être portée par l'imidazopyridine ou la fonction en *para* du phényle. La molécule a alors un comportement de type tris-dipôle et une bande d'absorption plus structurée est observée.

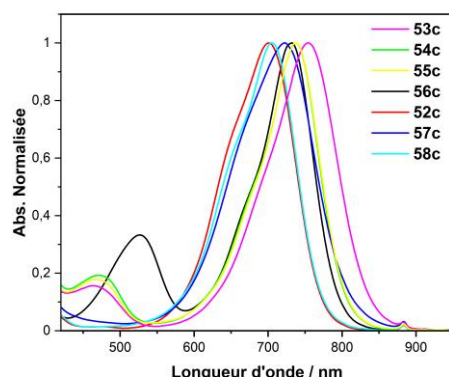


Figure 136 : Spectres d'absorption dans le chloroforme des différents produits monométhines.

Ce comportement ainsi que la structure de ces polyméthines ressemble fortement à la structure du bleu de gentiane ou à celle du vert de malachite (Figure 137).

Dans le cas de groupe accepteur en *para* du phényle, le comportement de la molécule est similaire à celui du vert de malachite présentant une structure de type dipolaire avec un groupement électroaccepteur et un groupe électrodonneur. Son absorption, tout comme pour les polyméthines d'imidazopyridine, est peu structurée et déplacée dans le rouge comparé au cristal violet.

Dans le cas de groupe donneur en *para* du phényle, le comportement des monométhines ressemble à celui du cristal violet qui montre un déplacement hypsochrome de l'absorption ainsi qu'une structuration de sa bande.

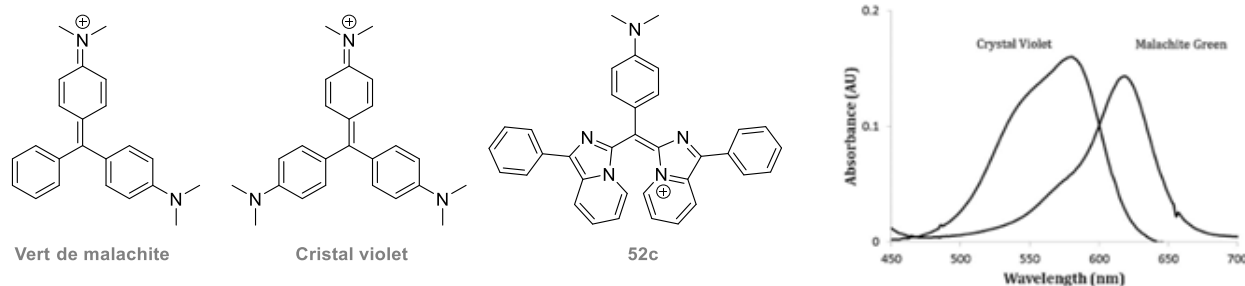


Figure 137 : Structures du vert de malachite, du cristal violet et de 52c. Spectres d'absorption du vert de malachite et du cristal violet (tiré de [264]).

Comparé à ces deux triarylméthanes de référence possédant des maximums d'absorption à 589 nm pour le cristal violet et à 617 nm pour le vert de malachite, les monométhines à base d'imidazopyridine présentent des absorptions très décalées dans le rouge. Les propriétés spectroscopiques de ces molécules ayant un système π -conjugué court permettent de montrer une nouvelle fois le potentiel électrodonneur que possèdent ces hétérocycles.

La mesure de la valeur du coefficient d'absorption molaire n'a pas été possible à cause de la dégradation rapide de ces molécules en solution.

Pour ces molécules, un comportement particulier est observé en présence de base ou d'acide. D'après les spectres d'absorption présentés Figure 138, en présence d'acide, un décalage bathochrome du maximum d'absorption ainsi qu'une structuration de la bande sont observés. La protonation des motifs imidazopyridines au sein de la molécule entraîne un passage d'un comportement dipolaire à un comportement de type cyanine comme précédemment observé pour les dipôles du chapitre II.

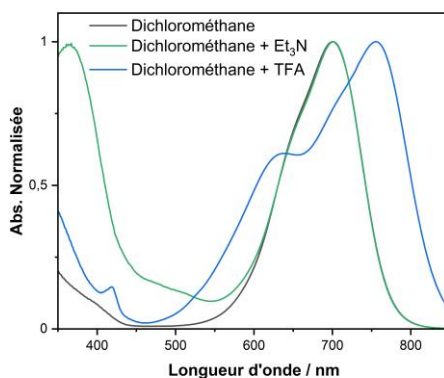


Figure 138 : Spectre d'absorption de la molécule 52c dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine ou d'acide trifluoroacétique.

Pour toutes ces molécules, pas ou peu d'émission de fluorescence est observée. Les colorants triarylméthanes (vert de malachite ou cristal violet), dont la structure est similaire aux monométhines synthétisées, sont connus depuis longtemps et n'exhibent pas non plus de propriété de fluorescence.^[265] En effet, tout comme les monométhines à base d'imidazopyridine, ces molécules

passent de leur niveau excité à leur état fondamental via rotations autour des liaisons simples de la molécule.

Pour remédier à cette absence de fluorescence, plusieurs solutions sont envisageables telles que l'utilisation d'un milieu d'étude visqueux ou changer l'aryle porté par le substrat aldéhyde. Toutes les solutions applicables reposent sur le fait de bloquer les rotations au sein de la molécule.

La première solution envisagée a été d'utiliser le mésitaldéhyde comme réactif de la synthèse afin que les rotations autour de la liaison simple du groupement mésityle soient bloquées. En effet, le groupement mésityle se met à 90° par rapport au plan principal de la molécule, contenant les motifs imidazopyridines, afin d'éviter la gêne stérique entre ces derniers et les méthyles en *ortho* du mésityle. Cette première stratégie n'a pas montré de résultat probant (Figure 133).

Deuxièmement, les rotations peuvent être bloquées en mesurant la fluorescence de la molécule dans des milieux visqueux. Dans les mêmes conditions de mesure, l'intensité de la fluorescence de la molécule **52c** est multipliée par deux dans un mélange éthanol/glycérol comparée à la fluorescence de la molécule mesurée dans le chloroforme. Néanmoins, les spectres obtenus restent très bruités, signe de la faible fluorescence de la molécule (Figure 139).

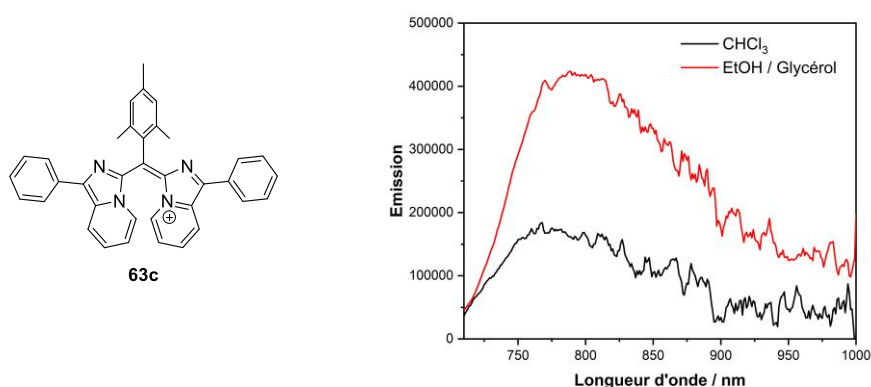


Figure 139 : Structure de la molécule **52c** dont le mésityle est perpendiculaire au plan principal de la molécule (gauche). Spectres d'émissions de la molécule **52c** dans le chloroforme et dans un mélange éthanol/glycérol (droite).

La dernière possibilité est de bloquer les rotations en incorporant le colorant dans un film de polymère (polyméthacrylate de méthyle acrylique). Une fluorescence à la même longueur d'onde et moins bruitée est observée. Cependant, la fluorescence de cet échantillon n'étant pas enregistrée dans les mêmes conditions que le colorant en solution, il est compliqué de conclure exactement.

Toujours dans le but de restaurer la fluorescence de la molécule, un test avec de l'albumine bovine a été réalisé avec la molécule ayant un groupe diméthylamino. L'albumine de sérum bovine ou BSA est la protéine principalement responsable du transport de nombreux composés dans le plasma sanguin. Pour étudier, ces mécanismes de transport, l'interaction d'un fluorophore, présentant une fonction sulfonate ou amine, permet d'observer en temps réel les déplacements de la protéine. En effet, les fonctions amines et les sulfonates sont connus pour interagir avec les protéines de l'albumine via les sites hydrophobes de cette dernière.^[266] Ces interactions sont plus fortes avec des groupements

sulfonates. Ainsi bloqué au sein du réseau albumine, le fluorophore ne peut plus subir de rotations et un signal de fluorescence est restauré.^[267]

Cette association de l'albumine avec les molécules triarylméthanes, tels que le cristal violet ou le vert de malachite, ainsi que les conséquences sur leur fluorescence sont connues depuis 1998.^[265] Cette observation a aussi été faite sur des triarylméthanes à base d'indoline.^[268] Récemment, Delcamp a appliqué cette expérience à des cyanines et squaraines à base d'indolizine ayant comme substituants des groupements sulfonates.^[63]

Sur les monométhines synthétisés, l'interaction du groupe amino avec l'albumine se fait et une augmentation de la fluorescence est observée comparée à la fluorescence de la solution de chromophore sans albumine dans les mêmes conditions. Cette augmentation reste cependant très faible comparée aux fluorophores déjà utilisés et est donc peu intéressante à exploiter. Le spectre d'émission de cette expérience est présenté Figure 140.

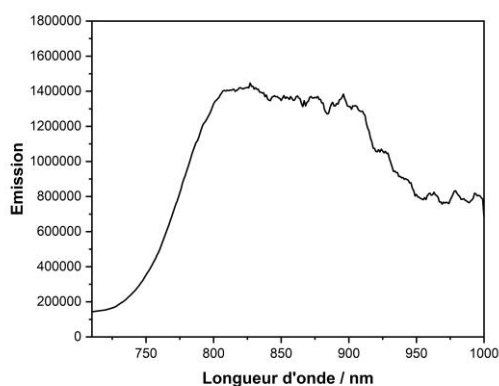


Figure 140 : Spectre d'émission de fluorescence d'une solution avec $C = 1.10^{-5}$ M d'albumine et $C = 1.10^{-5}$ M de **52c** dans un mélange 1:1, DMSO:PBS. Présence d'artefacts dus au spectromètre à 900 nm.

I.4. Conclusion

Une hémicyanine présentant des propriétés spectroscopiques peu décalées dans le rouge ainsi qu'une batterie de molécules monométhines non émissives ont pu être synthétisées à partir du motif imidazopyridine. Ces monométhines montrent des absorptions très décalées dans le rouge pour des molécules avec un système π -conjugué court.

À cause de la présence d'un cycle imidazole au sein de l'imidazopyridine, changeant radicalement la réactivité de cette molécule comparée à l'indolizine, aucune cyanine n'a pu être synthétisée. Afin d'obtenir des molécules cyanines, l'utilisation de molécules présentant un cycle pyrrole, groupement dont la réactivité a été largement étudiée pour la synthèse de colorant, semble plus adéquate.

Néanmoins, ces molécules montrent un potentiel certain en tant que ligand bidentate. En effet, la présence des azotes additionnels au sein de l'hétérocycle permet d'envisager la complexation

de ce type de molécule avec des métaux. Le dimère d'imidazo[1,5-*a*]pyridine a d'ailleurs été utilisé comme ligand bidentate pour la synthèse de complexes de zinc ou de ruthénium.^[269]

À partir du produit leuco, un complexe de bore a d'ailleurs tenté d'être synthétisé. Cependant, aucune réaction n'a été observée. Soit les conditions réactionnelles testées n'étaient pas adaptées au réactif, soit la molécule est trop encombrée stériquement à cause de la présence du benzène sur le carbone central.

Tout comme pour la synthèse de cyanines, les imidazoles possèdent une réactivité particulière pour les réactions de complexation. En effet, aucun article ne décrit la synthèse de BODIPY à partir de l'imidazole en utilisant la voie de synthèse classique des BODIPYs. Une seule voie de synthèse est décrite qui passe par la complexation de l'imidazole avec le bore avant de ponter le carbone en α des azotes des deux motifs imidazoles.^[270] La réactivité des imidazoles est donc radicalement différente de celle des pyrroles.

II. Synthèse de cyanines à partir d'indolizine

Les cyanines à base d'indolizine, de la monométhine à la pentaméthine, ont déjà été synthétisées par le groupe de Delcamp.^[31] Cependant, aucune heptaméthine-cyanine ou de pentaméthine ayant un cycle rigidifié (par la présence d'un cycle cyclohexyle ou cyclopentyle) n'ont été décrites. Ces cyanines à partir de la 1-méthyl-2-phénylindolizine ont donc été synthétisées afin de terminer l'étude de cette série de cyanines.

II.1. Synthèse des ponts

Les synthèses de tous les ponts utilisés ont déjà été décrites et sont présentées Figure 141. Les ponts à 3 atomes de carbones ainsi que celui à 5 atomes de carbones non linéaire sont des molécules dont la synthèse a été décrite depuis un certain temps et montre un bon nombre d'itérations dans la littérature.

La synthèse de la molécule **39** est décrite depuis longtemps mais sa synthèse à partir du sel de Zincke est récente.^[271] Dans ce cas, ce pont est synthétisé à partir de la pyridine via la formation du sel de Zincke puis ouverture du cycle en présence d'aniline.^[250]

La synthèse du pont à sept atomes de carbone est décrite dans un seul article publié récemment.^[249] Ce pont se synthétise à partir du sorbaldéhyde via une réaction de Vilsmeier-Haack.

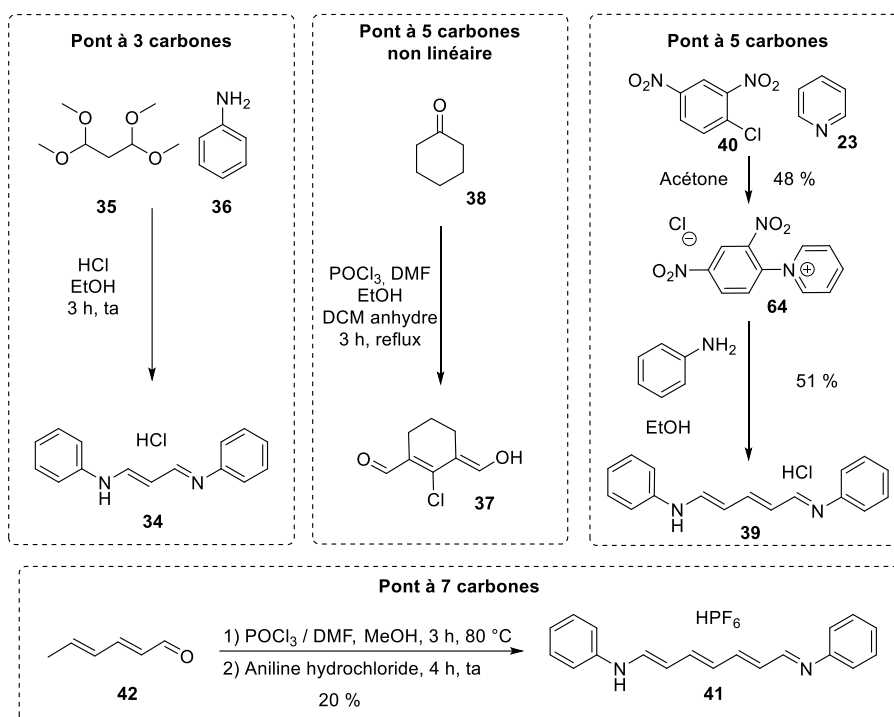


Figure 141 : Voie de synthèse des ponts, réactifs pour la synthèse des triméthine-, pentaméthine- et heptaméthine-cyanines.

Tous ces ponts sont obtenus sous forme visqueuse et nécessitent une longue trituration à l'aide d'ondes ultrasons afin d'obtenir un solide pouvant facilement être manipulé pour la synthèse de cyanines. Ces ponts sont peu stables et doivent être conservés au congélateur.

II.2. Cyanines à partir de la 1-méthyl-2-phénylindolizine

La synthèse de la 1-méthyl-2-phénylindolizine a déjà été présentée dans le chapitre II. En effet, cette molécule a déjà été utilisée au sein des structures dipolaires de ce chapitre.

II.2.1. Synthèse des cyanines

Les conditions réactionnelles utilisées par le groupe de Delcamp pour synthétiser les cyanines monométhine à penthaméthine avec le même synthon de départ ont été utilisées afin de synthétiser la penthaméthine non linéaire et l'heptaméthine. Notons d'ailleurs que Delcamp n'a fait que reproduire les conditions de synthèses d'indolizine-cyanine déjà décrites par Sprague dans un brevet de 1951^[272], reprises par Bailey dans deux brevets de 1961^[273] et 1965^[274], puis Cuny dans un autre brevet de 1996^[275]. Cette synthèse faisant réagir la 1-méthyl-2-phénylindolizine avec le pont adéquat en présence de triéthylamine dans l'anhydride acétique est présentée Figure 142.

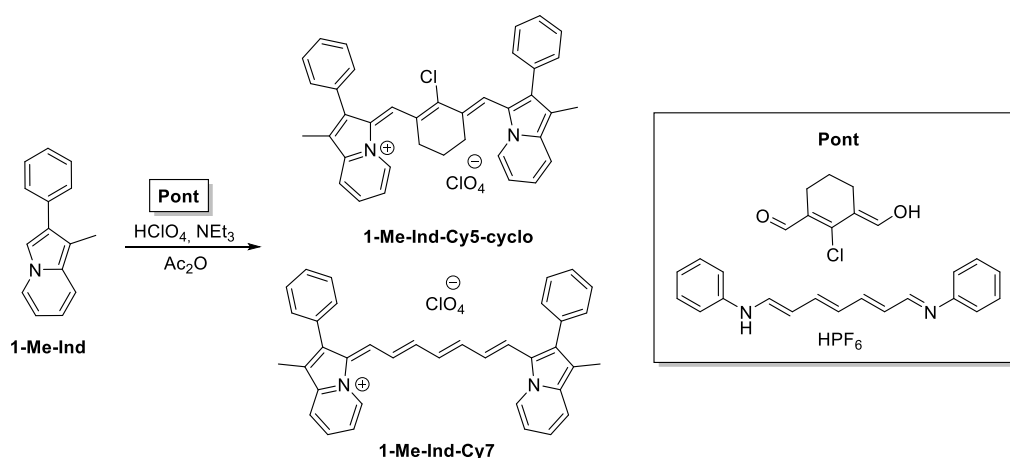


Figure 142 : Méthode de synthèse de cyanines à partir de la 1-Me-Ind.

La monométhine, la triméthine et la pentaméthine linéaire de la molécule méthylée en position 1 n'ont pas été synthétisées car ces molécules ainsi que leurs propriétés spectroscopiques ont déjà été décrites.^[31]

L'avantage principal de cette voie de synthèse est que la molécule précipite au sein du milieu réactionnel et demande peu d'étapes de purification.

Les rendements de réaction pour la pentaméthine et l'heptaméthine-cyanines sont de 24 % et 10 %, respectivement. Ces rendements sont faibles pour ces deux réactions comparées aux rendements des autres cyanines dont le rendement s'élève à 38 % pour la monométhine et à environ 80 % pour la triméthine et la pentaméthine.^[31] Les conditions réactionnelles, étant calquées sur celles utilisées par le groupe de Delcamp, ne peuvent pas expliquer cette différence. Les ponts utilisés, seules différences entre les réactions, peuvent montrer une stabilité différente et parfois se dégrader au

cours de la synthèse. Le groupe de Delcamp décrit aussi le motif indolizine comme peu stable à l'air ce qui peut impacter les rendements de la réaction.

Tableau 15: Rendements de synthèse de la formation des cyanines basées sur le motif **1-Me-Ind** (^a valeurs tirées de [31]).

	η
1-Me-Ind-Cy1	38 % ^a
1-Me-Ind-Cy3	76 % ^a
1-Me-Ind-Cy5	82 % ^a
1-Me-Ind-Cy5-cyclo	24 %
1-Me-Ind-Cy7	10 %

II.2.2. Etude spectroscopique

Les spectres d'absorption des molécules **1-Me-Ind-Cy5-cyclo** et **1-Me-Ind-Cy7** sont présentés Figure 143. La pentaméthine, présentant un cycle cyclohexane sur son pont, a une courbe d'absorption large avec un maximum d'absorption à 894 nm. L'heptaméthine, quant à elle, présente une courbe d'absorption structurée présentant un épaulement dans les basses longueurs d'onde avec un maximum à 931 nm.

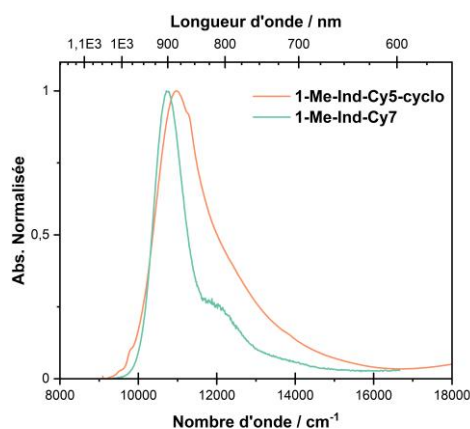


Figure 143 : Spectres d'absorption de la **1-Me-Ind-Cy5-cyclo** et de la **1-Me-Ind-Cy7** dans le dichlorométhane.

La forme du spectre d'absorption de l'heptaméthine-cyanine est conforme à ce qui est attendu pour une molécule de type cyanine. La forme de l'absorption de la pentaméthine pourrait s'expliquer, quant à elle, par une localisation de la charge de la molécule sur le chlore central. Dans ce cas, la charge n'est alors plus délocalisée tout le long de tout le système conjugué comme pour une cyanine classique. La structure de la molécule passe alors d'une forme cyanine à une forme de type bis-dipolaire. Ce comportement est le comportement opposé de celui des dipôles étudiés dans le chapitre II. En effet, au lieu de passer d'une structure dipôle à une structure cyanine, la structure passe d'une structure cyanine à une structure dipôle.

Ce passage de la forme cyanine à la forme bis dipolaire a déjà été étudié pour des cyanines présentant le même pont mais dont les groupes terminaux sont des indolénines. Il a été montré qu'en

substituant le chlore par un groupe fortement donneur tel qu'une amine tertiaire, la charge se localise au centre de la molécule et n'est plus délocalisée tout le long du système conjugué. Le profil d'absorption de la molécule passe alors d'une bande fine et structurée à une bande large et moins intense, typique de la forme pour un dipôle. Cet élargissement s'ajoute à un déplacement hypsochrome de l'absorption (Figure 144).^[276]

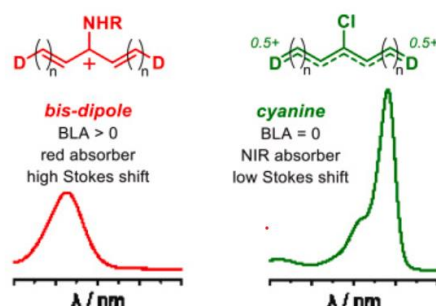


Figure 144: Forme des courbes d'absorption des cyanines sous forme bis-dipolaire et cyanine ainsi que leurs propriétés spectroscopiques (tiré de ^[277]).

Dans notre cas, un déplacement bathochrome et non hypsochrome de l'absorption est observé ce qui est incohérent avec la localisation de la charge au sein de la molécule et ne permet donc pas d'expliquer la forme de la courbe d'absorption obtenue. Plus d'études sont nécessaires, en particulier l'étude des bandes d'absorption de cette cyanine dans différents solvants, afin de comprendre exactement le comportement de cette molécule.

L'absorption et l'émission de l'heptaméthine sont présentées Figure 145. L'émission, tout comme l'absorption de cette molécule, est très décalée dans le rouge (960 nm). Les propriétés spectroscopiques de cette molécule dans le proche infrarouge correspondent aux propriétés spectroscopiques classiquement observées pour des nonaméthine-indocyanines. Cette observation confirme, une nouvelle fois, la force de ce groupe électrodonneur.

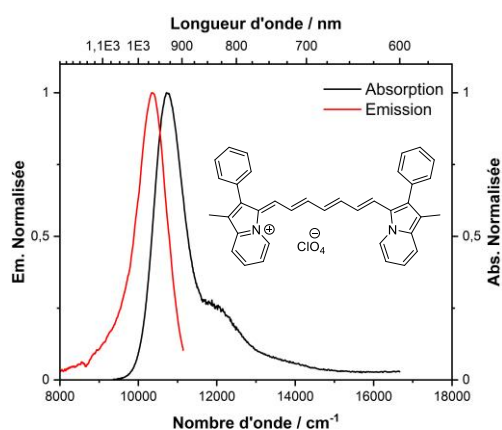


Figure 145: Absorption et émission de la 1-Me-Ind-Cy7 dans le dichlorométhane.

La pentaméthine non linéaire est quant à elle non émissive.

Les propriétés spectroscopiques des cyanines, de la monométhine à l'heptaméthine, à base du motif **1-Me-Ind** sont résumées dans le Tableau 16. Entre chaque cyanine, un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques d'environ 100 nm est observé à chaque ajout d'un groupe vinyène au sein du pont π -conjugué. En effet, l'élongation du pont permet d'allonger le pont système conjugué de la molécule. La délocalisation de la charge se faisant sur un système plus long, les absorptions et les émissions sont décalées dans le rouge. Ce décalage est typiquement observé pour toutes les cyanines.

Les déplacements de Stokes, inférieur à 1000 cm^{-1} , sauf pour la monométhine sont typiques de molécules cyanines qui présentent peu de réarrangements à l'état excité et donc peu de différences entre l'énergie d'excitation et l'énergie d'émission.

Les coefficients d'absorption molaire de la triméthine-, pentaméthine- et de l'heptaméthine-cyanine sont élevés, de l'ordre des $200\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

La valeur du coefficient d'absorption molaire de la molécule **1-Me-Ind-Cy5-cyclo**, $26\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, semble suggérer la présence d'une torsion au sein de la molécule. En effet, la présence du cyclohexane additionnel sur le pont, comparé à la pentaméthine linéaire, induit une gêne stérique entre ce cycle et les deux motifs indolizines terminaux.

La molécule **1-Me-Ind-Cy1** montre un comportement étonnant avec un déplacement de Stokes élevé à 1050 cm^{-1} et une faible valeur de coefficient d'absorption molaire à $18\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. L'hypothèse la plus probable est que cette molécule, tout comme la pentaméthine non linéaire, présente une déformation au sein de sa structure due à la gêne stérique entre les deux indolizines.

Enfin, les rendements quantiques de ces molécules sont faibles, de l'ordre de 1 %. Ces rendements ne sont pas étonnants pour deux raisons. D'une part les chaînes méthines des cyanines peuvent isomériser et donc offrir une voie de désexcitation non radiative aux molécules. De plus, à ces longueurs d'onde, les niveaux d'énergie de l'état excité et celui de l'état fondamental étant proche, de nombreuses autres voies de désexcitation non radiatives de la molécule sont possibles.

Tableau 16 : Propriétés spectroscopiques des cyanines basées sur le motif **1-Me-Ind** dans le dichlorométhane et mesure des rendements quantiques dans le diméthylsulfoxyde (^a données tirées de [31]).

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
1-Me-Ind-Cy1	646 ^a	693 ^a	47 / 1050 ^a	< 1 % ^a	18 000 ^a
1-Me-Ind-Cy3	708 ^a	741 ^a	33 / 629 ^a	1,6 % ^a	204 000 ^a
1-Me-Ind-Cy5	825 ^a	868 ^a	43 / 600 ^a	3,5 % ^a	188 000 ^a
1-Me-Ind-Cy5-cyclo	894	-	-	-	26 000
1-Me-Ind-Cy7	931	960	29 / 324	0,4 %	206 000

Il est difficile de conclure sur le fait que la valeur de coefficient d'absorption molaire diminue de la triméthine à la pentaméthine puis augmente de la pentaméthine à l'heptaméthine. En effet, les valeurs présentées sont en partie issues des données mesurées par le groupe de Delcamp. Cette valeur dépend très largement des conditions de mesure ainsi que de la pureté du produit obtenu. Il

faudrait synthétiser toute la série de molécules et effectuer les mesures dans les mêmes conditions afin de pouvoir les comparer.

II.2.3. Etude des structures cristallines

Malheureusement, aucun cristal n'a pu être obtenu avec les nouvelles molécules synthétisées mais le groupe de Delcamp a rapporté les structures DRX des monométhine-, triméthine- et pentaméthine-cyanines.^[31]

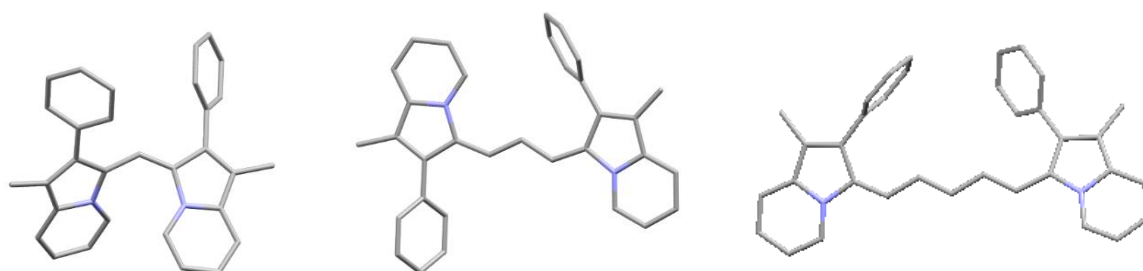


Figure 146: Structure cristallographique de la molécule *1-Me-Ind-Cy1* (gauche), *1-Me-Ind-Cy3* (milieu) et *1-Me-Ind-Cy5* (droite) (tiré de ^[31]).

D'après cette étude, la monométhine montre effectivement une torsion forte du système π -conjugué avec un angle de $49,9^\circ$ entre les deux indolizines. Cette torsion est due à une gêne stérique importante entre les deux indolizines qui sont spatialement très proches. La BLA des liaisons du pont, $0,038 \text{ \AA}$, de cette cyanine est légèrement élevée mais cette valeur est cohérente avec la non-planéité de la molécule et donc la délocalisation qui n'est pas totale de la charge tout le long de la structure.

La triméthine et la pentaméthine montrent un plan contenant la chaîne polyméthine et les deux indolizines terminales. Une différence est notable entre ces deux molécules. Afin de minimiser la gêne stérique, les phényles des indolizines de la triméthine pointent dans deux directions opposées, ce qui n'est pas le cas pour la pentaméthine. La pentaméthine, dont la chaîne est allongée, montre une légère torsion entre les deux indolizines avec un angle de $26,4^\circ$. Cette légère torsion est due à la longueur de la chaîne qui à chaque méthine peut vriller légèrement et donc induire une torsion entre les deux motifs terminaux. Cette observation est cohérente avec la BLA de $0,0146 \text{ \AA}$, plus élevée que pour la triméthine, $0,007 \text{ \AA}$, dont les indolizines sont contenues dans le même plan de la molécule.

II.2.4. Etude théorique

Les calculs théoriques, présentés par Delcamp, sont en adéquation avec les observations faites sur les structures cristallographiques. En particulier, la monométhine montre un large déplacement de Stokes comparé à la triméthine et à la pentaméthine, signe d'un comportement s'éloignant de celui d'une cyanine pour laquelle cette valeur est très petite.

Ces calculs montrent que la délocalisation de la charge au sein des différentes structures cyanines se fait parfaitement le long de la chaîne méthine ainsi qu'au sein de tout le système conjugué des deux indolizines terminales (Figure 147). Pour les deux orbitales HO et BV, une délocalisation plus importante sur les deux hétérocycles est observée comparée aux cyanines d'indolénine.

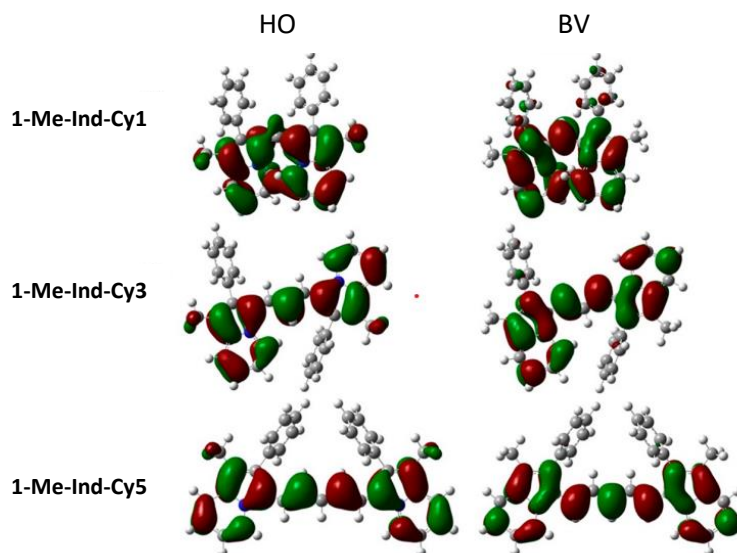


Figure 147 : Densité électronique des orbitales HO et BV des molécules *1-Me-Ind-Cy1*, *1-Me-Ind-Cy3* et *1-Me-Ind-Cy5* (tiré de [31]).

Cette délocalisation se faisant aussi au sein des indolizines, les substituants de l'indolizine en position 1 et 2 jouent donc un rôle important sur les propriétés spectroscopiques de la cyanine résultante. Faire varier ces substituants peut donc être une approche intéressante afin de moduler les propriétés spectroscopiques des molécules.

II.3. Cyanines à partir de la 1,3-diphénylindolizine

Cette approche a donc été explorée en changeant le substituant méthyle par un phényle. D'autres substitutions plus adéquates telles que l'utilisation du *para*-diméthylamino permettrait un plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques mais demanderait aussi un effort synthétique plus important. Cette approche a d'ailleurs déjà été utilisée par le groupe de Delcamp.^[278]

La présence de ce phényle permet aussi de rendre la molécule obtenue moins soluble et de l'obtenir plus facilement par précipitation. Enfin, le substrat de départ, la 1,3-diphénylindolizine (**1-Ph-Ind**), a déjà été utilisé pour la synthèse de dipôle dans le chapitre II et était donc déjà disponible au laboratoire.

II.3.1. Synthèse des cyanines

La série de cyanines phénylées, obtenues pour la première fois, a été synthétisée en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que pour la **1-Me-Ind** (Figure 148). La présence de ce phényle en position 1 ne change en rien la réactivité de l'indolizine.

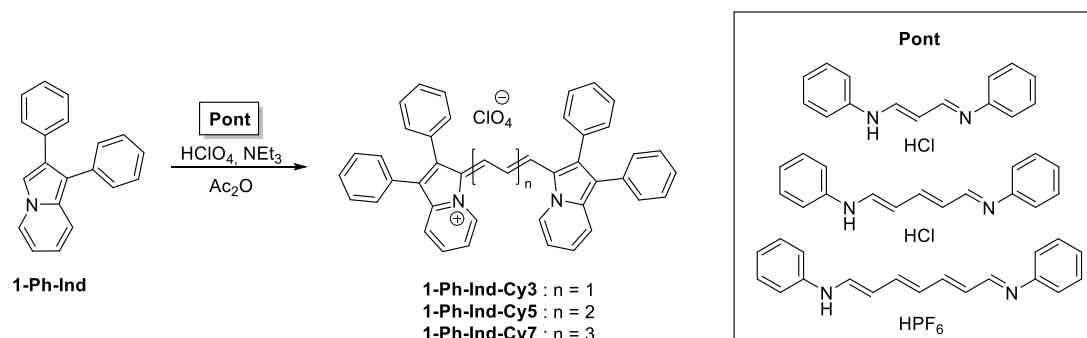


Figure 148 : Méthode de synthèse de cyanines à partir de la **1-Ph-Ind**.

La monométhine ainsi que la pentaméthine-cyanine non linéaire à partir de ce motif n'ont pas été synthétisées. La monométhine à partir de la **1-Me-Ind** montrant des émissions étranges, l'intérêt spectroscopique de cette monométhine n'a pas semblé être pertinent. De même, la pentaméthine, n'ayant montrée aucune propriété de fluorescence, n'a pas semblé utile à synthétiser.

Les rendements de synthèse pour la triméthine et la pentaméthine sont bien plus élevés que précédemment. En effet, la présence d'un deuxième phényle sur l'indolizine permet d'augmenter le phénomène de précipitation de la molécule. Néanmoins, pour l'heptaméthine le rendement de 6 % ne semble pas confirmer cette tendance. En effet, quelques mois se sont déroulés entre la synthèse du pont à sept atomes de carbones et la synthèse de cette cyanine. Un phénomène de dégradation a pu se produire entre-temps.

Tableau 17 : Rendements de synthèse de la formation des cyanines basées sur le **1-Ph-Ind**.

	η
1-Ph-Ind-Cy3	75 %
1-Ph-Ind-Cy5	93 %
1-Ph-Ind-Cy7	6 %

II.3.2. Etude spectroscopique

Les spectres d'absorption et d'émission des différentes cyanines à partir de la **1-Ph-Ind** sont présentés Figure 149. Les spectres obtenus sont légèrement déplacés dans le rouge comparés à ceux des cyanines portant le motif **1-Me-Ind** et présentant la même longueur de la chaîne polyméthine. Les bandes sont fines et structurées et montrent un épaulement dans les basses longueurs d'onde pour les absorptions.

L'absorption de la molécule **1-Ph-Ind-Cy7** montre une deuxième bande d'absorption dans les basses longueurs d'onde. Plusieurs hypothèses sont possibles. Soit cette molécule possède une

contribution vibronique importante, soit un phénomène d'isomérisation se produit au sein de la molécule. Le cas de cette molécule sera étudié par la suite.

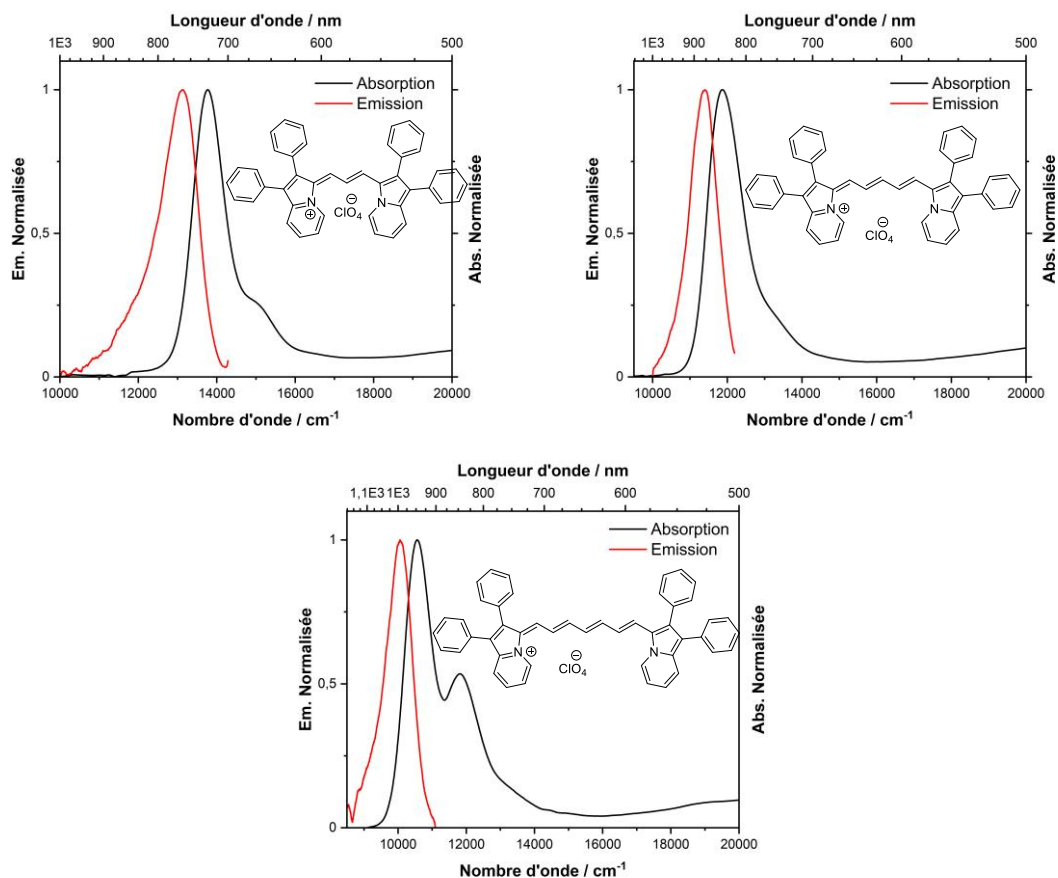


Figure 149 : Spectres d'absorption et d'émission dans le dichlorométhane des cyanines basées sur la **1-Ph-Ind**.

Pour les molécules **1-Ph-Ind-Cy3** et **1-Ph-Ind-Cy5**, un décalage entre 10 et 20 nm est observé comparé aux molécules méthylées en position 1. Pour la **1-Ph-Ind-Cy7**, ce décalage s'élève à une trentaine de nanomètres. Ce décalage bathochrome des propriétés spectroscopiques comparé aux cyanines synthétisées précédemment montre que le phényle en position 1 de l'indolizine contribue au système conjugué de la molécule. En allongeant le système, les propriétés spectroscopiques se décalent dans le rouge. Cet effet est similaire à celui obtenu en allongeant la chaîne méthyne. Néanmoins, l'allongement de la chaîne polyméthine permet un plus grand déplacement des propriétés spectroscopiques, de l'ordre de 100 nm, signe de sa plus grande contribution au système conjugué.

Les déplacements de Stokes de ces molécules sont encore plus faibles que pour les cyanines à partir de la **1-Me-Ind**. La présence d'un phényle additionnel stabilise d'autant plus l'état excité de la molécule qui se réarrange très peu.

La **1-Ph-Ind-Cy3** présente une valeur de coefficient d'absorption molaire de $173\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Cette valeur augmente d'abord pour la pentaméthine à $196\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ avant de diminuer à $177\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour l'heptaméthine. Ce comportement est cohérent avec le phénomène connu sous le nom de distorsion de Peierls. L'augmentation de la chaîne polyméthine au sein d'une cyanine permet d'abord d'engendrer une plus grande délocalisation qui se fait parfaitement entre les deux

groupements terminaux. Lorsque la chaîne devient trop longue, une torsion entraînant une perte de symétrie est observée au sein de la cyanine. Les liaisons du système ne sont alors plus tout à fait équivalentes et une augmentation de la BLA est observée.

Comme pour toutes les cyanines de ce chapitre, les déplacements de Stokes de ces molécules sont faibles et les valeurs d'épsilon sont élevées.

Cependant, les rendements quantiques, déjà peu élevés pour les cyanines à partir de la **1-Me-Ind**, sont encore plus faibles avec ce motif. En effet, l'ajout de ce nouveau phényle procure à la molécule une nouvelle liaison simple autour de laquelle des rotations sont possibles. La probabilité de désexcitation de la molécule par un phénomène non radiatif est donc augmentée.

Tableau 18 : Propriétés spectroscopiques des cyanines basées sur le motif **1-Ph-Ind** dans le dichlorométhane et mesure des rendements quantiques dans le dichlorométhane ou le σ diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
1-Ph-Ind-Cy3	726	761	35 / 634	0,4 % ^a	173 000
1-Ph-Ind-Cy5	843	877	34 / 456	0,3 %	196 000
1-Ph-Ind-Cy7	947	994	47 / 499	0,2 %	177 000

Cette série de cyanines phénylées a aussi été utile pour la mesure des rendements quantiques de proche en proche des différentes cyanines. À ces longueurs d'onde, peu de références sont répertoriées. Il a donc été plus facile de mesurer le rendement quantique de la molécule **1-Ph-Ind-Cy3** en utilisant une référence connue (bleu de Nil) puis d'utiliser cette molécule comme référence pour la mesure de la **1-Me-Ind-Cy3**. Cette dernière a ensuite pu servir de référence pour la **1-Ph-Ind-Cy5** et ainsi de suite.

II.3.3. Etude du comportement particulier de la 1-Ph-Ind-Cy7

Les propriétés spectroscopiques de la **1-Ph-Ind-Cy7** ont été mesurées dans le dichlorométhane et le diméthylsulfoxyde. Les résultats sont représentés Figure 150. Ces courbes mettent en évidence que les propriétés spectroscopiques de la molécule dépendent du solvant d'étude.

La première hypothèse est que la contribution vibronique de la molécule dépend du solvant. Cette première supposition semble peu probable au vu de l'échange du rapport entre les deux bandes visibles en absorption lors du changement de solvant (spectre c).

La deuxième hypothèse est qu'un phénomène d'isomérisation se produit. En effet, la molécule est représentée avec une configuration *trans* tout le long de sa chaîne méthine mais il se peut qu'une des doubles liaisons passe de la forme *s-trans* à la forme *s-cis* dans un solvant donné. Dans ce dernier cas, un solvant stabilise alors plus un isomère qu'un autre. D'après le spectre c, l'isomère absorbant à 841 nm est plus stabilisé dans le dichlorométhane et l'isomère absorbant à 947 nm est plus stabilisé dans le diméthylsulfoxyde. D'après les spectres d'émission (figure d), l'isomère stabilisé dans le diméthylsulfoxyde émet plus que celui stabilisé dans le dichlorométhane.

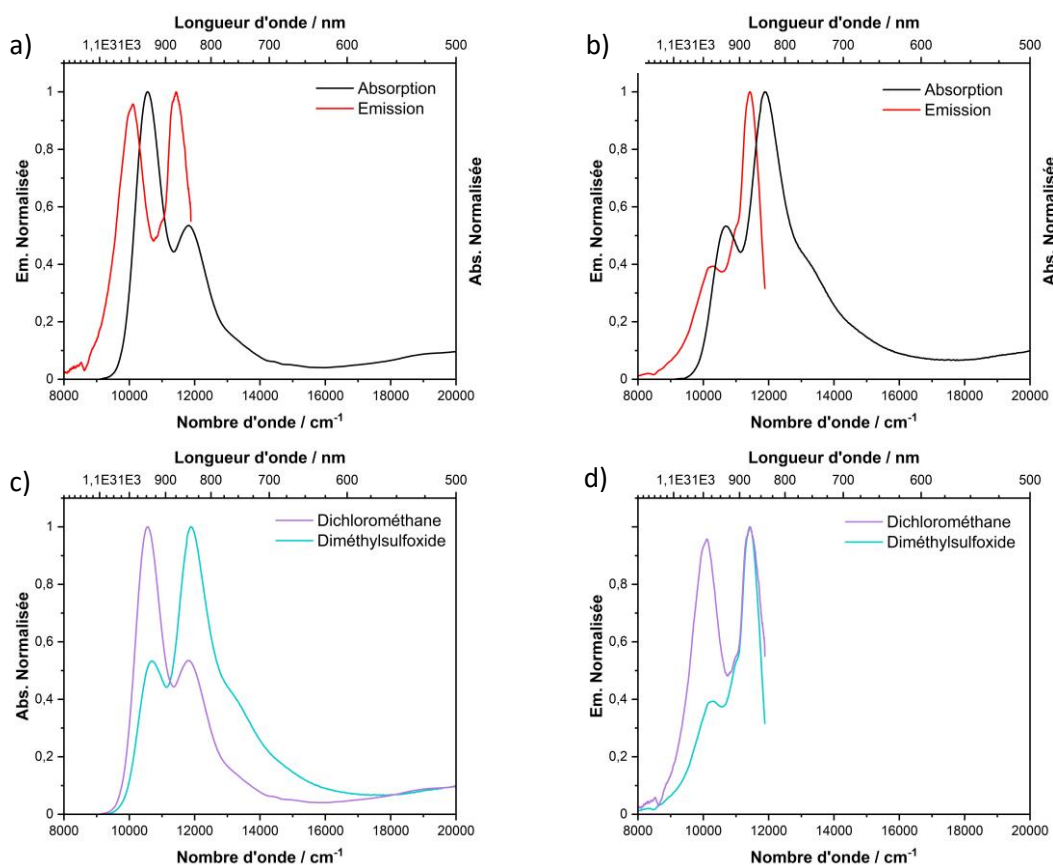


Figure 150 : Spectres d'absorption et d'émission de la **1-Ph-Ind-Cy7** dans le dichlorométhane (a) et dans le diméthylsulfoxyde (b). Spectres d'absorption (c) et d'émission (d) dans différents solvants de la **1-Ph-Ind-Cy7**.

Afin de conclure sur cette étude et valider définitivement cette hypothèse, il serait nécessaire de mener des expériences supplémentaires, notamment par RMN en fonction de la température, à condition d'identifier un solvant deutéré dans lequel le composé est soluble et pouvant être refroidi ou chauffé. La mesure à froid du spectre carbone permettrait de figer la configuration de la molécule et d'observer distinctement les deux isomères. Au contraire en chauffant, l'échange de configuration de *s-trans* à *s-cis* serait tellement rapide qu'une seule série de pics moyennés sera observable.

Néanmoins, le spectre proton, et en particulier le spectre de corrélation homonucléaire ¹H-¹H COSY, suggère très fortement la présence de deux isomères ou du moins de deux molécules dans le DMSO-d₆ (Figure 151). Certains protons montrent une corrélation entre eux et permettent de dissocier deux séries de protons appartenant à deux molécules différentes. Les deux doublets à plus de 9 ppm, dont le ratio est 1 pour 0,5, semblent montrer la présence de deux isomères.

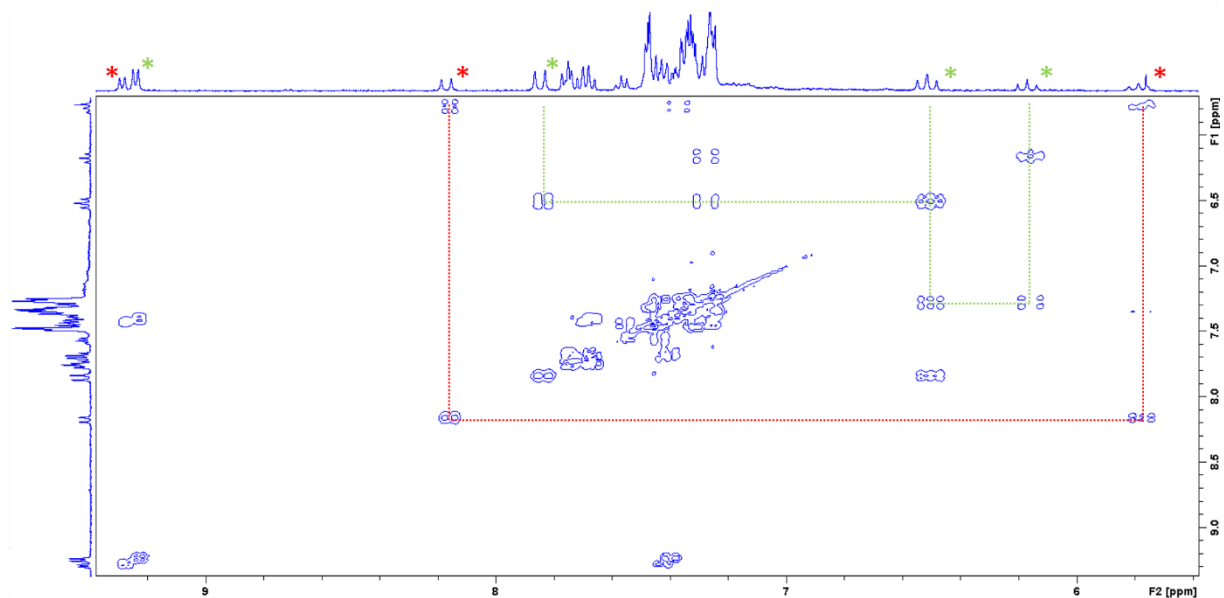


Figure 151: Spectre de corrélation homonucléaire $1H-1H$ COSY de la molécule **1-Ph-Ind-Cy7** (400 MHz, $DMSO-d_6$). Les pics marqués par une étoile verte correspondent à une molécule, ceux par une étoile rouge à une autre.

Enfin, il est aussi possible d'effectuer une mesure de temps de vie à 900 nm et à 1100 nm pour obtenir le temps de vie des deux espèces en solution. Cette expérience ne permettra pas de conclure sur la présence de deux isomères mais au moins de deux espèces différentes au sein de la solution.

Il aurait aussi été intéressant d'obtenir des cristaux de cette molécule afin d'obtenir plus d'information sur sa conformation.

II.4. Cyanines à partir de la 3-méthyl-2-phénylindolizine

Comme montré au chapitre I, deux carbones du cycle pyrrole de l'indolizine présentent une densité électronique importante et sont intéressants à fonctionnaliser. Le carbone 3, comme précédemment montré, mais aussi le carbone 1.

Des cyanines utilisant le motif **3-Me-Ind** ont déjà été décrites dans de vieux papiers russes. Ces molécules, dont seule l'absorption est étudiée, montre des propriétés spectroscopiques très décalées dans le rouge. Cet isomère est donc un motif intéressant à incorporer dans des structures de type cyanines.

Néanmoins, la densité électronique du carbone 1 étant inférieure à celle du carbone 3, les propriétés spectroscopiques des cyanines à partir de ce motif risque de montrer un déplacement hypsochrome comparé au cyanines à partir de la **1-Me-Ind**.

II.4.1. Synthèse du précurseur 3-Me-Ind

Les conditions réactionnelles pour la synthèse de la **3-Me-Ind** sont identiques à celles pour la **1-Me-Ind**, seuls changent les substrats de départ. Afin de modifier le substituant en position 3, la

bromoacétophénone est modifiée en ajoutant un méthyle en α de la cétone. Afin de modifier le substituant en position 1, la pyridine utilisée est la 2-méthylpyridine (Figure 152).

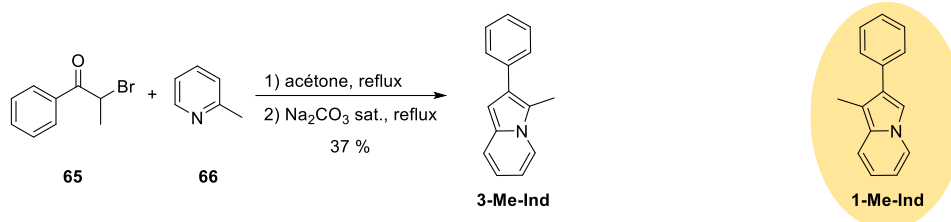


Figure 152 : Voie de synthèse de la **3-Me-Ind** (gauche). Structure de la **1-Me-Ind** (droite).

Comparé à la **1-Me-Ind** et la **1-Ph-Ind**, dont le rendement de synthèse est de l'ordre de 90 %, le rendement de cette réaction est faible avec une valeur de 37 %. En effet, le substrat, 2-bromopropiophénone est instable au contact de l'air et de l'eau, ce qui explique très probablement cette valeur.

II.4.2. Synthèse des cyanines

Les conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse des cyanines sont les mêmes que celles utilisées pour l'isomère **1-Me-Ind**. L'indolizine réagit avec un pont en présence d'une base, la triéthylamine, dans l'anhydride acétique. L'acide perchlorique est ajouté afin d'obtenir une molécule ayant comme contre anion le perchlorate et permettre ainsi à cette dernière de précipiter plus facilement dans le milieu (Figure 153).

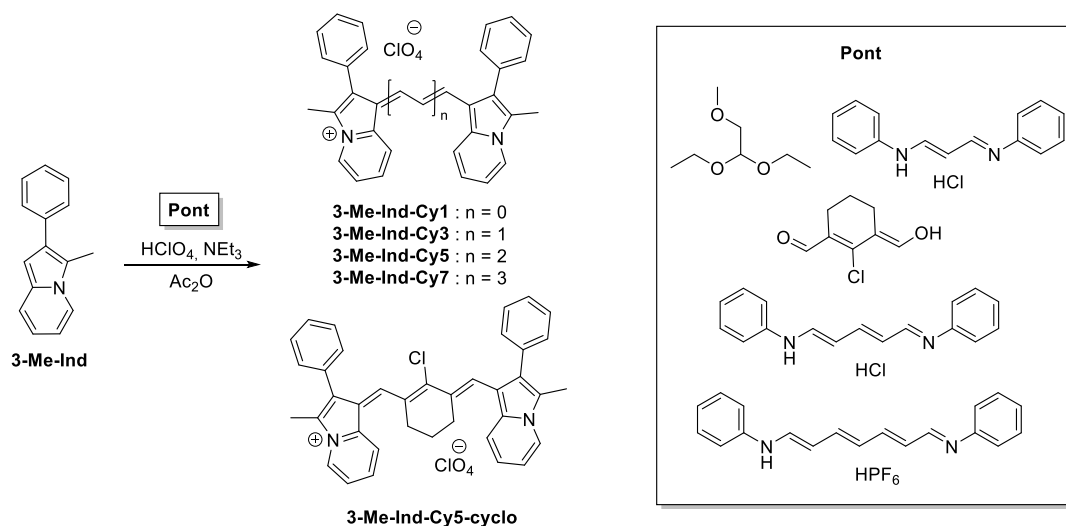


Figure 153 : Méthode de synthèse des cyanines à partir de la **3-Me-Ind**.

Toutes les réactions présentes des rendements de synthèse assez faibles. Ces rendements peuvent être expliqués par la position moins réactive mise en jeu avec cette indolizine. Aucune optimisation n'a été faite sur la synthèse des cyanines.

Tableau 19 : Rendements de synthèse de la formation des cyanines basées sur le motif **3-Me-Ind**.

	η
3-Me-Ind-Cy1	57 %
3-Me-Ind-Cy3	10 %
3-Me-Ind-Cy5	23 %
3-Me-Ind-Cy5-cyclo	3 %
3-Me-Ind-Cy7	1 %

II.4.3. Analyse des structures cristallines

Des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont été obtenus pour molécules **3-Me-Ind-Cy1** et **3-Me-Ind-Cy5** par évaporation lente de solution concentrée dans l'acétone. Les structures cristallines de ces deux composés sont représentées sur la Figure 154. Dans le cas de la triméthine-cyanine, les cristaux obtenus sont de qualité insuffisante pour obtenir une structure cristalline affinée. Des informations utiles ont quand même pu être tirées de cette structure, c'est pourquoi elle est également représentée sur la Figure 154 et sera discutée ici.

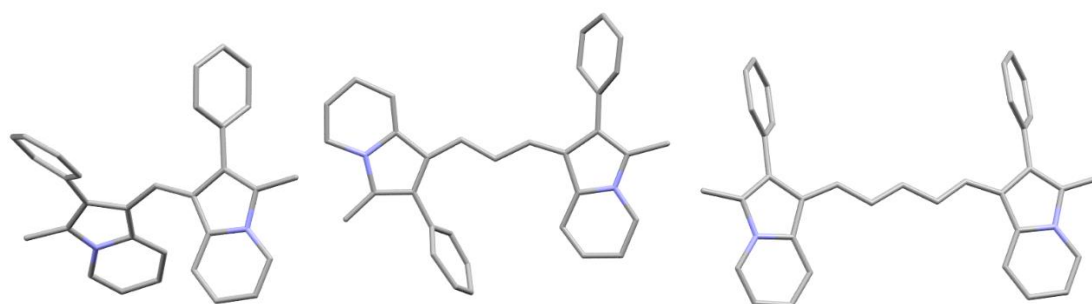


Figure 154: Structure cristallographique de la molécule **3-Me-Ind-Cy1** (gauche), **3-Me-Ind-Cy3** (milieu) et **3-Me-Ind-Cy5** (droite).

3-Me-Ind-Cy1 cristallise dans le groupe monoclinique $P 2_1/n$ avec une maille élémentaire contenant seize molécules (cation et anion perchlorate). Quatre molécules sont cristallographiquement indépendantes. **3-Me-Ind-Cy1** n'est pas plan avec un angle moyen (moyenne mesurée sur les quatre unités indépendantes) de $51,1^\circ$ entre les 2 plans définis par les motifs indolizines. Cette torsion entre les deux indolizines est cohérente avec la faible valeur de coefficient d'absorption molaire mesurée pour cette molécule. Cette déformation du système conjuguée est la même observée que pour la **1-Me-Ind-Cy1**. La conformation de la molécule est *trans* avec une BLA du pont de $0,028 \text{ \AA}$, valeur élevée pour une cyanine ce qui montre la délocalisation moins importante due à la déformation de la molécule.

Malgré la mauvaise qualité des données, il est possible d'observer que **3-Me-Ind-Cy3** est quasi plane. Les deux motifs indolizine sont coplanaires et définissent un plan moyen englobant l'ensemble de la chaîne triméthine, soit 25 atomes. Les groupements phényles en position 2 des indolizines sont tournés avec des angles d'environ 57 et 71° par rapport à ce plan moyen. Cette cyanine, comme pour

la **1-Me-Ind-Cy3**, adopte une conformation dans laquelle les deux cycles indolizines pointent dans des directions opposées. La BLA du système polyméthine de 0,0167 Å est à prendre avec précaution à cause de la qualité médiocre des cristaux obtenus.

3-Me-Ind-Cy5 cristallise dans le groupe triclinique $P\bar{1}$ avec une maille élémentaire contenant quatre molécules (cation et anion perchlorate), ainsi que quatre molécules d'acétone. Deux molécules sont cristallographiquement indépendantes. Le cation **3-Me-Ind-Cy5** est plan. Seule une légère torsion entre chaque indolizine due à la longueur de la chaîne méthine est observée, avec un angle entre les deux motifs terminaux de 5,1°, valeur nettement inférieure à **1-Me-Ind-Cy5** (26,4°). Cette différence s'explique par le caractère électrodonneur moins intense de l'isomère **3-Me-Ind** qui induit moins de torsions au sein de la molécule. Pour cette molécule, contrairement à la précédente, les deux indolizines pointent dans la même direction. La BLA moyenne mesurée sur les deux molécules indépendantes est de 0,0104 Å, cohérente avec la délocalisation de la charge tout le long du système plus importante que pour la monométhine.

II.4.4. Prédiction des propriétés spectroscopiques par calcul de densité

Les spectres d'absorption et d'émission théoriques obtenus par calculs sur les cyanines, calculs effectués par Denis Jacquemin (Université de Nantes), à partir du motif **3-Me-Ind**, sont présentés Figure 155.

Ces calculs montrent que l'allongement de la chaîne méthine induit un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques de la cyanine. L'ajout d'un groupement vinylique (CH=CH) entraîne un déplacement bathochrome d'environ 100 nm des propriétés spectroscopiques. Cette valeur est celle déjà observée pour les cyanines à partir de la **1-Me-Ind**.

Les déplacements de Stokes prédit par ces calculs sont faibles, de l'ordre de 500 cm⁻¹. Encore une fois ce sont les valeurs déjà observées pour la **1-Me-Ind**.

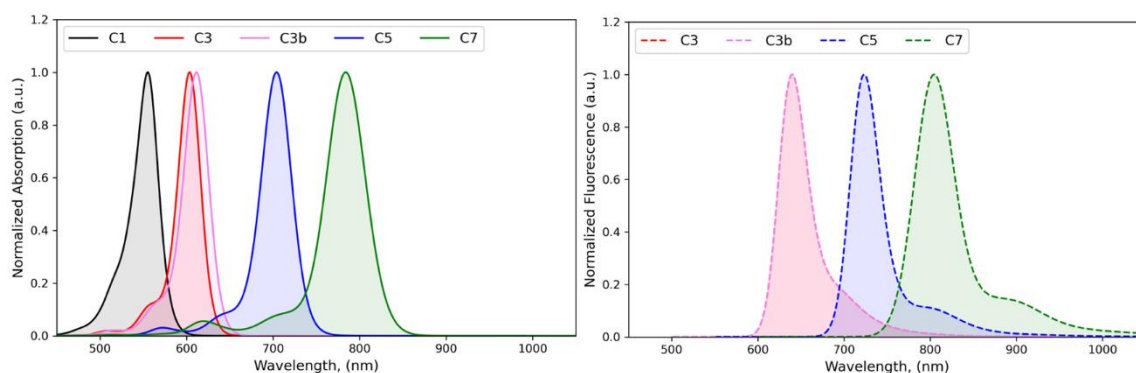


Figure 155 : Courbes d'absorption et d'émission théoriques pour les cyanines à partir de la **3-Me-Ind**.

Les calculs de DFT confirment que la monométhine-cyanine présente bien une torsion contrairement aux triméthine-, pentaméthine- et heptaméthine-cyanines qui sont, elles, linéaires (Figure 156). Cette observation est en adéquation avec la structure cristallographique obtenue pour la molécule **3-Me-Ind-Cy1** étudiée dans la partie précédente.

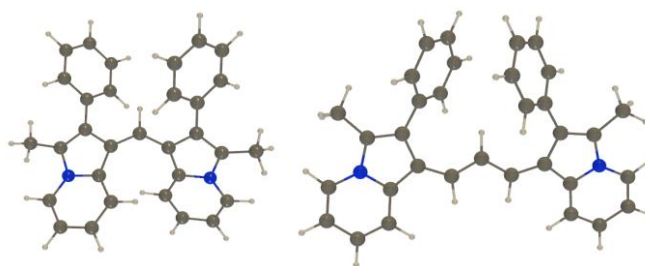


Figure 156 : Structure de **1-Me-Ind-Cy1** et de **1-Me-Ind-Cy3** prédit par calcul de DFT.

Par calculs, la conformation de la pentaméthine non linéaire n'est pas clairement définie. D'après ces calculs, deux conformations de cette molécule sont possibles. La première conformation est celle où les deux molécules d'indolizine, perpendiculaire au cycle central, pointent dans le même sens. Les deux phényles se situent du même côté par rapport au plan du cycle central ce qui induit une gêne stérique entre ces deux groupements. Pour la deuxième conformation, les deux indolizines sont aussi perpendiculaires par rapport au cycle central mais dans ce cas les deux indolizines pointent dans des directions opposées. Ainsi, les phényles se situant de part et d'autre du plan principal de la molécule, la gêne stérique est minimisée. Dans les deux cas, une distorsion importante de la molécule est visible.

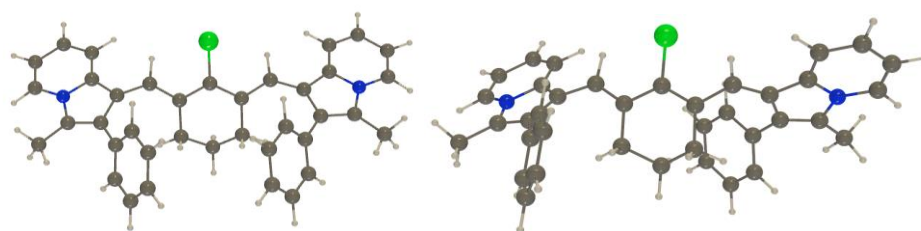


Figure 157: Structure de la **1-Me-Ind-Cy5-cyclo** prédit par calcul de DFT.

Le même groupe a aussi réalisé des calculs afin de comparer les deux nouvelles heptaméthine-cyanines, **1-Me-Ind-Cy7** et **3-Me-Ind-Cy7**. Les résultats sont présentés Figure 158. La théorie permet de prédire que l'isomère permettant le plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques au sein de structure cyanine est la **1-Me-Ind**. La différence de longueur d'onde entre les deux heptaméthines s'élève environ à 100 nm. Ces données sont cohérentes avec les calculs de densité présentés au chapitre I sur l'indolizine.

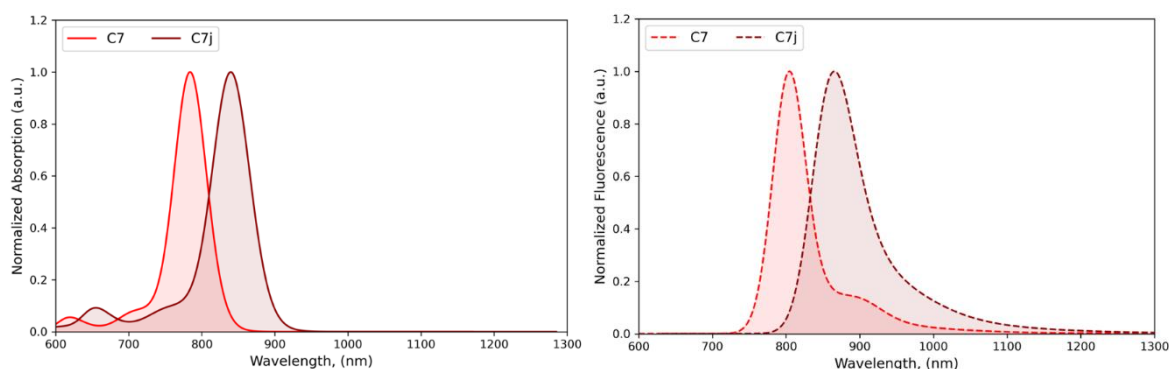


Figure 158 : Courbes d'absorption et d'émission théoriques pour la **1-Ph-Ind-Cy7** et la **3-Ph-Ind-Cy7**.

Pour ces deux cyanines, le déplacement des électrons sous photo excitation se fait principalement le long de la chaîne polyméthine et peu sur le motif indolizine, la plus grande contribution venant du carbone relié à la chaîne polyméthine et à la partie pyrrole de la molécule (Figure 159).

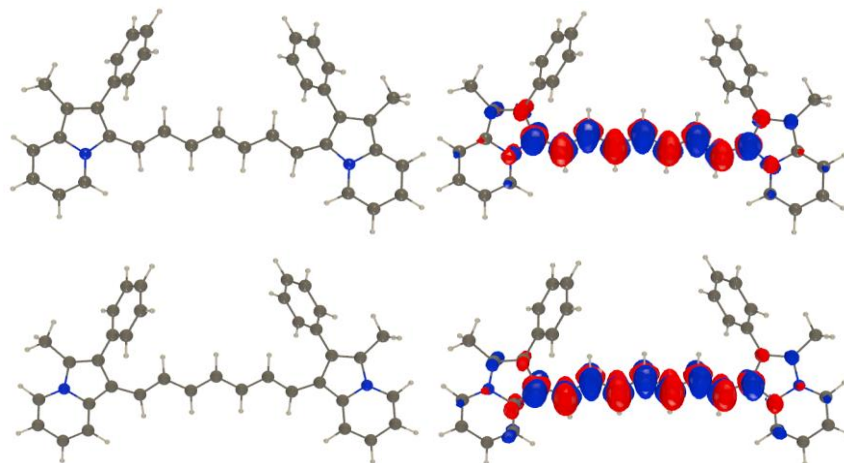


Figure 159 : Différence de densité électronique de la **1-Me-Ind-Cy7** (haut) et la **3-Me-Ind-Cy7** (bas). En rouge, lieu d'où viennent les électrons, en bleu, lieu où vont les électrons après photo-excitation.

Afin de pouvoir comparer l'influence du substituant pour les cyanines à partir de la **3-Me-Ind**, il aurait fallu effectuer des calculs afin d'obtenir les densités électroniques des orbitales frontières tout comme pour la **1-Me-Ind**.

II.4.5. Etude spectroscopique

Les spectres d'absorption des cyanines basées sur la **3-Me-Ind** dans le dichlorométhane sont présentés Figure 160. La **3-Me-Ind-Cy1** et la **3-Me-Ind-Cy5-cyclo** ont des courbes d'absorption larges avec des maximums d'absorption à 593 nm et 829 nm, respectivement. Les spectres d'absorption des autres cyanines à partir du motif **3-Me-Ind** sont fins et structurés comme attendu. Il est intéressant de noter qu'entre la **3-Me-Ind-Cy5** et la **3-Me-Ind-Cy5-cyclo** un décalage bathochrome de 63 nm est observé.

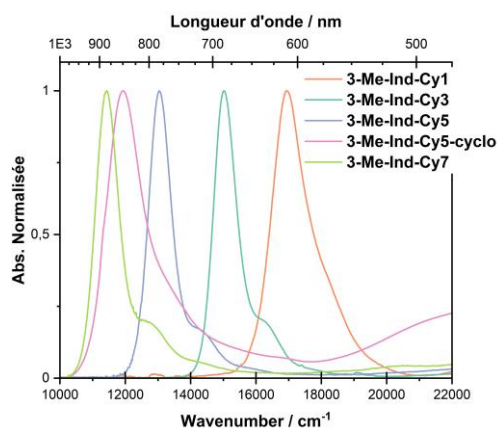


Figure 160 : Spectres d'absorption des cyanines basées sur la **3-Me-Ind** dans le dichlorométhane.

Les spectres d'absorption et d'émission des cyanines **3-Me-Ind-Cy3**, **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7** sont présentés Figure 161. Les émissions sont fines et structurées pour toutes ces molécules.

En augmentant, la longueur de la chaîne polyméthine, un déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques d'environ 100 nm en absorption et en émission est observé entre chaque ajout de motif vinylique. Ce déplacement est le même que pour les cyanines à partir de la **1-Me-Ind**.

Les déplacements de Stokes sont relativement faibles, de l'ordre de 500 cm^{-1} .

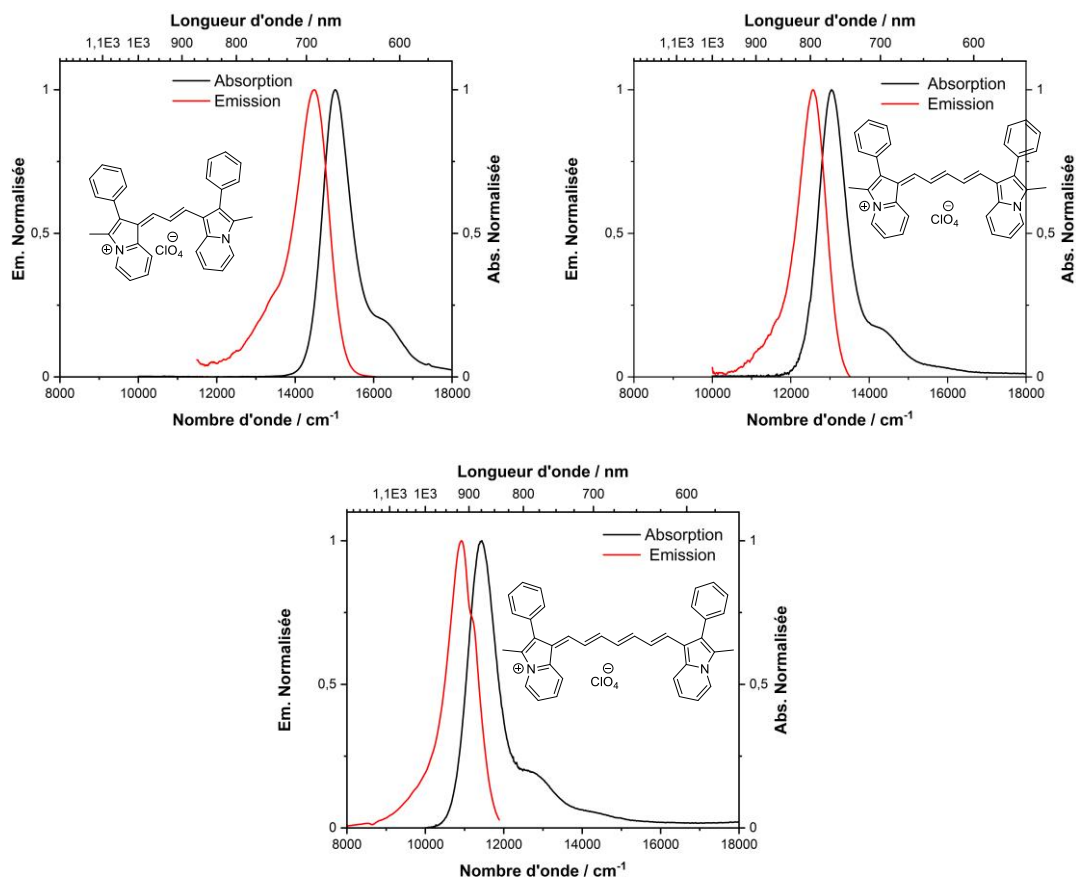


Figure 161: Spectres d'absorption et d'émission des cyanines **3-Me-Ind-Cy1**, **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7**.

La **3-Me-Ind-Cy1** et la **3-Me-Ind-Cy5-cyclo** ne présentent aucune propriété de fluorescence. À partir des calculs présentés précédemment, aucune explication n'a pu être donnée à cette non-émission.

Ces deux molécules ont des valeurs de coefficients d'absorption molaire de $16\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et $30\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivement, cohérentes avec la non-planéité de ces molécules. Pour la **3-Me-Ind-Cy1**, dont la structure cristalline a été obtenue, l'encombrement stérique de la molécule ne permet pas la planéité de la molécule et donc une bonne délocalisation de la charge au sein de cette molécule. La **3-Me-Ind-Cy5-cyclo**, montrant un cycle additionnel au sein du pont, pourrait aussi présenter un encombrement stérique important et donc une déformation importante entre les deux motifs indolizines. Cette hypothèse aurait besoin d'être confirmée par l'obtention de cristaux de cette cyanines

Le coefficient d'absorption molaire de la pentaméthine, $227\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, est supérieur à celui de la triméthine, $127\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. En allongeant la longueur de la chaîne polyméthine, un fluorophore présentant un plus grand système conjugué est obtenu. La conjugaison étant plus grande, la valeur d'épsilon augmente. Néanmoins, cette valeur diminue pour l'héptaméthine alors que le pont conjugué de la molécule étudiée est allongé d'une unité vinylique. Cette observation est cohérente avec le phénomène de distorsion de Peierls, déjà évoqué précédemment. Cette torsion est légèrement observée entre la molécule **3-Me-Ind-Cy3** et **3-Me-Ind-Cy5** via l'étude cristallographique et est encore plus importante entre les cyanines **1-Me-Ind-Cy3** et **1-Me-Ind-Cy5** comme montré précédemment.

Ces valeurs de coefficient d'absorption molaire comprises entre $127\,000$ et $227\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ correspondent aux valeurs attendues pour les structures étudiées.

Tableau 20 : Propriétés spectroscopiques des cyanines basées sur le motif **3-Me-Ind** dans le dichlorométhane et mesure des rendements quantiques dans le diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
3-Me-Ind-Cy1	593	-	-	-	16 000
3-Me-Ind-Cy3	667	687	20 / 436	1,8 %	127 000
3-Me-Ind-Cy5	766	796	30 / 492	4,3 %	227 000
3-Me-Ind-Cy5-cyclo	829	-	-	-	30 000
3-Me-Ind-Cy7	875	913	38 / 475	1,0 %	173 000

II.4.6. Comparaison des cyanines **1-Me-Ind-Cy7** et **3-Me-Ind-Cy7**

Les spectres d'absorption et d'émission des cyanines **1-Me-Ind-Cy7** et **3-Me-Ind-Cy7** ainsi que les propriétés spectroscopiques de ces molécules sont rappelées Figure 162 et Tableau 21.

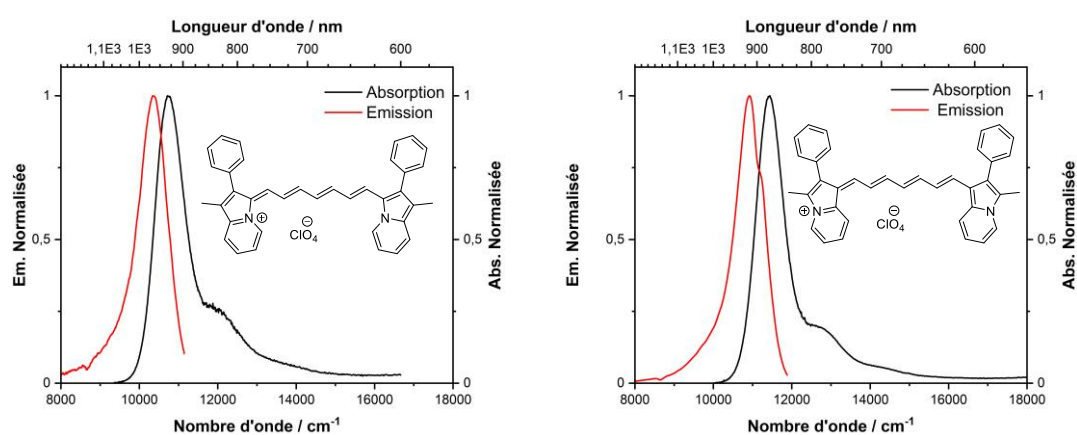


Figure 162: Spectres d'absorption et d'émission de la molécules **1-Me-Ind-Cy7** (gauche) et **3-Me-Ind-Cy7** (droite).

Comme prédit avec les densités électroniques et les calculs théoriques, les propriétés spectroscopiques de la **1-Me-Ind-Cy7** sont décalées d'environ 50 nm comparé à la **3-Me-Ind-Cy7**.

La valeur du coefficient d'absorption molaire supérieure de la **1-Me-Ind-Cy7** ainsi que le déplacement de Stokes inférieur pour cette dernière sont cohérents avec le caractère plus électrodonneur de l'isomère **1-Me-Ind** comparé à la **3-Me-Ind**.

Cette différence entre les deux isomères est très certainement due à la différence de mésomérie entre ces deux isomères. En effet, la densité électronique de la cyanine est très certainement très bien délocalisée sur la chaîne méthyne ainsi que sur les deux indolizines pour la **1-Me-Ind-Cy7**. Cette délocalisation sur les indolizines est sûrement moins importantes pour la **3-Me-Ind-Cy7**.

Pour confirmer cette hypothèse, il faudrait, comme pour les cyanines à partir de la **1-Me-Ind**, calculer les densités électroniques de la HO et de la BV des différentes molécules.

Tableau 21 : Propriétés spectroscopiques des heptaméthine dans le dichlorométhane et mesure des rendements quantiques dans le diméthylsulfoxyde.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
1-Me-Ind-Cy7	931	960	29 / 324	0,4 %	206 000
3-Me-Ind-Cy7	875	913	38 / 475	1,0 %	173 000

Cette étude est seulement faite sur l'heptaméthine mais la conclusion est identique pour les autres cyanines.

II.4.7. Synthèse en nanoparticules Pluronic F127 non stabilisées avec de la silice

Le déplacement de Stokes faible de ces nanoparticules complique leur utilisation en imagerie. En effet, le recouvrement trop important entre le spectre d'absorption et d'émission de ces cyanines risque d'entraîner une forte réabsorption de l'émission émise par la molécule.

Pour remédier à ce problème, il est possible d'envisager la synthèse d'une nanoparticule encapsulant plusieurs colorants ayant des caractéristiques optimales pour subir le phénomène de FRET. Cette méthode permet ainsi d'augmenter l'écart entre la valeur de la longueur d'onde du laser excitateur et la longueur d'onde du signal récupéré. Deux conditions sont nécessaires pour observer un phénomène de FRET efficace: un bon recouvrement entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur ainsi qu'une distance spatiale relativement faible entre les deux molécules mises en jeu.

Le recouvrement spectral des courbes d'absorption et d'émission, présenté Figure 163, des cyanines **3-Me-Ind-Cy3**, **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7** permet d'en faire des candidats idéaux pour cette expérience.

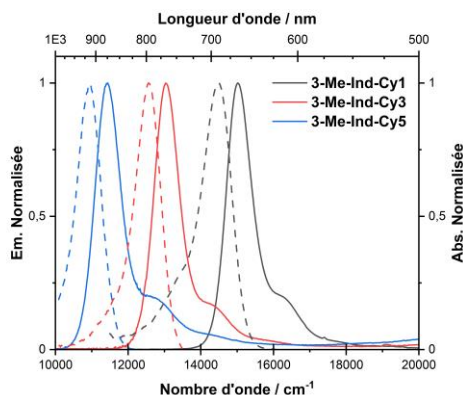


Figure 163: Courbes d'absorption (traits pleins) et d'émission (traits pointillés) des molécules **3-Me-Ind-Cy3**, **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7**.

La deuxième caractéristique nécessaire, le rapprochement spatial, peut être réalisée en synthétisant des nanoparticules encapsulant les trois fluorophores. La méthode de nanoencapsulation développée précédemment par l'équipe et déjà utilisée sur les dipôles du Chapitre II a donc été appliquée pour encapsuler les cyanines **3-Me-Ind-Cy3**, **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7**.

Avant de réunir les trois fluorophores en une seule nanoparticule, des tests sur des nanoparticules à base de la triméthine, la pentaméthine ou l'heptaméthine seules ont été réalisés. Malheureusement, toutes les nanoparticules n'ont pas pu être obtenues.

Les chromophores ont été encapsulés à différents pourcentages massiques afin d'obtenir le pourcentage optimal d'encapsulation, c'est-à-dire, la fraction massique pour laquelle la fluorescence de la nanoparticule est optimale. Cependant, lors du processus d'encapsulation, l'ajout de TEOS, utilisé pour stabiliser la nanoparticule via un réseau de silice, a mené à la dégradation des différents fluorophores. En effet, un changement de couleur du vert au marron se produit pour toutes les solutions après cet ajout.

La dégradation de la nanoparticule à base de l'heptaméthine est plus rapide avec un changement de couleur observé avant même l'ajout du TEOS. L'étude de la nanoparticule associée n'a donc pas pu être faite.

L'intensité de l'émission en fonction de la fraction massique de colorant comparée à la masse de Pluronic F127 au sein de la nanoparticule non stabilisée pour les fluorophores **3-Me-Ind-Cy3** et **3-Me-Ind-Cy5** est présentée Figure 164. Pour les deux nanoparticules, un changement de pente est observé à 0,15 % massique, fraction où les propriétés spectroscopiques de la nanoparticule sont optimales.

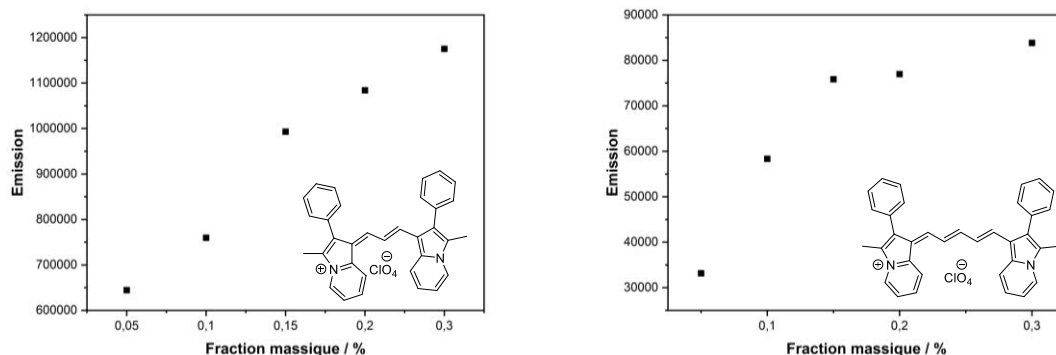


Figure 164: Courbe de l'intensité de l'émission en fonction de la fraction massique de colorant par rapport au pluronic F127 pour la **3-Me-Ind-Cy3** (gauche) et **3-Me-Ind-Cy5** (droite).

L'absorption et l'émission normalisées des nanoparticules de la **3-Me-Ind-Cy3** et la **3-Me-Ind-Cy5** sont présentées Figure 165.

Pour la **3-Me-Ind-Cy3**, les courbes obtenues sont les mêmes que pour le fluorophore en solution. La nanoencapsulation n'a donc aucun effet sur les propriétés spectroscopiques de la molécule.

Pour la **3-Me-Ind-Cy5**, les mêmes maximums d'absorption et d'émission qu'en solution sont obtenus. Néanmoins, une bande d'absorption supplémentaire à environ 670 nm est observée. Cette bande suggère que de l'agrégation au sein de la nanoparticule se produit pour cette cyanine.

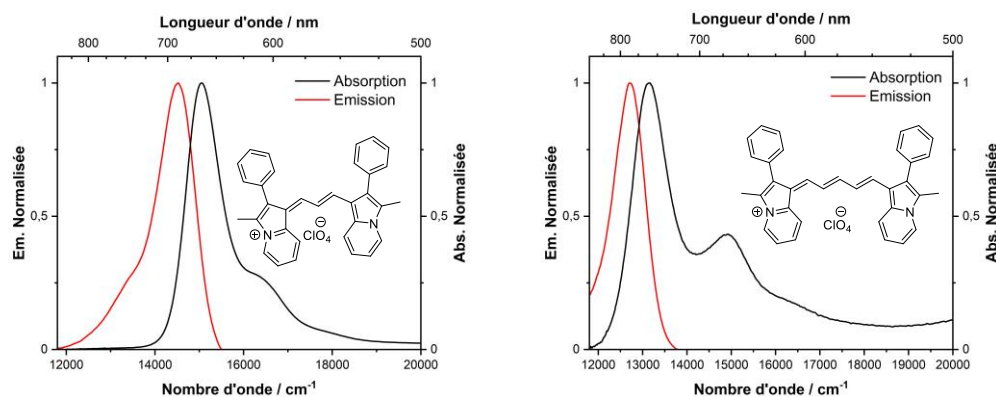


Figure 165: Spectres d'absorption et d'émission des nanoparticules à base de la **3-Me-Ind-Cy3** (gauche) et de la **3-Me-Ind-Cy5** (droite).

Une fois cette première étude réalisée, il a été possible de synthétiser une nanoparticule rassemblant les trois fluorophores. D'après la littérature, pour observer un phénomène de FRET efficace, la nanoparticule doit contenir deux fois plus de donneur que d'accepteur.

Même si la fraction massique optimale pour la fluorescence est de 0,15 %, une fraction massique inférieure a été choisie afin d'éviter les phénomènes d'agrégation observés dans les nanoparticules contenant une seule cyanine.

Les propriétés spectroscopiques de la nanoparticule possédant 0,1 % massique de triméthine et 0,05 % massique de la pentaméthine et de l'heptaméthine sont présentées Figure 166.

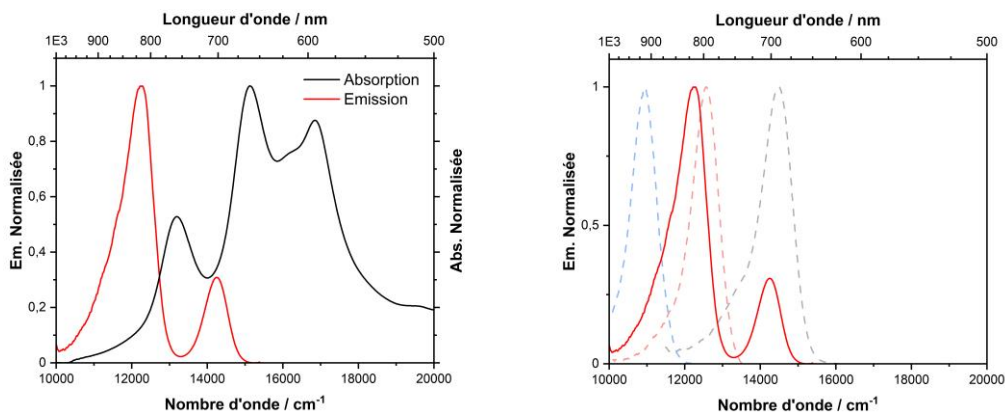


Figure 166 : Propriétés spectroscopiques de la nanoparticule composée de 0,1 % massique de **3-Me-Ind-Cy3** et 0,05 % massique de **3-Me-Ind-Cy5** et **3-Me-Ind-Cy7** à $\lambda_{exc} = 650$ nm (gauche). Spectres d'émission de la nanoparticule superposés aux spectres d'émission de **3-Me-Ind-Cy3**, de **3-Me-Ind-Cy5** et de **3-Me-Ind-Cy7** (droite).

D'après l'absorption de la nanoparticule, l'absorption ainsi que l'émission caractéristique de la **3-Me-Ind-Cy7** n'apparaissent pas. Deux hypothèses sont possibles. Soit l'heptaméthine n'est pas encapsulée au sein de la micelle, soit son temps de stabilité en solution est inférieur à celui nécessaire pour synthétiser la micelle. Si le chromophore se trouvait hors de la micelle, de l'agrégation se trouverait au fond de la cuve, ce qui n'est pas le cas. Il semblerait donc que cette molécule se dégrade.

Des agrégats de la triméthine sont observés, ce qui n'était pas le cas pour la nanoparticule contenant seulement cette molécule. Les deux autres bandes d'absorption, à 661 nm et 758 nm, correspondent bien aux absorptions de la triméthine et de la pentaméthine-cyanines. Les coefficients d'absorption molaire étant proches pour ces deux molécules, observer une absorbance deux fois plus importante pour la triméthine comparée à la pentaméthine est cohérent avec le rapport massique entre les deux molécules.

L'émission montre une faible bande correspondant à l'émission de la cyanine **3-Me-Ind-Cy3** et une forte bande caractéristique de l'émission de la **3-Me-Ind-Cy5**, signe que le phénomène de FRET est efficace. Un léger déplacement bathochrome est observé entre la nanoparticule contenant seulement la pentaméthine et la nanoparticule contenant les trois fluorophores.

Cette nanoparticule permet d'obtenir un candidat adéquat pour l'imagerie par fluorescence en excitant la nanoparticule à 650 nm à un photon, voire à 1300 nm en ADP et en récupérant un signal aux environs des 800 nm. Optimiser la synthèse des cyanines ou de la nanoparticule pourrait servir à stabiliser les différents fluorophores au sein de la nanoparticule.

En conclusion, les longueurs d'onde mises en jeu pour ces nanoparticules rendent leur utilisation pour l'imagerie médicale intéressante. Néanmoins, il est nécessaire de trouver une solution à leur faible stabilité. Le groupe de Prodi encapsule des cyanines possédant au préalable une fonction silice permettant la stabilisation du fluorophore au sein de la nanoparticule. Cette voie n'a pas été explorée car elle nécessite, d'un point de vue synthétique, de changer la synthèse des cyanines dès la première étape.^[279,280]

III. Conclusion

L'imidazopyridine possède une réactivité complètement différente de celles des indolénines ou des indolizines possédant un cycle pyrrole à la place du cycle imidazole. Cette différence rend la synthèse de cyanines à partir du motif imidazopyridine peu triviale. La méthode qui semble la plus prometteuse pour en obtenir serait donc la synthèse « one-pot » d'une bis-imidazopyridine, limitant par la même occasion la possibilité d'allonger le pont méthine de la cyanine obtenue.

Néanmoins, une série de molécules monométhines a pu être obtenue. Ces molécules montrent des absorptions intéressantes et modulables en changeant les substituants du phényle central de la molécule. Aucune fluorescence n'est observée due aux rotations libres possibles au sein de la molécule. Ces molécules pourraient être synthétisées avec les autres isomères d'imidazopyridines. Chaque isomère montrant un caractère donneur plus ou moins important, l'utilisation de l'isomère ainsi que du substituant adéquat sur le phényle permettraient de moduler les propriétés spectroscopiques de la molécule résultante afin d'obtenir l'absorption voulue. De plus, utiliser l'autre isomère d'imidazo[1,5-*a*]pyridine, dont la synthèse est plus facilement modulable, permettrait de changer les substituants de la molécule afin d'insérer des groupes diméthylamino sur tous les phényles de la molécule. Ces fonctions amines pourraient ensuite interagir avec l'albumine afin de bloquer toutes les rotations au sein de la molécule et d'induire de la fluorescence au sein de la monométhine.

La série de cyanine à partir de la 1-méthyl-2-phénylindolizine a été complétée avec deux nouvelles cyanines. En particulier l'heptaméthine à partir de ce motif montre des propriétés spectroscopiques remarquables pour des molécules ayant cette longueur de pont.

La 2-phényl-3-méthylindolizine, jusqu'alors jamais utilisé dans d'autres structures de colorant que des structures dipolaires, a montré une réactivité similaire à son isomère et a pu être utilisée pour la synthèse de cyanines. Les différentes cyanines résultantes ont montré des propriétés spectroscopiques intéressantes, en particulier pour la synthèse de nanoparticules FRET.

Synthétiser les différentes triméthine-, pentaméthine- et heptaméthine-cyanines à partir de la **3-Me-Ind** possédant en position 3 une chaîne alkylée avec un groupement sulfonate terminal, pouvant servir de fonction d'ancrage, permettrait d'obtenir des nanoparticules stables au sein desquelles le processus de FRET pourrait avoir lieu efficacement à des longueurs d'onde situées dans le proche infrarouge.

Extension chapitre III : Autres
structures de fluorophores explorées à
partir de la 1-phénylimidazo[1,5-
a]pyridine

Les structures cyanines à bases d'imidazo[1,5-a]pyridine, pouvant être synthétisées à partir de la 1-phénylimidazo[1,5-a]pyridine et de ponts déjà disponibles au laboratoire, ont d'abord été choisies afin de décaler les propriétés spectroscopiques dans le rouge en utilisant les hétérocycles d'intérêt comme fort groupe électrodonneur. Cependant, comme présenté dans le Chapitre I, de nombreuses autres structures permettent d'atteindre des propriétés spectroscopiques dans le NIR I voir dans le NIR II. Ce chapitre traite des voies de synthèses abouties ou non pour d'autres structures de fluorophores à partir du motif imidazo[1,5-a]pyridine exclusivement.

I. Pyrrolopyrrole cyanines (PPCy)

I.1. Molécule cible

La première famille de molécules explorées est les pyrrolopyrrole cyanines (**PPCy**). Ces molécules basées sur le motif dicétopyrrolopyrrole (**DPP**), fort groupe électroaccepteur, montrent de forte absorption dans le proche infrarouge. Ces molécules, de structure D-A-D, ne fluorescent pas avant complexation avec un atome de bore entre les hétéroatomes de la molécule. En bloquant toutes rotations ainsi qu'en forçant la planéité du système conjugué par complexation avec un atome de bore entre les hétéroatomes du système, une forte fluorescence avec des rendements élevés est restaurée.^[281] Les propriétés optiques de cette famille de fluorophores sont facilement modulables en faisant varier le groupe terminal de la molécule. Plus le groupement terminal sera un groupe électrodonneur fort, plus un décalage bathochrome de l'absorption sera observé.^[282] Utiliser l'imidazo[1,5-a]pyridine, identifié comme isomère le plus électrodonneur dans le chapitre II, au sein de cette structure pourrait donc donner des résultats spectroscopiques intéressants. La nécessité d'un motif électrodonneur présentant un motif pyrimidique permettant la complexation avec le bore à l'étape finale de la synthèse avec le motif pyrrolique de la **DPP**, rend l'utilisation de l'imidazo[1,5-a]pyridine possible. De nombreuses molécules ayant un motif pyrimidique ont été utilisées dans des structures **PPCy** telles que le benzodithiazole, la pyridine, la pyrimidine ou bien encore la quinoxaline.^[283] L'imidazole, motif sur lequel repose la réactivité l'imidazo[1,5-a]pyridine a, quant à lui, jamais été utilisé dans de telles structures.

La structure de la **PPCy** basée sur le motif imidazopyridine est présentée Figure 167.

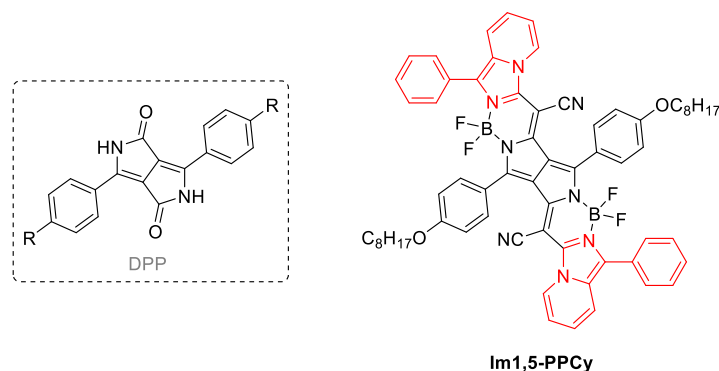


Figure 167: Structure de la **DPP** (gauche) et de la pyrrolopyrrole cyanine cible (droite).

Le précurseur **DPP** étant peu soluble dans les solvants organiques à cause de fortes liaisons intermoléculaires liées à la présence de liaisons hydrogènes ainsi que d'empilement π - π , des chaînes octyloxy latérales ont été délibérément ajoutées afin d'améliorer sa solubilité au cours des différentes étapes de synthèses.^[284]

La rétrosynthèse de la molécule **Im1,5-PPCy** cible est présentée Figure 168.

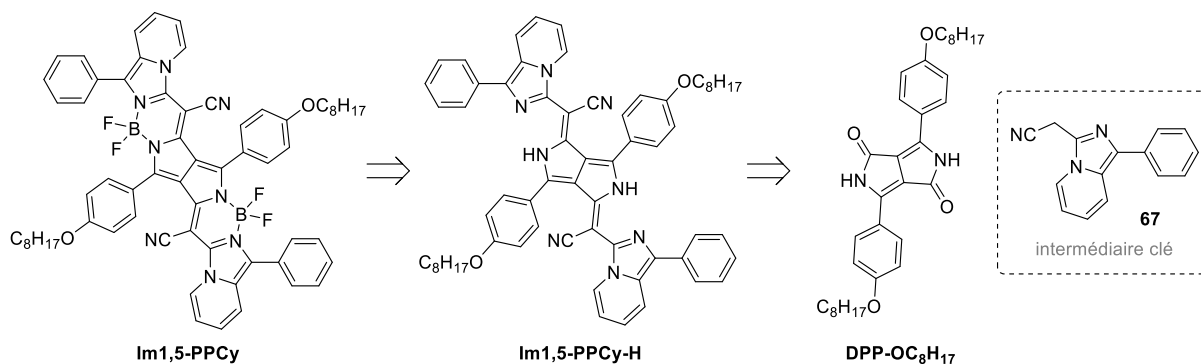


Figure 168: Rétrosynthèse de la pyrrolopyrrole cyanine cible à partir du motif imidazo[1,5-a]pyridine.

La synthèse de **Im1,5-PPCy-H** se fait via une réaction de condensation entre la dicétopyrrolopyrrole, exhibant des chaînes octyloxy latérales, et l'imidazopyridine, portant un phényle en position 1 et une fonction nitrile en position 3. Une fois cette molécule obtenue une étape de complexation du bore avec du diéthyléthérate de trifluorure de bore se produit afin d'obtenir la molécule cible finale.^[285]

La synthèse de la dicétopyrrolopyrrole utilisée au cours de cette synthèse est décrite et ne consiste pas, en soi, un défi de synthèse hormis sa faible solubilité qui complique son utilisation et sa réactivité.^[286] L'intermédiaire clé de cette synthèse est l'intermédiaire d'imidazopyridine portant une fonction nitrile en position 3, qui n'est pas décrit dans la littérature. Le composé nitrilé en position 3 d'imidazo[1,5-a]pyridine et non phénylé est seulement décrit dans un brevet de 1982.^[287]

Pour le nitrile d'imidazopyridine, la voie de synthèse la plus intuitive et utilisée dans le brevet est la stratégie s'inspirant de la méthode de synthèse décrite au chapitre II pour les imidazopydines.

Les substituants présents à la position 1 et 3 de l'imidazopyridine sont régis par la structure des réactifs utilisés. L'amine choisie permet d'introduire le groupe phényle en position 1 et le chlorure d'acyle utilisé permet d'introduire la fonction nitrile en position 3. Le chlorure d'acyle est lui-même facilement synthétisable à partir de l'acide carboxylique correspondant (Figure 169).

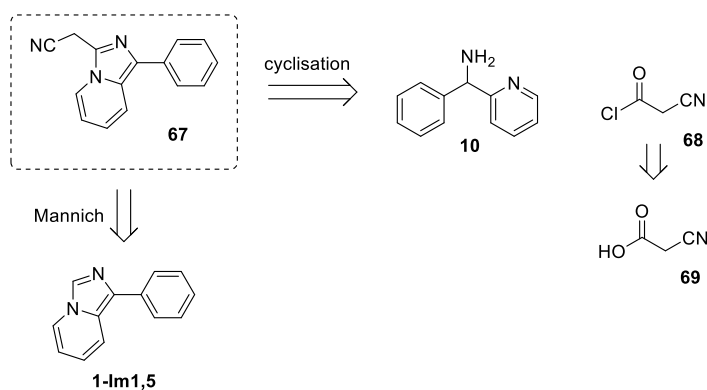


Figure 169: Rétrosynthèses de la molécule 67.

Une autre méthode de synthèse a été également envisagée pour la synthèse de ce précurseur à partir de la 1-phénylimidazo[1,5-a]pyridine par réaction de Mannich. Cette réaction, qui n'est pas décrite sur l'imidazo[1,5-a]pyridine, montre de bons rendements sur l'imidazo[1,2-a]pyridine.^[288] Cette réaction plus divergente permettrait d'obtenir la molécule désirée à partir de l'imidazopyridine dont la synthèse a déjà été développée.

I.2. Synthèse

Pour la synthèse du **DPP**, déjà décrite, le 4-hydroxy-benzonitrile et le 1-bromo-octane, tous deux commerciaux, sont utilisés comme réactifs dans une réaction de Williamson. La chaîne octyloxy ainsi introduite permet la solubilité minimale du **DDP**. Le 4-(octyloxy)benzonitrile réagit avec le diéthyle succinate via une condensation de Stobbe pour obtenir le **DPP** final (Figure 170). Les meilleurs rendements pour cette réaction sont obtenus à partir de nitriles aromatiques peu encombrés et appauvris en électrons, ce qui n'est pas le cas du 4-(octyloxy)benzonitrile.

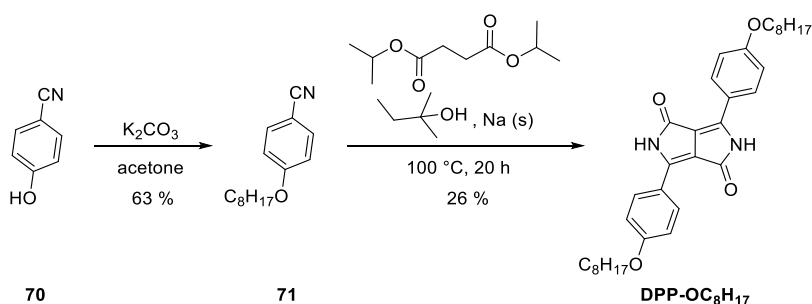


Figure 170: Synthèse de la **DPP-OC₈H₁₇**.

Le produit ainsi obtenu, étant faiblement soluble, précipite du milieu réactionnel. Le rendement de 26 % de la deuxième étape est cohérent avec les rendements typiquement obtenus pour ce type de réaction.^[284] En effet, la présence du groupe donneur en *para* du phényle désactive la réactivité du nitrile aromatique.

L'imidazopyridine cible a été synthétisée par la première voie de synthèse présentée dans la partie précédente. La première étape de cette synthèse est la formation du chlorure d'acyle à partir de l'acide cyanoacétique en présence de chlorure d'oxalyle. Ce chlorure d'acyle réagit ensuite avec le α -phényl-2-pyridineméthanamine pour former l'amide correspondant. Enfin, cet amide est cyclisé en milieu acide pour donner l'imidazopyridine cible (Figure 171).

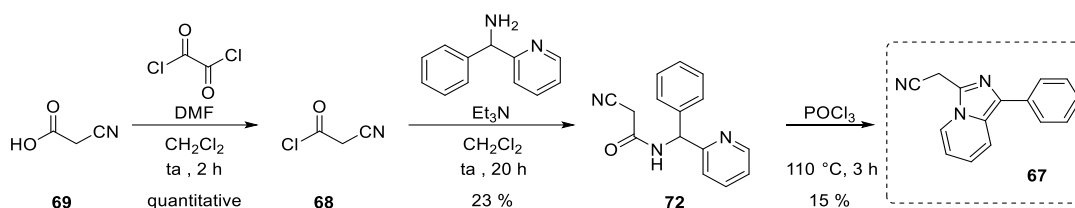


Figure 171: Synthèse de l'imidazopyridine 67.

Les rendements des deux réactions finales, 23 % et 15 %, respectivement, sont faibles comparés aux résultats obtenus précédemment. Cette différence peut s'expliquer par la présence de la fonction nitrile qui appauvrit en électrons le chlorure d'acyle utilisé.

À la vue de la solubilité du **DPP**, la première étape de condensation entre la fonction nitrile de l'imidazopyridine et l'énone de la **DPP**, nécessite un solvant ayant un point d'ébullition élevé. Cette réaction a été suivie par UV-visible. Dès que le pic d'absorption à 510 nm, caractéristique de la **DPP**, disparaît la réaction est arrêtée. L'intermédiaire **Im1,5-PPCy-H** étant peu soluble dans les solvants organiques est utilisé sans purification additionnelle. La complexation par le bore permet d'améliorer légèrement la solubilité du produit final obtenu. Ce dernier peut ainsi être purifié par chromatographie sur gel de silice (Figure 172).



Figure 172: Synthèse de la Im1,5-PPCy.

Les rendements de ces deux réactions, 48 % et 78 %, respectivement, sont globalement bons.

I.3. Etude spectroscopique préliminaire

Les spectres d'absorption et d'émission des molécules **Im1,5-PPCy-H** et **Im1,5-PPCy** sont présentés Figure 173. Les deux courbes montrent un épaulement vibronique dans les basses longueurs d'onde, caractéristique de cette structure. La complexation par le bore a un double effet sur le spectre d'absorption de la molécule. Un léger déplacement hypsochrome ainsi qu'un affinement de la bande sont observés.

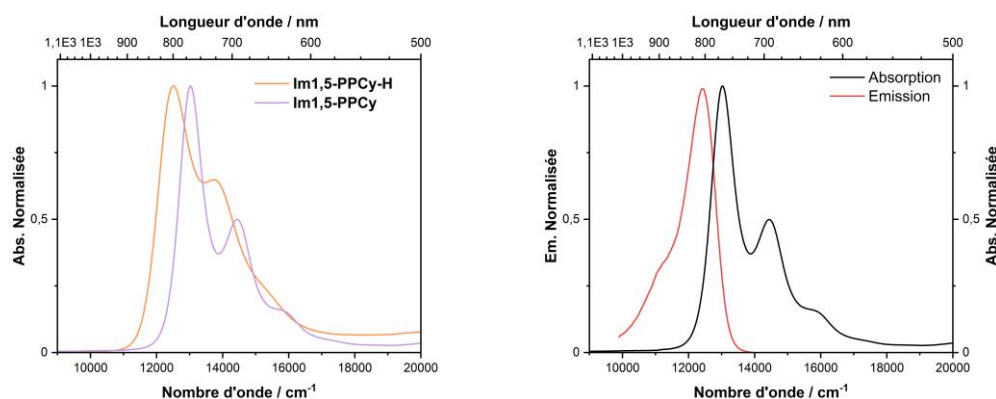


Figure 173: Courbe d'absorption des molécules **Im1,5-PPCy-H** et **Im1,5-PPCy** dans le chloroforme (gauche). Courbe d'absorption et d'émission de la **Im1,5-PPCy** dans le chloroforme (droite).

La **Im1,5-PPCy** montre un maximum d'émission à 804 nm. Le faible déplacement de Stokes, 550 cm^{-1} , est caractéristique de ces structures qui possèdent un comportement proche de celui des cyanines (Tableau 22). Le rendement quantique de la molécule, 4 %, est faible comparé à d'autres **PPCy** décrites dans la littérature. Une rotation autour des phényles présents en position 3 des imidazopyridines est possible et peut potentiellement avoir un impact sur l'intensité de la fluorescence de la molécule. Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait synthétiser la molécule sans phényle substituant l'imidazopyridine et étudier les propriétés spectroscopiques de cette molécule, en particulier, mesurer le rendement quantique.

Tableau 22: Propriétés spectroscopiques des molécules **Im1,5-PPCy-H** et **Im1,5-PPCy** dans le chloroforme.

	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm / cm^{-1})	ϕ_f
Im1,5-PPCy-H	800	-	-	-
Im1,5-PPCy	770	804	34 / 550	4 %

La faible solubilité dans les différents solvants organiques du composé rend la mesure du coefficient d'absorption molaire ε compliquée.

L'émission très décalée dans le rouge de cette structure en utilisant l'imidazopyridine comme groupe électrodonneur est prometteuse. Afin d'obtenir encore un plus grand déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques, une modulation du donneur ainsi que de l'accepteur pourrait être intéressante. En effet, le caractère électrodonneur peut être renforcé en substituant les positions libres de la pyridine tandis que le caractère accepteur peut être renforcé en changeant les chaînes octyloxy par une fonction dinitrile au détriment de la solubilité.^[283]

Remplacer le motif BODIPY par un motif *aza*-BODIPY au sein de cette molécule pourrait aussi être une modification intéressante à étudier.

II. BBDT

II.1. Molécules cibles

Dans une seconde approche, nous avons envisagé d'utiliser l'imidazopyridine comme groupe électrodonneur au sein de structure D- π -A- π -D présentant comme groupe électroaccepteur central le **BDT** ou le **BBDT** (Figure 174). Comme décrit dans le chapitre I, ces structures, en utilisant le groupe électrodonneur adéquat, peuvent exhiber des émissions au-delà des 1000 nm.

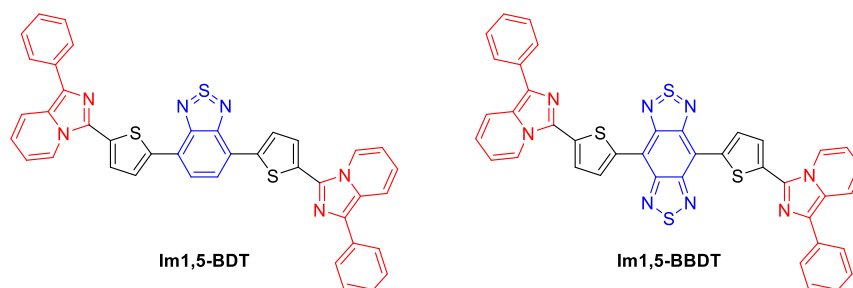


Figure 174: Molécules cibles D-A-D avec le **BDT** ou le **BBDT** comme groupe électroaccepteur.

La molécule dont le précurseur accepteur est le plus simple à synthétiser est la molécule **Im1,5-BDT**. La méthode classique de synthèse de ce type de fluorophore est via un couplage de Stille entre le **BDT** dibromé, dont la synthèse est décrite à partir de la benzène-1,2-diamine^[289], et le groupe électrodonneur d'intérêt portant un groupement tributylétain (Figure 175).^[290]

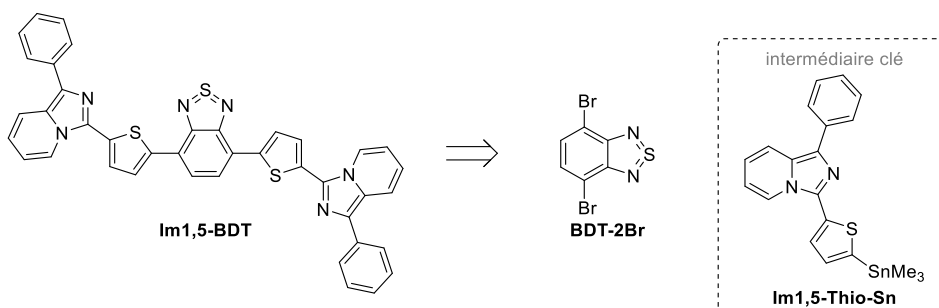


Figure 175: Rétrosynthèse de la molécule **Im1,5-BDT**.

Le stannique d'intérêt peut être synthétisé soit à partir de l'imidazopyridine portant un phényle en position 1 et un thiophène bromé en position 3 par lithiation,^[291] soit par lithiation directe du cycle thiophène du composé **Im1,5-Thio** (Figure 176). L'imidazopyridine étant un fort groupe électrodonneur, la présence du brome n'est en effet pas forcément nécessaire pour faire réagir le composé dans le but d'obtenir un lithien comme cela a été vérifié expérimentalement avec le motif indolizine.

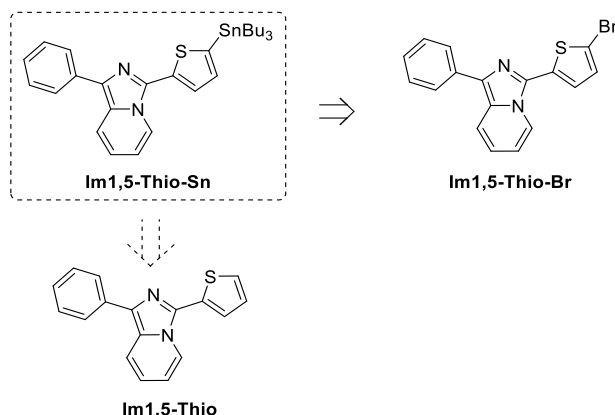


Figure 176: Rétrosynthèse du composé stannique à base du motif imidazopyridine.

Pour synthétiser la molécule **Im1,5-BBDT**, deux voies de synthèse sont envisageables. Soit le cœur **BBDT** dibromé réagit avec le composé stannique précédent par un couplage de Stille, soit ce stannique peut réagir avec l'électroaccepteur **BDT 74** dont la cyclisation peut se faire en faisant réagir ces fonctions nitros après couplage de Stille (Figure 177).

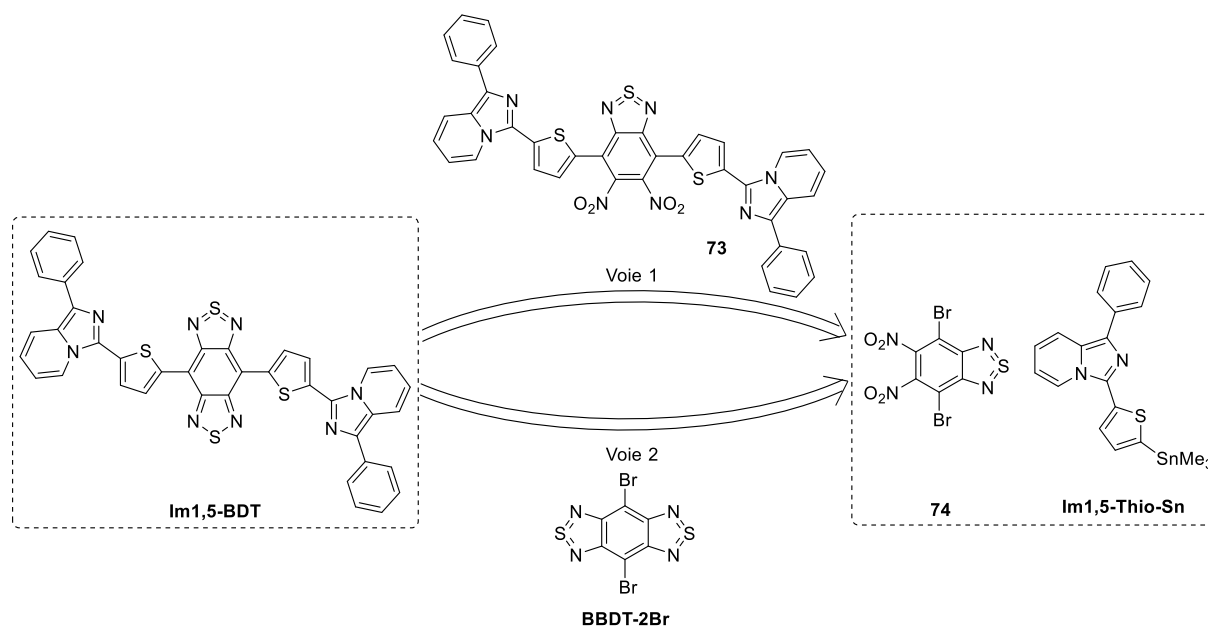
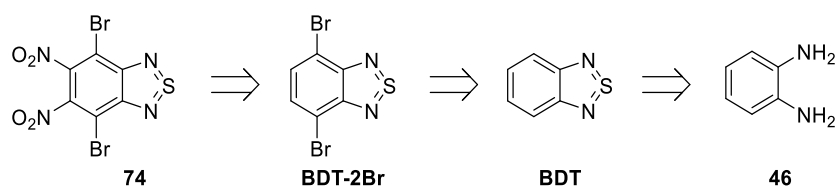


Figure 177: Rétrosynthèse de la molécule D- π -A- π -D avec le cœur **BBDT**.

La synthèse du cœur **BBDT** est décrite à partir de la 1,2,4,5-tétraaminobenzène, composé commercial assez cher.^[292] Une bromation permet ensuite d'obtenir le composé dibromé. Au vu du prix du réactif, cette voie de synthèse n'a pas été explorée.

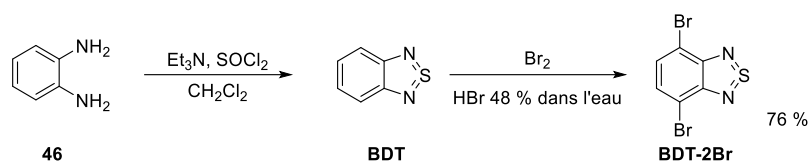
L'autre voie de synthèse du **BBDT**, décrite dans de nombreux articles, montre un double intérêt.^[289] Cette synthèse part de la benzène-1,2-diamine, réactif peu cher, et passe par la formation du **BDT-2Br**, utilisé aussi pour la synthèse de la molécule **Im1,5-BBDT**.

Pour cela le **BDT-2Br** subit une double nitration en présence d'acide nitrique. Cette réaction, dont le solvant est un mélange d'acide fumant, est à effectuer avec précaution.^[293,294]

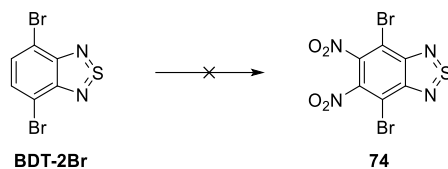

 Figure 178: Rétrosynthèse du **BDT** dinitré.

II.2. Synthèse

La synthèse du **BDT-2Br** se fait, comme décrit, à partir du benzène-1,2-diamine par formation du cycle thiazole en milieu basique en présence de chlorure de thionyle. La bromation du **BDT** se fait ensuite en présence de dibrome dans l'eau (Figure 179). Le rendement de ces deux étapes est de 76 %.


 Figure 179: Synthèse du cœur **BDT-2Br**.

Différentes conditions réactionnelles impliquant soit le couple acide nitrique/acide sulfurique soit le couple acide nitrique/acide trifluorométhanesulfonique fumant ou non dans des rapports différents ont été testées pour la nitration du composé **BDT-2Br** (Figure 180). Malheureusement, le produit de cette réaction n'a jamais été obtenu.


 Figure 180: Nitration du cœur **BDT-2Br**.

Cette réaction de nitration dépendant grandement du rapport d'acide mis en jeu doit être optimisée afin d'obtenir le précurseur désiré. L'échec de cette réaction n'a pas permis de pousser les étapes de réaction plus loin et donc d'obtenir la molécule **Im1,5-BBDT** par la voie de synthèse n°2 présentée Figure 177. Cette réaction de nitration n'a pas été testée en suivant la voie de synthèse n°1, sachant que les sites de nitration sont encore plus encombrés sur la molécule **73**.

La première étape de la synthèse du stannique repose sur la méthode de Volpi & *al.*, méthode déjà appliquée dans l'extension du chapitre II. Cette synthèse fait réagir la 2-benzoylpyridine et le 5-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde afin d'obtenir la molécule **Im1,5-Thio-Br** en une étape de synthèse. Enfin, en passant par le lithien, le stannique est formé dans des conditions classiques de formation de composés stanniques.

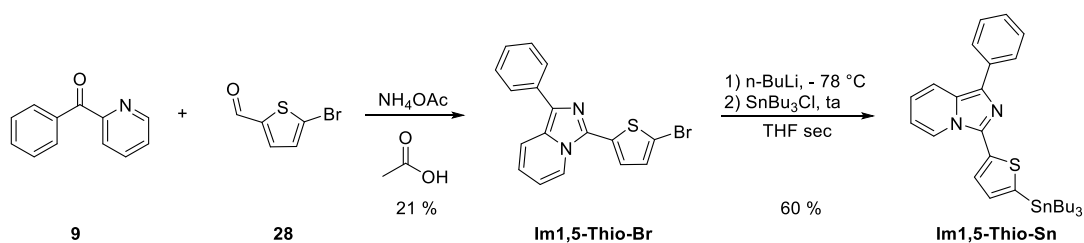
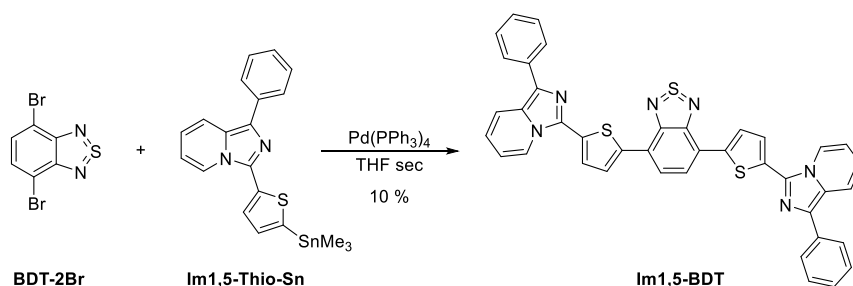


Figure 181: Synthèse du stannique à partir du motif imidazopyridine.

Au vu de la stabilité des stanniques aucune purification supplémentaire n'a été faite sur le produit de la réaction. Le brut réactionnel a été utilisé pour l'étape suivante. Le rendement de la réaction a pu être estimé à partir de la RMN en comparant la quantité restante de produit de départ à la quantité de produit obtenu.

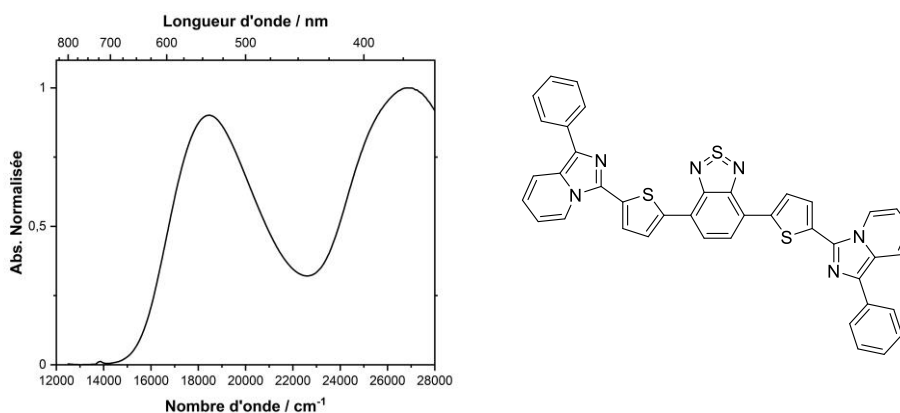
Le stannique a ensuite réagi avec le BDT dibromé via couplage de Stille en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) fraîchement préparé, dans du THF sec (Figure 182).


 Figure 182: Synthèse de la molécule **Im1,5-BDT** par couplage de Stille.

Le produit **Im1,5-BDT** a été obtenu avec un rendement de synthèse faible de 10 %.

II.3. Etude spectroscopique préliminaire

Le spectre d'absorption de la molécule **Im1,5-BDT**, présentant un maximum d'absorption à 542 nm, est présenté Figure 183. Cette molécule ne présente aucune émission, ni en solution, ni en solide. Il se peut que les rotations libres, qui peuvent avoir lieu autour des liaisons simples de la molécule, lui offrent une voie de désexcitation non radiative.


 Figure 183: Courbe d'absorption de la molécule **Im1,5-BDT** dans le dichlorométhane.

III. Fluorophores dérivés d'une structure xanthène

III.1. Molécule cible

Comme pour l'indolizine, le motif imidazopyridine peut être intéressant à introduire au sein de structures de fluorophores dérivés du cœur xanthène.^[68]

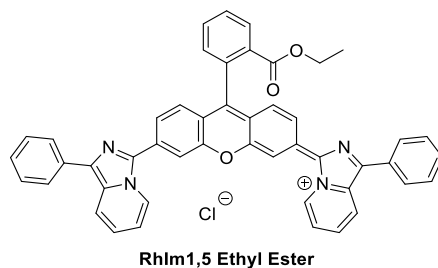


Figure 184: Molécule cible dérivée d'une structure xanthène.

La stratégie de synthèse envisagée est la même que celle utilisée pour l'indolizine. Pour obtenir le fluorophore **RhIm1,5 Ethyl Ester**, le produit de départ est le produit dont la lactone est fermée et qui ne possède alors aucune propriété de fluorescence. La molécule **RhIm1,5** est elle-même obtenue à partir du cœur xanthène et de la 1-phénylimidazopyrine (Figure 185).

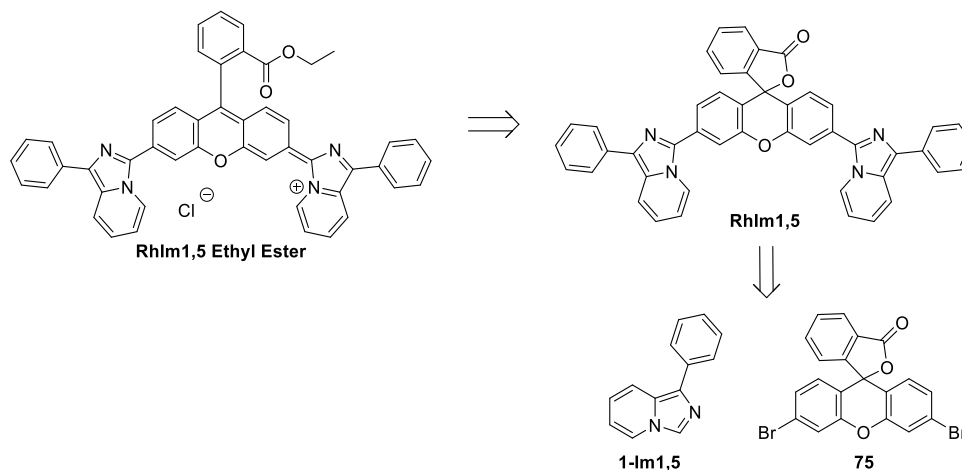


Figure 185: Rétrosynthèse de la molécule cible **RhIm1,5 Ethyl Ester**.

La synthèse de la lactone part classiquement du 3-bromophénol et de l'anhydride phtalique par condensation catalysée en milieu acide.^[295]

III.2. Synthèse

La première étape de synthèse est donc la synthèse du composé **75**, composé dibromé pouvant par la suite réagir par réaction de couplage avec le groupement électrodonneur d'intérêt (Figure 186).

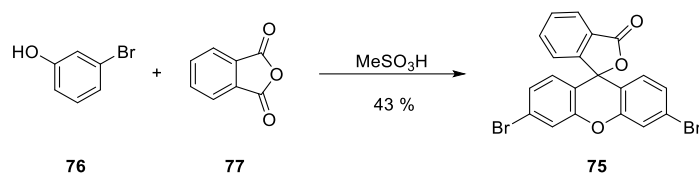


Figure 186: Synthèse du cœur xanthène.

Le rendement de 43 % est en accord avec la littérature.^[295]

En utilisant les conditions réactionnelles préalablement développées pour la C-H activation de l'imidazo[1,5-a]pyridine, le couplage entre le cœur xanthène et l'imidazopyridine a été effectué (Figure 187).

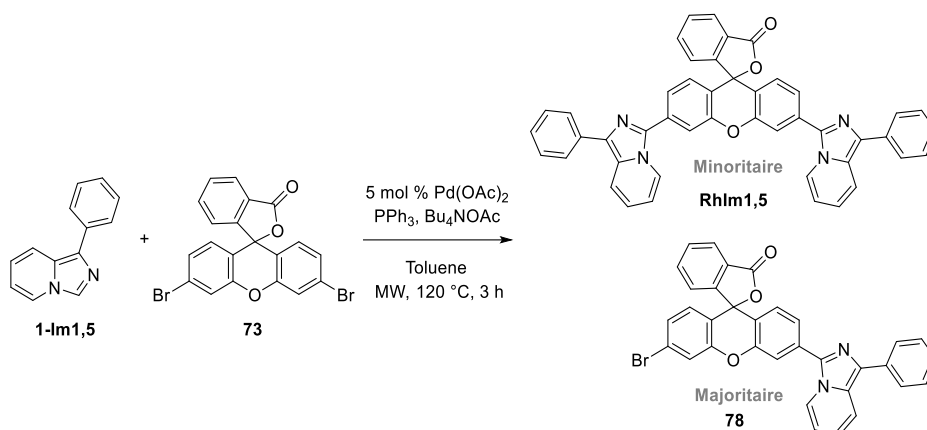


Figure 187: Conditions de C-H activation testées pour coupler le cœur xanthène au motif imidazopyridine.

Une analyse du brut réactionnel par RMN montre un mélange de composés. La spectrométrie de masse permet de voir la masse molaire correspondant au produit dicouplé et monocouplé. Après purification, le produit majoritaire est le produit monocouplé. Les conditions utilisées pour cette réaction de C-H activation ne sont donc pas optimales.

Une autre stratégie de synthèse utilisant le stannique d'imidazopyridine déjà synthétisé pour la structure de fluorophore à partir du cœur **BBDT** a donc été développée (Figure 188). Cette voie de synthèse permet l'insertion de thiophènes additionnels de chaque côté. La présence de ce thiophène permet par ailleurs d'allonger le système π -conjugué du fluorophore final.

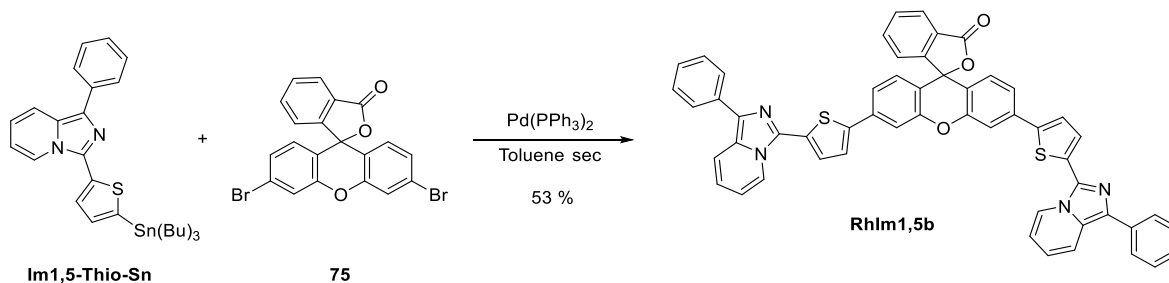


Figure 188: Couplage de Stille pour la synthèse de la molécule **RhIm1,5b**.

La dernière étape de synthèse consiste à ouvrir la lactone afin d'avoir un système conjugué délocalisé tout le long de la structure. Les conditions réactionnelles sont les mêmes que pour le cœur xanthène couplé à l'indolizine.^[68]

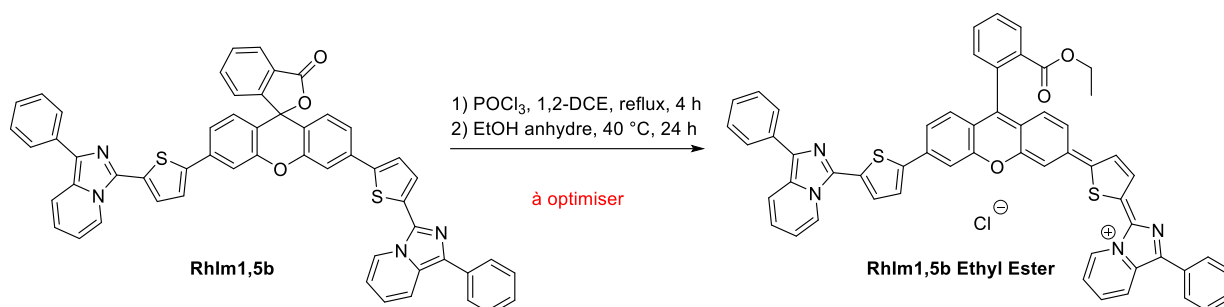


Figure 189: Conditions réactionnelles pour l'ouverture du cycle lactone de la molécule **RhIm1,5b**.

Au cours de la réaction, un changement de couleur du jaune au vert est observé, indice que le système conjugué s'allonge. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé. Comme peu de substrat de départ a été synthétisé, la réaction n'a donc pas pu être relancée ou d'autres conditions réactionnelles n'ont pas pu être testées.

Cette synthèse pourrait aussi être testée avec le stannique d'imidazopyridine, moins enrichi en électrons et donc potentiellement plus stable que le composé **RhIm1,5b** exhibant des thiophènes additionnels.

IV. Conclusion

Tandis que l'indolizine a déjà été utilisé dans de nombreuses structures de fluorophores permettant d'obtenir des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge, l'imidazo[1,5-a]pyridine a été très peu utilisée.

La première structure explorée, autre que les structures cyanines, avec ce groupe électrodonneur, est la structure **PPcy**. Le colorant **Im1,5-PPCy** montre de bonnes propriétés d'absorption et d'émission très décalées dans le rouge. Cependant, le rendement quantique ainsi que le déplacement de Stokes de cette molécule reste faibles, ce qui n'empêche pas d'envisager d'utiliser cette molécule en vue d'application biologique.

Pour les deux autres structures explorées, basées sur le groupe électroaccepteur **BBDT** et un cœur xanthène, la synthèse n'a malheureusement pas pu aboutir. Consacrer plus de temps à l'optimisation de la synthèse de ces deux fluorophores pourrait permettre l'obtention de chromophores avec des propriétés spectroscopiques intéressantes montrant à la fois un déplacement bathochrome et un déplacement de Stokes élevés.

Une fois les voies de synthèses optimisées, l'utilisation de l'imidazo[1,2-a]pyridine substituée en position 2 par un phényle pourrait être envisagée dans de telles structures. En effet, l'utilisation de ce groupe électrodonneur pourrait possiblement permettre d'obtenir des fluorophores émettant dans le rouge lointain à l'état solide.

Conclusion

L'objectif principal de ce travail de thèse était de démontrer le potentiel de systèmes [5,6]hétérobicycliques comportant un azote en tête de pont, en tant que groupement électrodonneur fort dans de nouvelles structures de fluorophores. Si l'intérêt de l'indolizine, qui comporte un cycle pyrrole riche en électron fusionné à un cycle pyridine, comme groupe électrodonneur fort, avait déjà été mis en évidence, l'utilisation d'autres motifs [5,6]hétérobicyclique comportant un azote en tête de pont comme l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ou l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, construits sur un cycle imidazole accolé à un cycle pyridine, ou la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine, incorporant un cycle pyrazole, restait confidentielle et limitée à quelques exemples.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps, aux deux isomères imidazopyridines (imidazo[1,2-*a*]pyridine et imidazo[1,5-*a*]pyridine), qui ne diffèrent que par la position respective des cycles imidazoles dans leur jonction à la pyridine. Une stratégie de synthèse a été développée afin d'obtenir les quatre différents isomères dans lesquels une des positions du cycle imidazole est bloquée par un groupement phényle et l'autre position disponible. Sur cette position libre une fonction aldéhyde a été introduite à partir de laquelle des séries de colorants dipolaires ont pu être synthétisées avec plusieurs groupes électroattracteurs faisant face à l'hétérocycle donneur. Ces travaux s'inscrivent dans la continuité de ceux déjà réalisés au sein du groupe. En effet, de nombreux fluorophores dipolaires ont été développés dans l'équipe, en cherchant à optimiser les propriétés spectroscopiques en termes de décalage bathochrome et d'intensité de fluorescence. Ces optimisations ont surtout été réalisées sur la partie accepteur et le pont des différents dipôles. Jusqu'alors très peu de travail avait été réalisé sur la partie donneur.

Les propriétés spectroscopiques de tous les nouveaux dipôles obtenus ont été étudiées dans différents solvants et à l'état solide. Ces études ont montré que l'isomère le plus intéressant en termes de propriétés « électrodonneur » est l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, en particulier lorsque ce motif est introduit dans la structure du colorant par la position 3. En particulier, le composé **1-Im1,5-TCF** montre un maximum d'absorption à 696 nm avec un rendement quantique de 12 % dans le diméthylsulfoxyde. Ces structures, dont le pont conjugué est court, ont permis d'obtenir des fluorophores émettant dans le rouge.

Une seconde étude concernant l'effet du substituant porté en position 3 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine a ensuite été réalisée. Pour cela, le phényle auxiliaire a été remplacé par différents groupes aromatiques (mésityl-, *para*-métoxyphényl- ou 3,4,5-triméthoxyphényl-). Les différents dipôles résultants ont permis de mettre en évidence le peu d'effet de ce substituant sur les propriétés spectroscopiques du fluorophore final. En effet, comme l'ont montré les structures cristallines étudiées, ce groupement n'est pas dans le plan du reste de la molécule et ne peut donc pas influencer sur les propriétés spectroscopiques du dipôle. Enfin, d'autres groupements donneurs ont été synthétisés, l'indolizine et la pyrazolopyridine, afin de comparer le potentiel électrodonneur des imidazopyridines à d'autres systèmes [5,6]hétérobicycliques comportant un azote en tête de pont. Si la pyrazolopyridine s'est avérée moins bon groupe électrodonneur que les imidazo[1,5-*a*]pyridines, l'indolizine, déjà utilisée comme fort groupe électrodonneur au sein de structures de fluorophores, a montré un plus fort pouvoir électrodonneur que les imidazopyridines.

Un premier test d'imagerie a d'ailleurs pu être réalisé en incorporant certains fluorophores dans des nanoparticules. Ces chromophores ont été sélectionnés pour leurs propriétés spectroscopiques soient très décalées dans le rouge soient présentant de la fluorescence à l'état solide. Cette méthode d'encapsulation, déjà développée au sein de l'équipe, a permis d'obtenir des images du système sanguin de poisson zèbre.

Ces structures dipolaires, intéressantes pour leur facilité de synthèse, ne permettent cependant pas d'atteindre le proche infrarouge. Dans ce but, nous avons ensuite travaillé sur l'élongation du pont π -conjugué des dipôles construits sur les motifs 1-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridine, 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine et 1-méthyl-2-phényl-indolizine, en incorporant un cycle thiophène, un cycle phényle ou fluorényle, ou encore un polycycle 4*H*-dithiéo[3,2-*b*:2',3'-*d*]pyrrole. Ces différentes molécules ont permis d'obtenir des molécules émettant au-delà de 700 nm et dont le pied de bande, pour les dipôles incorporant l'indolizine, se situe au-delà des 900 nm.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes donc intéressés à l'incorporation des groupements donneurs les plus forts, l'imidazo[1,5-*a*]pyridine et indolizine, dans des structures plus complexes de colorants polyméthines. Tout d'abord, nous avons essayé d'obtenir des structures cyanines à partir de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine. Malheureusement, la réactivité particulière du cycle imidazole n'a pas permis d'obtenir les molécules voulues. En revanche, à partir de la 1-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridine, des colorants triarylméthane (monométhine) ont pu aussi être synthétisés. Ces molécules composées de deux motifs imidazopyridines possèdent des absorptions dans les 700 nm, longueur d'onde très décalée dans le rouge pour des structures présentant un système π -conjugué si court.

Enfin, l'indolizine, motif le plus électrodonneur a pu être incorporé dans des structures de type polyméthinecyanine (mono-, tri-, penta- et heptaméthine-), par la position 1 et la position 3 du cycle pyrrole. En particulier, les deux heptaméthine-cyanines ont montré des propriétés spectroscopiques dans la première zone de proche infrarouge avec des émissions autour des 1000 nm.

Entre la triméthine-, la pentaméthine- et l'héptaméthine-cyanine on retrouve un important recouvrement entre l'émission du composé court et l'absorption du composé supérieur. Cette propriété a permis d'envisager un processus de FRET entre ces différentes molécules. Le problème de distance spatiale, empêchant le phénomène de FRET, a pu être résolu en rassemblant les différents fluorophores au sein d'une nanoparticule pluronic/silice. Cette expérience a permis de mettre en évidence ce phénomène entre la triméthine et la pentaméthine. Malheureusement, l'héptaméthine se dégrade le long du processus d'encapsulation. Améliorer la stabilité de la molécule en y ajoutant une fonction d'ancrage de silice permettrait d'obtenir une nanoparticule au sein de laquelle les fluorophores seraient stables et pourrait subir un phénomène de FRET de la triméthine à l'héptaméthine. La nanoparticule ainsi obtenue présenterait une émission dans les 1000 nm avec un déplacement de Stokes élevé.

Les structures dipolaires étudiées dans le chapitre II permettent d'obtenir facilement des fluorophores présentant un fort déplacement de Stokes mais dont le déplacement des propriétés

spectroscopiques dans le rouge est limité. Cependant des propriétés intéressantes d'émission en solide ont été observées, notamment lorsqu'un groupement métylène est incorporé en position 3 du cycle imidazo[1,5-*a*]pyridine ou sur l'ensemble des composés dipolaires construits sur le motif 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine. Pour ces composés et une utilisation pratique en imagerie, il serait intéressant de se tourner vers des nanoparticules obtenues par nano-précipitation du fluorophore avec formation de nanocapsule de polymère enrobant le cœur émissif. Ce travail a été initié en collaboration avec l'Institut des Matériaux Polymères de l'INSA.

Enfin, les études des propriétés d'optique non-linéaire, en particulier d'absorption à deux-photons des composés dipolaires obtenus, sont en cours. Ces caractéristiques sont aussi très intéressantes pour envisager une application biologique, car l'excitation se ferait alors à des longueurs d'onde proches de 1000 nm.

Les structures cyanines, quant à elles, permettent un fort déplacement bathochrome des propriétés spectroscopiques mais les déplacements de Stokes de ces molécules sont assez faibles, ce qui complique leur utilisation pour des applications biologiques. Pour obtenir le fluorophore « idéal », montrant à la fois des propriétés spectroscopiques dans le proche infrarouge et de grand déplacement de Stokes, d'autres structures de chromophores doivent être explorées. Ce travail a déjà été commencé en tentant de synthétiser des structures pyrrolopyrrole cyanines, quadripolaires ou basés sur le motif xanthène à partir de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine. La première structure a permis d'obtenir un fluorophore émettant à 804 nm et présentant un faible déplacement de Stokes. Les deux autres synthèses n'ont pas pu aboutir et mériteraient de s'y attarder afin d'obtenir les fluorophores d'intérêt. En particulier les fluorophores présentant les imidazopyrines ou l'indolizine comme groupe électroaccepteur lié au BBDT, fort motif électroaccepteur, pourraient posséder des propriétés spectroscopiques particulièrement intéressantes.

Experimental part

I. Synthesis

I.1. Materials and method

NMR spectra were recorded at ambient temperature on Bruker Advance 300 or 400 operating at 300.1, or 400.0 MHz for ^1H and 75.0 or 101.0 MHz for ^{13}C , respectively. Chemical shifts are given in parts per million (δ/ppm) and are reported relative to tetramethylsilane (^1H , ^{13}C) using the residual solvent peaks as internal standard (CDCl_3 ^1H : 7.26 ppm, ^{13}C : 77.23 ppm; DMSO-d_6 ^1H : 2.50 ppm, ^{13}C : 39.52 ppm; Acetone- d_6 ^1H : 2.05 ppm, ^{13}C : 29.84 ppm). ^1H NMR splitting patterns are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), dd (doublet of doublets) or m (multiplets). Coupling constants are reported in Hertz (Hz).

High resolution mass spectrometry measurements (HR-MS) were performed at Centre Commun de Spectrométrie de Masse (Villeurbanne, France) by ESI-TOF.

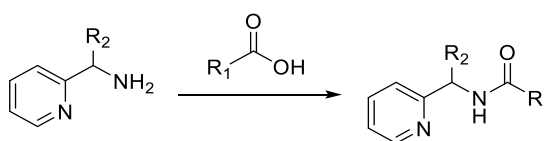
Melting points were determined on a Koffler bench.

Thin layer chromatography analysis (TLC) were carried out on silica-gel precoated aluminum plates (Merck 60 F₂₅₄) and visualized with UV light ($\lambda = 254$ or 365 nm). Column chromatography purifications were performed using ultrapure silica gel (40-60 μ , 60Å).

Microwave syntheses were conducted in 20 mL or 5 mL sealed tube on a Biotage Initiator 2.5 single-mode reactor using external IR temperature control.

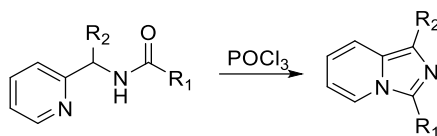
All reagents were purchased from commercial sources and used without further purifications, otherwise noted. Anhydrous THF was distilled over sodium and benzophenone. Anhydrous toluene was obtained with a solvent purifier (MBRAUN, model MB-SPS-5).

I.2. General procedures



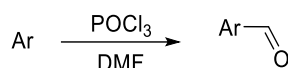
General procedure A: Amide bond formation

In a flask containing the corresponding amine (1 eq.), the corresponding carboxylic acid (8.5 eq.) was added dropwise during 30 minutes. The temperature of the flask must not exceed 110 °C. The mixture was refluxed for 3.5 h. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography over silica gel using EtOA as eluent.



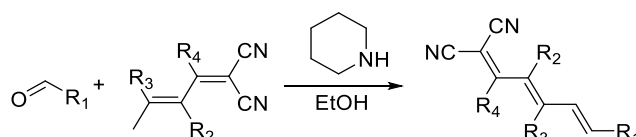
General procedure B: Cyclisation

POCl₃ (2.7 eq.) was added dropwise to the corresponding amide (1 eq.). The mixture was heated at 50°C for 1 h and then stirred at room temperature for an additional hour. The solution was poured dropwise on ice and basified with sat. aq. K₂CO₃. The product was extracted with DCM. The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure.



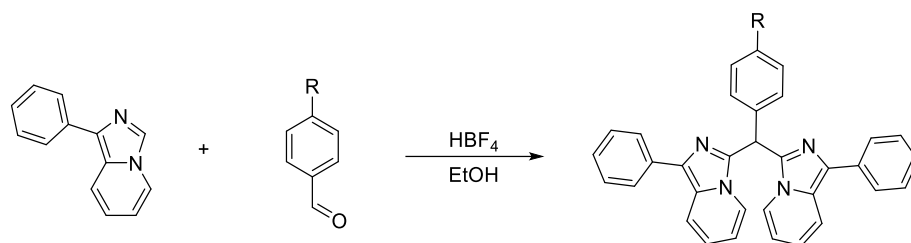
General procedure C: Vilsmeier-Haack reaction

To a solution of corresponding aromatic compound (1 eq.) in chloroform at 0 °C, DMF (1.2 eq.) and POCl₃ (1.2 eq.) were added successively dropwise. The mixture was heated at reflux during 3 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was poured into water at 0°C and quenched with aqueous NaOH. The aqueous solution was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent to give the corresponding product.



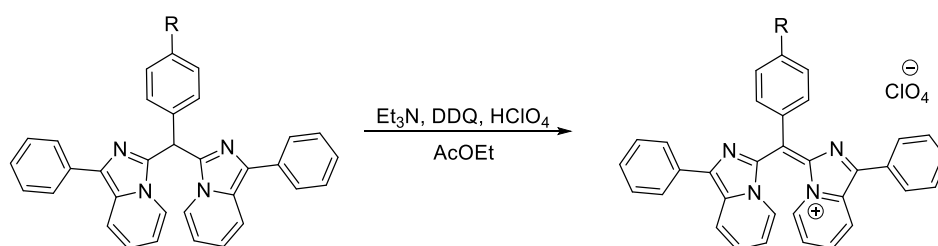
General procedure D: Knoevenagel condensation

In a microwave vial, the compound having a methylene activated group (1.1 eq.) and the corresponding aldehyde (1 eq.) were dissolved in ethanol. Two drops of piperidine were added and the vial was sealed. The mixture was heated at 100°C by focused microwave irradiation under controlled temperature for 1 h (normal absorbance). After cooling down to room temperature, the obtained precipitate was filtered, washed with ethanol and purified by column chromatography if necessary (see specific examples).



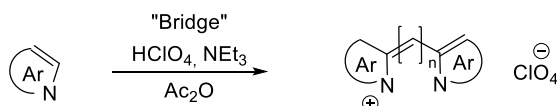
General procedure E: Leuco formation

1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (2 eq.) and the corresponding *para* substituted-benzaldehyde (1 eq.) were dissolved in EtOH. Tetrafluoroboric acid (48 wt. % in water, 0.1 eq.) was added and the mixture was stirred overnight at 60 °C. The resulting precipitate was filtered and washed with EtOH to give the corresponding product.



General procedure F: Leuco oxydation

The corresponding leuco product (1 eq.) and triethylamine (1 eq.) were dissolved in ethyl acetate. DDQ (1 eq.) and HClO₄ (70 wt % in water, 1 eq.) were added simultaneously and the reaction was stirred overnight. The precipitate was filtered and washed with ethyl acetate to give the corresponding monomethine dye.

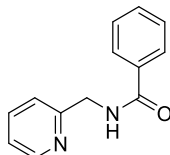


General procedure G: Cyanines formation

The corresponding indolizine (2 eq.) and HClO₄ (1 eq.) were dissolved in anhydride acetic. The mixture was stirred during 5 minutes. The corresponding bridge (1 eq.) and triethylamine (1 eq.) were added simultaneously and the reaction was stirred during 24 h at room temperature. The precipitated was filtered over sinter, washed extensively with diethyl ether and dried.

I.3. Precursors synthesis

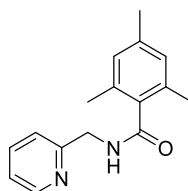
I.3.1. 3-substituted imidazo[1,5-a]pyridines



***N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (1)**

Benzoyl chloride (4.10 mL, 35.60 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (50 mL). At 0 °C, Et₃N (5.3 mL, 39.10 mmol, 1.1 eq.) and 2-pyridinemethanamine (3.7 mL, 35.60 mmol, 1 eq.) were added dropwise. The mixture was stirred overnight at room temperature. DCM was added to the mixture and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel using cyclohexane/EtOAc (2/1) as eluent to give **1** as a white solid (5.19 g, 24.40 mmol, 67 %).

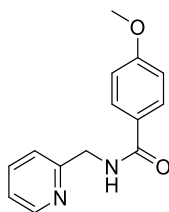
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.55 (m, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 2H).



***2,4,6*-Trimethyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (16)**

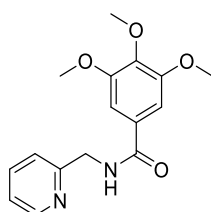
2,4,6-trimethylbenzoic acid (4.93 g, 30.00 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (35 mL). Oxalyl chloride (3 mL, 35.00 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise at 0 °C. The mixture was stirred 1 h at 0 °C and 2 additional hours at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was dissolved in dry THF (50 mL). At 0 °C, Et₃N (4.5 mL, 33.00 mmol, 1.1 eq.) and 2-pyridinemethanamine (3.1 mL, 30.00 mmol, 1 eq.) were added dropwise. The mixture was stirred overnight at room temperature. DCM was added to the mixture and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel using DCM/EtOAc (1/1) as eluent to give **16** as a white solid (7.30 g, 28.70 mmol, 96 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.49 (dt, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H).



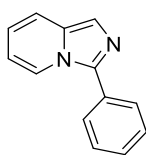
4-Methoxy-N-(2-pyridinylmethyl)benzamide (17) was obtained similarly from 4-methoxybenzoic acid (5 g, 32.90 mmol, 1 eq.) and 2-pyridinemethanamine (3.4 mL, 32.90 mmol, 1 eq.). **17** was obtained as a white solid (7.15 g, 29.51 mmol, 90 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.68 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).



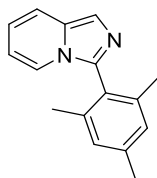
2,4,6-Trimethoxy-N-(2-pyridinylmethyl)benzamide (18) was obtained similarly from 2,4,6-trimethoxybenzoic acid (5 g, 23.60 mmol, 1 eq.) and 2-pyridinemethanamine (2.45 mL, 23.60 mmol, 1 eq.). **18** was obtained as a beige solid (5.83 g, 19.28 mol, 82 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.60 – 8.54 (m, 1H), 7.70 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.75 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.91 (m, J = 13.2 Hz, 9H).



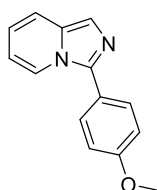
3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (3-Im1,5) was synthesized according to general procedure B from *N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (1.00 g, 4.70 mmol, 1 eq.). **3-Im1,5** was obtained as a yellow solid (464 mg, 2.40 mmol, 51 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.47 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 3H), 7.60 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H).



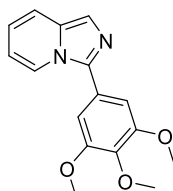
3-(2,4,6-Trimethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (3-Mesityle-Im1,5) was synthesized according to general procedure B from 2,4,6-trimethyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (490 mg, 1.93 mmol, 1 eq.). **3-Mesityle-Im1,5** was obtained as a white solid (400 mg, 1.69 mmol, 88 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.75 – 6.64 (m, 1H), 6.51 – 6.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (s, 6H).



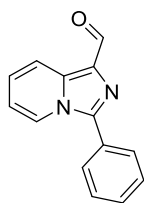
3-(4-Methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (3-OMe-Im1,5) was synthesized according to general procedure B from 4-Methoxy-*N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (1.00 g, 4.13 mmol, 1 eq.). **3-OMe-Im1,5** was obtained as a white solid (749 mg, 3.34 mmol, 81 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.18 (dq, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 9.1, 6.3, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 7.4, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).



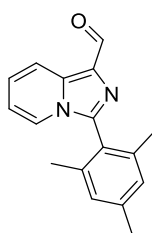
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (3-TriOMe-Im1,5) was synthesized according to general procedure B from 2,4,6-Trimethoxy-*N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (1.00 g, 3.31 mmol, 1 eq.). **3-TriOMe-Im1,5** was obtained as a white solid (682 mg, 2.40 mmol, 72 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.31 – 8.22 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.73 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 2.3 Hz, 9H).



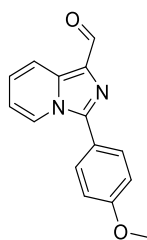
3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxaldehyde (3-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (100 mg, 0.51 mmol, 1 eq.). **3-Im1,5-Ald** was obtained as a yellow solid (33 mg, 0.15 mmol, 29 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.19 (s, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.65 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 6.91 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H).



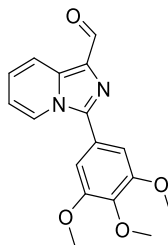
3-(2,4,6-Trimethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxaldehyde (3-Mesityle-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 3-(2,4,6-Trimethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (100 mg, 0.42 mmol, 1 eq.). **3-Mesityle-Im1,5-Ald** was obtained as a white solid (97 mg, 0.37 mmol, 87 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.17 (s, 1H), 8.36 (dt, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 9.1, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.83 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).



3-(4-Methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxaldehyde (3-OMe-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 3-(4-Methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (103 mg, 0.46 mmol, 1 eq.). **3-OMe-Im1,5-Ald** was obtained as a yellow solid (52 mg, 0.21 mmol, 45 %).

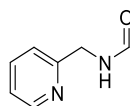
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.18 (s, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).



3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxaldehyde (3-TriOMe-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (300 mg, 1.05 mmol, 1 eq.). **3-TriOMe-Im1,5-Ald** was obtained as a brown solid (240 mg, 0.77 mmol, 73 %).

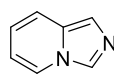
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.18 (s, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.01 – 6.87 (m, 3H), 3.94 (m, 9H).

1.3.2. Imidazo[1,5-a]pyridine substituted in position 1



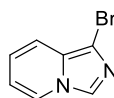
N-(pyridin-2-ylmethyl)formamide (8) was synthesized according to general procedure A from 2-pyridinemethanamine (1.0 mL, 9.7 mmol, 1 eq.) and formic acid (3.1 mL). **8** was obtained as a brown oil (988 mg, 7.26 mmol, 75 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.53 – 8.42 (m, 1H), 8.26 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 7.63 (tt, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 2H), 4.55 (t, J = 4.2 Hz, 2H).



Imidazo[1,5-a]pyridine (Im1,5) was synthesized according to general procedure B from N-(pyridin-2-ylmethyl)formamide (988 mg, 7.26 mmol, 1 eq.). **Im1,5** was obtained as a brown solid (447 mg, 3.78 mmol, 52 %).

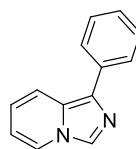
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.60 – 6.41 (m, 1H), 6.40 – 6.24 (m, 1H).

**1-bromoimidazo[1,5-a]pyridine (1-Br-Im1,5)**

To a solution of imidazo[1,5-a]pyridine (200 mg, 1.68 mmol, 1 eq.) in DCM (20 mL) at -78 °C, NBS (300 mg, 1.68 mmol, 1 eq.) was added slowly. After completion of the addition, the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solution was poured in an aqueous solution of 2 M NaOH. The product was extracted with DCM. The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (4/1) as eluent to give **1-Br-Im1,5** as a white solid (93 mg, 0.47 mmol, 28 %).

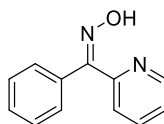
Melting point: 64 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dq, *J* = 9.3, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 9.2, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H).

**1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (1-Im1,5)**

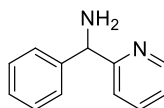
1-Bromoimidazo[1,5-a]pyridine (500 mg, 2.54 mmol, 1 eq.), phenylboronic acid (372 mg, 3.05 mmol, 1.2 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (147 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq.) were dissolved in degassed 1,4-dioxane (5 mL). An aqueous solution of K₂CO₃ (527 mg, 3.81 mmol, 1.5 eq.) was added. The mixture was refluxed for 4 days. The product was extracted with DCM. The organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using PE/EtOAc (95/5) as eluent to give **1-Im1,5** as a brown oil (196 mg, 1.01 mmol, 40 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.16 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 3H), 7.80 (dq, *J* = 9.3, 1.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.42 – 7.22 (m, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 9.3, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 7.1, 6.4, 1.1 Hz, 1H).

Optimized preparation of 1-Phenyl-imidazo[1,5-a]pyridine (1-Im1,5)**Phenyl 2-pyridyl ketoxime (79)**

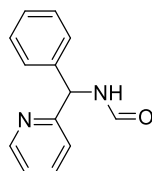
2-Benzoylpyridine (5 g, 27.3 mmol, 1 eq.) and hydroxylamine hydrochloride (2.84 g, 40.9 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in MeOH/H₂O (25 mL / 5 mL). NaOH (2.18 g, 54.6 mmol, 2 eq.) was added portionwise over 1 h and the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was poured in water at 0 °C. The precipitate was filtered and washed with water to give **79** as a pinky solid (4.70 g, 23.7 mmol, 87 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.71 – 8.62 (m, 1H), 7.90 – 7.66 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 6H), 7.36 – 7.25 (m, 1H).

**α-Phenyl-2-pyridinemethanamine (10)**

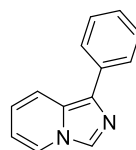
Phenyl 2-pyridyl ketoxime (4.5 g, 22.7 mmol, 1 eq.) and ammonium acetate (875 mg, 11.35 mmol, 0.5 eq.) were dissolved in ammoniac (30 wt % in water)/EtOH mixture (25 mL / 1 mL). Zinc (5.93 g, 90.8 mmol, 4 eq.) was added portion wise. The mixture was refluxed for 2 h. The solution was filtrated and the residual solid was washed with toluene. The filtrate was extracted with diethyl ether. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give **10** as a yellow oil (3.67 g, 19.9 mmol, 88 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.57 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H).



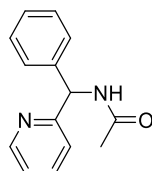
***N*-(phenyl-2-pyridinylmethyl)formamide (11)** was synthesized according to general procedure A from α -Phenyl-2-pyridinemethanamine (5.0 g, 27.1 mmol, 1 eq.) and formic acid (10 mL). **11** was obtained as a yellow oil (4.14 mg, 19.6 mmol, 72 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.57 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 3H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H).



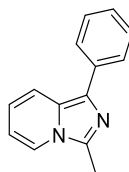
1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (1-Im1,5) was synthesized according to general procedure B from *N*-(phenyl-2-pyridinylmethyl)formamide (4.20 g, 19.9 mmol, 1 eq.). **1-Im1,5** was obtained as a greenish solid (3.47 g, 17.9 mmol, 68 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.86 (s, 1H), 8.19 (dt, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 3H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.4, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H).



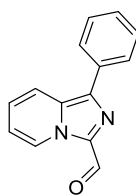
***N*-(Phenyl-2-pyridinylmethyl)acetamide (80)** was synthesized according to general procedure A from α -Phenyl-2-pyridinemethanamine (2.11 g, 11.45 mmol, 1 eq.) and acetic acid (6 mL). **80** was obtained as a greenish oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.52 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 3H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).



3-Methyl-1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (32) was synthesized according to general procedure B from *N*-(phenyl-2-pyridinylmethyl)acetamide (1 eq.). **32** was obtained as a white solid (2.45 g, 11.5 mmol, 68 % for the 2 steps).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.93 – 7.81 (m, 4H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).



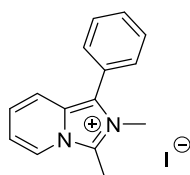
1-Phenylimidazo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (1-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (196 mg, 1.0 mmol, 1 eq.). **1-Im1,5-Ald** was obtained as a yellow solid (109 mg, 0.49 mmol, 49 %).

Melting point: 110 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.06 (s, 1H), 9.61 (dt, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 179.9, 136.7, 135.0, 133.5, 131.8, 129.0, 128.0, 127.3, 126.3, 125.9, 118.6, 117.0.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ON}_2$: 223.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 223.0872.

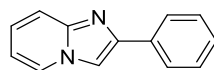


2,3-Methyl-1-phenylimidazo[1,5-a]pyridinium iodide (51)

3-Methyl-1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (200 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) and ethyl iodide (420 μL , 2.48 mmol, 2.4 eq.) were dissolved in acetonitrile (3 mL). The mixture was refluxed for two days. The precipitate was filtered and washed with diethyl ether to give **51** as a white solid (232 mg, 0.66 mmol, 64 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 9.4, 1.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.70 (m, 6H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.02 (ddd, J = 7.8, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 5H).

1.3.3. 2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-1-carbaldehyde



2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine (2-Im1,2)

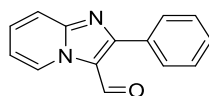
Méthode 1

2-aminopyridine (141 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) and phenacyl bromide (300 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in acetone (10 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered and dissolved in saturated Na₂CO₃ (10 mL). The mixture was stirred overnight. The precipitate was filtered and washed with water to give **2-Im1,2** as a white solid (169 mg, 0.87 mmol, 58 %)

Méthode 2

2-aminopyridine (1.50 g, 15.0 mmol, 1 eq.) and phenacyl bromide (3.5 mg, 17.6 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in ethanol (40 mL), before NHCO₃ (2.0 g, 23.8 mmol, 1.6 eq.) was added. The mixture was heated under reflux overnight. After cooling back to room temperature, the mixture was evaporated under reduced pressure. The residual solid was dissolved in water/conc. hydrochloric acid (20 ml, 1/1 v/v) and this solution was added dropwise under vigorous stirring to conc. aq. NaOH (20 mL, pH = 14). The precipitate was filtered, washed with water and dried to give **2-Im1,2** as a white solid (2.29 g, 11.85 mmol, 79 %)

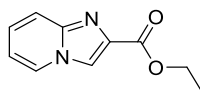
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.13 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 9.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 1H).



2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-1-carbaldehyde (2-Im1,5-Ald) was synthesized according to general procedure C from 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (250 mg, 1.29 mmol). **2-Im1,5-Ald** was obtained as a yellow solid (189 mg, 0.85 mmol, 66 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.08 (s, 1H), 9.68 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 3H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.14 (td, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H).

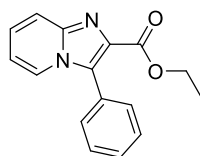
1.3.4. 2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxaldehyde



Ethyl imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (13)

2-aminopyridine (1.61 g, 17.10 mmol, 1 eq.) and ethyl bromopyruvate (2,6 mL, 20.50 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in EtOH (250 mL). The mixture was heated under reflux for 19 h. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. CH₂Cl₂ and Na₂CO₃ were added to the mixture. The organic layer was collected, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. **13** was purified on column chromatography (cyclohexane/AcOEt, 95/5) to give a yellow solid (1.50 g, 7.88 mmol, 46 %).

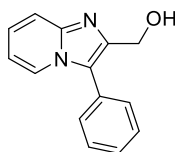
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.21 – 8.08 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 6.87 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (qd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 1.43 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 3H).



Ethyl 3-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (14)

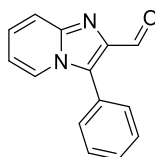
In a microwave vial, imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester (500 mg, 2.63 mmol, 1.1 eq.), bromobenzene (875 μL, 2.34 mmol, 1 eq.), potassium acetate (771 mg, 7.86 mmol, 3.4 eq.) and palladium diacetate (65 mg, 0.29 mmol, 0.06 eq.) were dissolved in anh. DMF (3 mL). The vial was sealed and the mixture heated at 145 °C by focused microwave irradiation under controlled temperature for 1 h (normal absorbance). DCM was added and the solution was filtered through a plug of celite. The organic layer was washed twice with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give **14** as a yellow solid (296 mg, 1.11 mmol, 48 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.95 (dt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 5H), 7.33 – 7.20 (m, 1H), 6.81 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethanol (15)**

Under inert atmosphere, a solution of ethyl 3-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (580 mg, 2.18 mmol, 1 eq.) dissolved in dry THF (14 mL) was added dropwise to a solution of LiAlH₄ in THF (2.4 M, 1.82 mL, 4.37 mmol, 2 eq.) at 0 °C. After 1 h at room temperature, an aq. solution of 2 M HCl (0.65 mL) was added followed by the addition of sat. aq. Na₂SO₃. (1.65 mL). The product was extracted with DCM. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give **15** as an orange solid (410 mg, 1.83 mmol, 86 %).

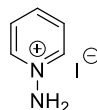
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.17 (dt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 5H), 7.22 (ddd, *J* = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H).

**3-Im1,2-Ald****3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-2-carbaldehyde (3-Im1,2-Ald)**

In a flask, 3-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethanol (340 mg, 1.52 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM. Water (150 μL) and DMP (1.29 g, 3.01 mmol, 2 eq.) were successively added. The reaction was stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give **3-Im1,2-Ald** as a yellow solid (180 mg, 0.81 mmol, 53 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.13 (s, 1H), 8.12 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 5H), 7.32 (ddd, *J* = 9.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H).

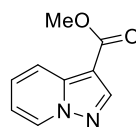
1.3.5. Pyrazolo[1,5-a]pyridine substituted in position 2



1-amino-pyridinium iodide (24)

Pyridine (4,8 mL, 59.59 mmol, 2.5 eq.) was added to a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid (2.26 g, 23.27 mmol, 1 eq.) in water (12.8 mL). The reaction was heated at 90 °C for 20 minutes. At room temperature, K₂CO₃ (2,76 g, 20.0 mmol, 0.9 eq.) was added and the mixture was stirred for 10 min. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (24 mL) and the precipitate was filtered. HI (57 wt. % in water, 2,8 mL) was added into the filtrate. The mixture was cooled down at – 20 °C during 1 h. The precipitate that formed was filtered and washed with EtOH. The solid was recrystallized in EtOH to give **24** as a pinky solid (4.42 g, 19.90 mmol, 33 %).

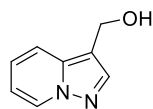
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 8.37 – 8.27 (m, 2H), 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H).



Methyl pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (25)

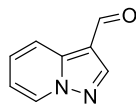
Amino-pyridinium iodide (500 mg, 2.25 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (311 mg, 2.25 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF (4.5 mL). The mixture was stirred for 15 min at room temperature. Methyl propiolate (201 μL, 2.48 mmol, 1.1 eq.) was added and the reaction was stirred for 13 h. The mixture was poured in water (23 mL) and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give **25** as a white solid (245 mg, 1.39 mmol, 94 %). Used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.51 (dd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (dt, *J* = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.89 (s, *J* = 1.1 Hz, 3H).

**Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-methanol (81)**

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxaldehyde (200 mg, 1.31 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (9 mL) under inert atmosphere. LiAlH₄ (2.4 M in THF, 870 μL, 2.61 mmol, 2 eq.) was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at room temperature. 2 M aq. HCl (400 μL) and sat. aq. Na₂CO₃ (900 μL) were added. The solution was extracted with DCM. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give **81** as a yellow oil (131 mg, 0.89 mmol, 68 %). Used without further purification.

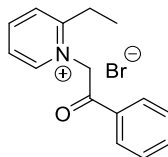
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.45 (dt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

**Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxaldehyde (Pyrazolo-Ald)**

The pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-methanol (131 mg, 0.89 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (9 mL). DMP (750 mg, 1.77 mmol, 2 eq.) and water (90 μL) were added successively. The reaction was stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give **Pyrazolo-Ald** as a green solid (433 mg, 0.80 mmol, 90 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H).

1.3.6. 1-substituted indolizines



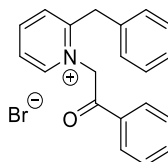
2-Ethyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl) pyridinium bromide (21)

Caution: 2-ethylpyridine is a stench chemical. Handle with care !

2-Ethylpyridine (10.00 g, 97.40 mmol, 1 eq.) was added to a solution of phenacyl bromide (19.38 g, 97.40 mmol, 1 eq.) in acetone (50 mL). The solution was heated to reflux for 24 h. After cooling to room temperature, the precipitated was filtered, washed with acetone and dried to give **21** as a white solid (27.68 g, 93.50 mmol, 96 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 9.08 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 1H), 8.67 (td, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 4H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

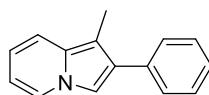
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ = 191.0, 160.4, 146.9, 146.5, 134.8, 133.4, 129.0, 128.6, 127.8, 125.4, 63.5, 25.3, 11.9.



2-Phenyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl) pyridinium bromide (22) was obtained similarly from 2-benzylpyridine (10.00 g, 59.09 mmol, 1 eq.) and phenacyl bromide (11.76 g, 59.09 mmol, 1 eq.). **22** was obtained as a white solid (17.60 g, 47.86 mmol, 81 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 8.99 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 8.66 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.04 – 7.93 (m, 3 H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 5H), 6.65 (s, 2H), 4.57 (s, 2H).

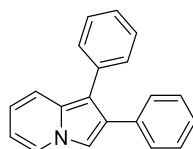
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ = 190.1, 157.5, 147.7, 146.6, 134.7, 134.4, 133.3, 129.5, 129.3, 128.9, 128.4, 127.4, 125.8, 63.4, 37.4.

**1-Methyl-2-phenylindolizine (1-Me-Ind)**

To a suspension of 2-ethyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl) pyridinium bromide (10.0 g, 32.66 mmol, 1 eq.) in water (40 mL) was added sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The solution immediately turned yellow and all solids were dissolved. The solution was heated to 50 °C for 24 h, during which time a solid precipitated. The precipitate was filtered, washed with water and dried to give **1-Me-Ind** as a white solid (6.55 g, 31.68 mmol, 97 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.85 (dt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 6.41 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

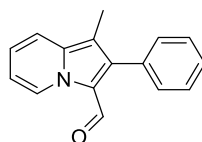
¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 136.2, 131.1, 129.2, 128.8, 128.6, 126.4, 124.9, 117.7, 115.8, 110.23, 109.9, 105.7, 9.8.



1,2-Diphenylindolizine (1-Ph-Ind) was obtained similarly from 2-phenyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl) pyridinium bromide (10 g, 27.60 mmol, 1 eq.). **1-Ph-Ind** was obtained as a white solid (7.40 g, 27.32 mmol, 99 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 10H), 6.68 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 135.4, 135.3, 131.2, 130.4, 129.3, 128.5, 128.4, 126.5, 125.8, 125.1, 118.2, 118.0, 112.6, 111.5, 111.2.

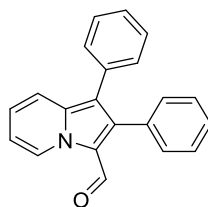


1-Methyl-2-phenyl-3-indolizinecarboxaldehyde (1-Me-Ind-Ald)

POCl_3 (1.40 mL, 15.00 mmol, 1.5 eq.) was slowly added to a solution of anhydrous DMF (1.24 mL, 16.00 mmol, 1.6 eq.) in dry DCM (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min at room temperature before 1-methyl-2-phenyl-3-indolizine (2.07 g, 10.00 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature during 7 h. Once the reaction was complete, the mixture was poured in ice-water (50 mL). The pH of the solution was raised to 10 by addition of aqueous KOH (2 M) and the mixture was stirred at for 1 h with. The aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to give **1-Me-Ind-Ald** as a grayish solid (1.57 g, 6,70 mmol, 67 %), used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 9.80 (ddd, J = 7.0, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.9 Hz, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.8, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 5H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 177.9, 140.2, 137.3, 132.9, 131.0, 128.6, 128.4, 127.9, 124.9, 120.7, 116.9, 114.2, 110.7, 8.9.

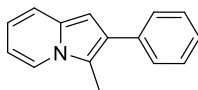


1,2-Diphenyl-3-indolizinecarbaldehyde (1-Ph-Ind-Ald) was obtained similarly from 1,2-diphenyl-3-indolizinecarbaldehyde (2.69 g, 10.00 mol, 1 eq.). **1-Ph-Ind-Ald** was obtained as a greenish solid (1.78 g, 6,00 mmol, 60 %), used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.90 (ddd, J = 7.0, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.9 Hz, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 11 H), 6.98 (td, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 179.0, 139.4, 136.7, 133.2, 132.4, 131.4, 130.3, 128.6, 128.3, 127.9, 126.8, 126.0, 121.1, 117.6, 116.9, 114.7.

1.3.7. 3-substituted indolizines



3-Methyl-2-phenyl-indolizine (3-Me-Ind)

Caution: 2-bromopropiophenone is a severe lachrymator. Handle with care !

2-Methylpyridine (4.7 mL, 47.0 mmol, 1 eq.) was added to a solution of 2-bromopropiophenone (10.0 g, 46.9 mmol, 1 eq.) in acetone (50 mL). The solution was heated to reflux for 24 h. The solvent was removed by distillation to give a gummy solid.

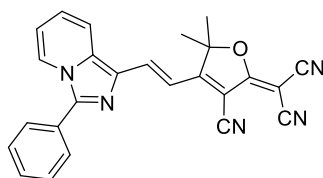
The residue was dissolved in aqueous Na₂CO₃ (25 mL sat. aq. Na₂CO₃ + 25 mL water). The mixture was heated at 80 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the solution was extracted with DCM. The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using PE as eluent to give **3-Me-Ind** as a pale-yellow solid (3.59 g, 17.35 mmol, 37 % for the 2 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.73 (dd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (dt, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dddd, *J* = 8.9, 7.1, 1.3 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 6.60 – 6.52 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.56 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 136.9, 131.9, 129.2, 128.6, 127.8, 126.3, 121.9, 119.1, 116.5, 116.1, 110.4, 98.5, 10.5.

I.4. Dipoles synthesis

I.4.1. Fluorophores based on 3-substitued-imidazo[1,5-a]pyridine

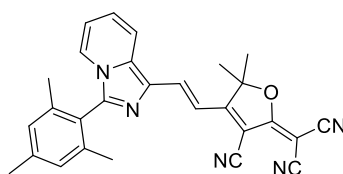


(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(3-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (3-Im1,5-TCF) was synthesized according to general procedure D from 3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (60 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) and **TCF** (55 mg, 0.28 mmol, 1.05 eq.). **3-Im1,5-TCF** was obtained as a purple solid (64 mg, 0.16 mmol, 59 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 6H).

Compound was too insoluble to record a proper ^{13}C spectrum.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_5$: 404.1506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 404.1507.

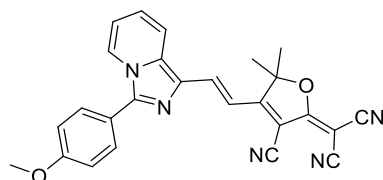


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (3-Mesityle-Im1,5-TCF) was synthesized according to general procedure D from 2,4,6-trimethylphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (120 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) and **TCF** (100 mg, 0.50 mmol, 1.1 eq.). **3-Mesityle-Im1,5-TCF** was obtained as a purple solid (194 mg, 0.44 mmol, 96 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 6.87 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.69 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 177.0, 174.3, 143.1, 141.0, 138.8, 137.2, 136.1, 129.0, 128.5, 126.9, 123.7, 117.9, 115.8, 112.8, 112.0, 108.5, 97.3, 54.3, 30.9, 29.7, 26.0, 21.3, 19.5.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ON}_5$: 446.1975 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 446.1965.

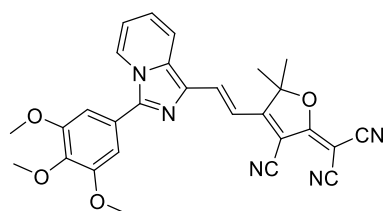


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(3-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (3-OMe-Im1,5-TCF) was synthesized according to general procedure D from 4-methoxyphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (80 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) and **TCF** (70 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.). **3-OMe-Im1,5-TCF** was obtained as a purple solid (125 mg, 0.29 mmol, 90 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 176.9, 174.1, 161.4, 143.7, 137.2, 136.7, 130.2, 128.9, 126.8, 124.1, 120.2, 118.0, 115.9, 114.9, 112.9, 112.0, 108.7, 97.2, 55.6, 54.3, 26.1, 24.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_5$: 434.1612 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 434.1599.

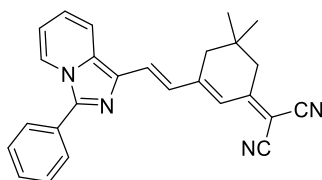


(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (3-TriOMe-Im1,5-TCF) was synthesized according to general procedure D from 3,4,5-trimethoxyphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) and **TCF** (70 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.). **3-TriOMe-Im1,5-TCF** was obtained as a purple solid (120 mg, 0.24 mmol, 76 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.90 (m, 3H), 3.95 (d, J = 3.5 Hz, 9H), 1.72 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 176.8, 174.1, 154.2, 143.5, 140.4, 137.0, 136.6, 128.8, 126.8, 124.1, 123.1, 118.1, 116.0, 112.8, 111.9, 109.0, 106.3, 97.3, 92.1, 61.1, 56.6, 30.9, 26.2.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_5$: 494.1823 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 494.1814.

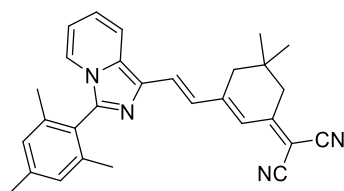


(E)-2-(5,5-dimethyl-3-(2-(3-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (3-Im1,5-DCI) was synthesized according to general procedure D from 3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (60 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) and **DCI** (55 mg, 0.30 mmol, 1.1 eq.). **3-Im1,5-DCI** was obtained as a purple solid (99 mg, 0.25 mmol, 94 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.27 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 6.1, 1.4 Hz, 2H), 7.73 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.99 (ddd, J = 9.2, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (ddd, J = 7.4, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.09 (s, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.0, 154.8, 132.1, 129.6, 129.6, 129.2, 128.4, 127.1, 126.0, 122.8, 122.3, 121.9, 118.0, 114.3, 113.3, 76.1, 43.0, 39.4, 32.1, 28.1.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4$: 391.1917 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 391.1929.

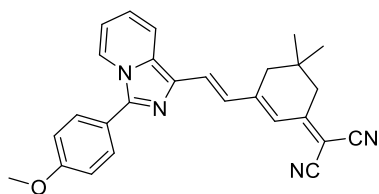


(E)-2-(3-(2-(3-mesitylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (3-Mesityle-Im1,5-DCI) was synthesized according to general procedure D from 2,4,6-trimethylphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (100 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) and **DCI** (78 mg, 0.21 mmol, 1.1 eq.). **3-Mesityle-Im1,5-DCI** was obtained as a red solid (71 mg, 0.16 mmol, 86 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.03 – 6.93 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.8, 154.8, 140.1, 139.9, 138.8, 130.8, 128.9, 128.6, 127.5, 125.6, 124.9, 122.5, 122.0, 117.8, 114.2, 113.8, 113.2, 43.0, 39.5, 32.0, 28.1, 21.2, 19.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4$: 433.2387 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 433.2378.

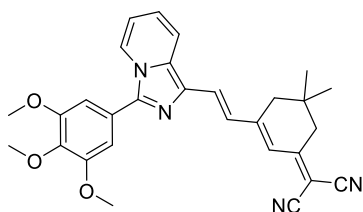


(E)-2-(3-(2-(3-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (3-OMe-Im1,5-DCI) was synthesized according to general procedure D from 4-methoxyphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (200 mg, 0.80 mmol, 1.1 eq.) and **DCI** (135 mg, 0.72 mmol, 1 eq.). **3-OMe-Im1,5-DCI** was obtained as a purple solid (272 mg, 0.65 mmol, 90 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.00 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.8, 160.7, 154.8, 140.6, 131.9, 129.8, 129.4, 127.2, 125.8, 122.8, 122.0, 121.7, 117.9, 114.7, 114.2, 114.0, 113.3, 76.1, 55.4, 43.0, 39.5, 32.0, 28.0.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ON}_4$: 421.2023 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 421.2016.



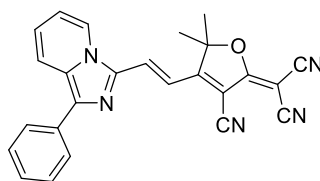
(E)-2-(5,5-dimethyl-3-(2-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (3-TriOMe-Im1,5-DCI) was synthesized according to general procedure D from from 3,4,5-trimethoxyphenylimidazo[1,5-a]pyridine-1-carbaldehyde (120 mg, 0.38 mmol, 1.1 eq.) and **DCI** (65 mg, 0.35 mmol, 1 eq.). **3-TriOMe-Im1,5-DCI** was obtained as a purple solid (115 mg, 0.24 mmol, 68 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 9H), 2.60 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.8, 154.6, 154.0, 140.5, 139.8, 132.0, 129.5, 126.8, 126.2, 124.4, 122.8, 122.1, 121.9, 118.0, 114.2, 114.1, 113.2, 106.2, 76.3, 61.0, 56.6, 43.0, 39.5, 32.0, 28.0.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_4$: 481.2234 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 481.2226.

1.4.2. Fluorophores based on 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine

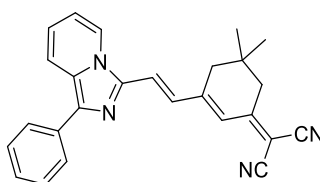


(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (1-Im1,5-TCF) was synthesized according to general procedure D from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (70 mg, 0.31 mmol, 1 eq.) and **TCF** (70 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.). **1-Im1,5-TCF** was obtained as a green solid (98 mg, 0.25 mmol, 81 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 9.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 3H), 7.61 – 7.41 (m, 5H), 1.90 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 65°C): δ = 176.4, 173.9, 138.2, 135.1, 132.7, 132.2, 128.7, 127.9, 126.8, 126.6, 125.6, 119.0, 116.6, 112.8, 112.1, 111.2, 110.8, 98.0, 95.6, 51.9, 25.7.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_5$: 404.1506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 404.1493.



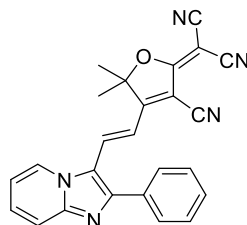
(E)-2-(5,5-dimethyl-3-(2-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (1-Im1,5-DCI) was synthesized according to general procedure D from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (30 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) and **DCI** (28 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.). **1-Im1,5-DCI** was obtained as a green solid (16 mg, 0.04 mmol, 29 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 3H), 7.63 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.83 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.11 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.4, 153.0, 135.6, 135.4, 134.0, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 127.5, 127.0, 126.8, 123.8, 121.6, 119.7, 118.8, 114.9, 113.8, 112.9, 42.9, 39.4, 32.0, 28.1.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4$: 391.1917 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 391.1918.

1.4.3. Fluorophores based on 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine

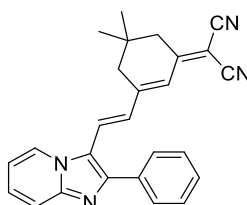


(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (2-Im1,2-TCF) was synthesized according to general procedure D from 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde (100 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) and **TCF** (117 mg, 0.59 mmol, 1.3 eq.). **2-Im1,2-TCF** was obtained as a purple solid (37 mg, 0.092 mmol, 20 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 175.7, 174.2, 156.7, 149.4, 133.1, 131.7, 130.3, 130.1, 129.4, 129.2, 126.0, 119.1, 118.9, 116.2, 112.1, 111.6, 111.4, 108.1, 96.9, 94.9, 56.0, 26.2

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_5$: 404.1506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 404.1501.



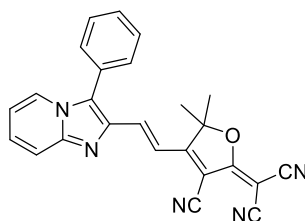
(E)-2-(5,5-dimethyl-3-(2-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (2-Im1,2-DCI) was synthesized according to general procedure D from 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde (90 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) and **DCI** (84 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq.). **2-Im1,2-DCI** was obtained as a red solid (10 mg, 0.026 mmol, 6 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.13 – 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.08 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.2, 154.6, 151.0, 147.8, 134.4, 129.9, 129.4, 129.3, 127.3, 126.2, 125.8, 124.0, 123.3, 119.1, 118.9, 114.6, 114.2, 113.5, 43.4, 39.2, 32.5, 28.5.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4$: 391.1917 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 391.1910.

1.4.4. Fluorophores based on 3-phenylimidazo[1,2-a]pyridine

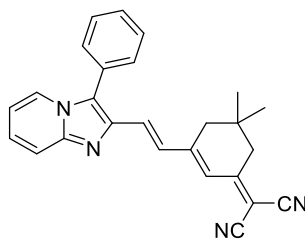


(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (3-Im1,2-TCF) was synthesized according to general procedure D from 3-phenylimidazo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (100 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) and **TCF** (99 mg, 0.49 mmol, 1.1 eq.). **3-Im1,2-TCF** was obtained as a red solid (51 mg, 0.13 mmol, 28 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 8.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.57 (m, 6H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 7.00 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H).

Compound was too insoluble to record a proper ^{13}C spectrum.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ON}_5$: 404.1506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 404.1505.



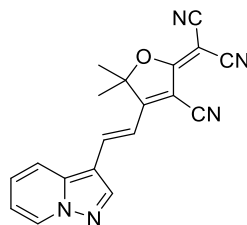
(E)-2-(5,5-dimethyl-3-(2-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ylidene)malononitrile (3-Im1,2-DCI) was synthesized according to general procedure D from 3-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde (30 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) and **DCI** (28 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.). **3-Im1,2-DCI** was obtained as a red solid (35 mg, 0.090 mmol, 69 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.07 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 7H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 6.77 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.04 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.2, 153.9, 145.9, 140.0, 131.6, 130.2, 129.7, 129.4, 128.2, 127.4, 126.4, 126.0, 124.0, 123.6, 117.9, 113.8, 112.9, 112.8, 43.1, 39.2, 32.2, 28.1.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4$: 391.1917 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 391.1914.

1.4.5. Fluorophores based on pyrazolo[1,5-a]pyridine

**(E)-2-(3-cyano-5,5-dimethyl-4-(2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)vinyl)furan-2(5H)-ylidene)malononitrile (Pyrazolo-TCF)**

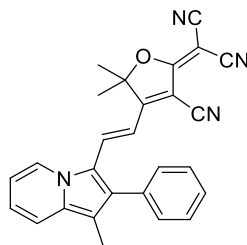
was synthesized according to general procedure D from 1-carbaldehydelpyrazolo[1,5-a]pyridine (200 mg, 1.37 mmol, 1 eq.) and TCF (300 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq.). **Pyrazolo-TCF** was obtained as a red solid (28 mg, 0.086 mmol, 6 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.94 (dt, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.8, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 177.3, 176.0, 144.8, 139.4, 139.0, 130.9, 129.8, 117.9, 115.8, 113.3, 112.4, 111.7, 110.3, 110.1, 98.4, 93.5, 25.7.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ON}_5$: 328.1193 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 328.1192.

1.4.6. Fluorophores based on 1-substitued-indolizine



2-[3-cyano-5,5-dimethyl-4-[(1E)-2-(1-methyl-2-phenyl-3-indoliziny)]ethenyl]-2(5H)-furanylidene]-propanedinitrile (1-Me-Ind-TCF)

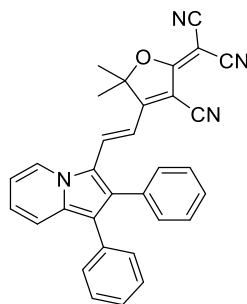
A solution of 1-Methyl-2-phenyl-3-indolizinecarboxaldehyde (300 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) and **TCF** (254 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) in acetic anhydride (6 mL) was heated to reflux for 30 min. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The deep blue solid was dissolved in DCM and the solution washed with water. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified by trituration in DCM to give **1-Me-Ind-TCF** as a green solid with metallic shine (418 mg, 1.00 mmol, 79 %).

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz): δ = 8.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.7, < 1.2 Hz, < 1.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

The low solubility in all solvents made it very difficult to obtain a correct carbon spectrum. The best compromise was found by using acetone and a "difficult carbon" selective sequence.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (Acetone- d_6 , 101 MHz): δ = 178.2, 174.5, 142.3, 134.7, 131.4, 130.6, 130.1, 130.1, 129.6, 128.8, 128.0, 123.2, 119.3, 117.1, 114.5, 114.0, 113.7, 104.8, 97.1, 50.6, 26.5, 9.0.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ON}_4$: 479.1866 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 479.1867.



2-[3-cyano-5,5-dimethyl-4-[(1E)-2-(1,2-diphenyl-3-indolizinyl)ethenyl]-2(5H)-furan-2-ylidene]-propanedinitrile (1-Ph-Ind-TCF) was obtained similarly from 1,2-diphenyl-3-indolizinecarbaldehyde (300 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) and **TCF** (201 mg, 1.01 mmol, 1 eq.), heating for 5 h. The product was purified by trituration in DCM to give **1-Ph-Ind-TCF** as a green solid (395 mg, 0.83 mmol, 82 %).

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz): δ = 8.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.8, < 1.2, < 1.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.25 (m, 8H), 6.16 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

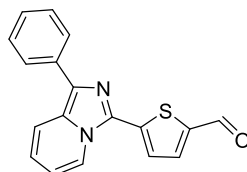
The low solubility in all solvents made it very difficult to obtain a correct carbon spectrum. The best compromise was found by using acetone and a "difficult carbon" selective sequence.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (Acetone- d_6 , 101 MHz): δ = 178.1, 175.1, 140.7, 138.1, 134.6, 133., 132.3, 131.2, 130.8, 129.9, 129.4, 128.8, 128.2, 127.8, 119.6, 117.2, 114.2, 113.4, 106.5, 97.6, 51.9, 26.4, 24.0.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ON}_4$: 417.1710 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 417.1710.

I.5 Dipole with π -elongated system

I.5.1. Imidazo[1,5-a]pyridine

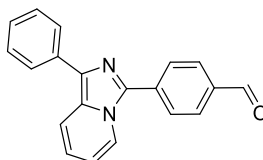
**5-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)-2-thiophenecarboxaldehyde (Im1,5-Thio-Ald)**

5-Bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (294 mg, 1.54 mmol, 3 eq.), imidazo[1,5-a]pyridine (100 mg, 0.51 mmol, 1 eq.), CsOAc (395 mg, 2.06 mmol, 4 eq.) were dissolved in DMA (3 mL) and degassed with argon. Pd(OAc)₂ (5.7 mg, 0.026 mmol, 0.05 eq.) was added and the mixture was heated at 100 °C for 1 h 30 by microwave irradiation. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by titrating in PE and pentane and finally by column chromatography over silica gel with DCM as eluent to give **Im1,5-Thio-Ald** as a light brown solid (58 mg, 0.19 mmol, 38 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 182.7, 142.1, 141.4, 136.8, 134.2, 131.8, 129.4, 129.0, 127.4, 127.2, 125.4, 122.5, 120.9, 119.7, 115.2.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₃N₂OS: 305.0743 [M+H]⁺, found: 305.0744.

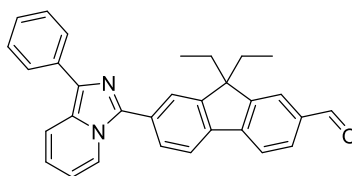
**4-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)benzaldehyde (Im1,5-Ph-Ald)**

Imidazo[1,5-*a*]pyridine (59 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) and 4-iodobenzaldehyde (69 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) were dissolved in dry toluene (1.5 mL). PPh₃ (7 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.), Bu₄NOAc (181 mg, 0.60 mmol, 2 eq.), and Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 0.016 mmol, 0.05 eq.) were added under argon. The mixture was heated at 110 °C overnight. The mixture was diluted with DCM and the organic phase was washed water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with EtOAc/PE (40/60) as eluent to give **Im1,5-Ph-Ald** as a yellow solid (45 mg, 0.15 mmol, 50 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10.08 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.92 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 191.7, 136.7, 136.0, 135.9, 134.7, 133.5, 130.5, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 127.1, 127.1, 121.9, 120.6, 119.6, 114.3, 77.5, 77.4, 77.2, 76.8.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₁₅N₂O: 299.1179 [M+H]⁺, found: 299.1174.



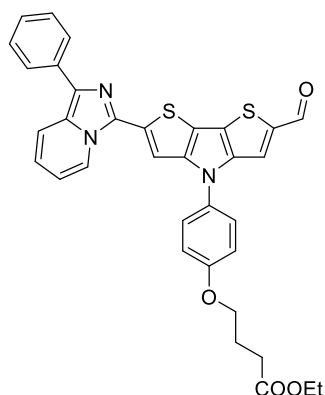
7-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-9,9-diethyl-9H-fluorene-2-carbaldehyde (Im1,5-Fluo-Ald)

Imidazo[1,5-*a*]pyridine (298 mg, 1.52 mmol, 1 eq.) and 7-bromo-9,9-diethyl-9H-fluorene-2-carboxaldehyde (500 mg, 1.52 mmol, 1 eq.) were dissolved in dry THF (4 mL). PPh₃ (42 mg, 0.16 mmol, 0.1 eq.), Bu₄NOAc (920 mg, 3.05 mmol, 2 eq.), and Pd(OAc)₂ (19 mg, 0.085 mmol, 0.05 eq.) were added under argon. The mixture was heated at 110 °C during 24 hours. The mixture was diluted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with cyclohexane/DCM (40/60) as eluent to give **Im1,5-Fluo-Ald** as a yellow solid (290 mg, 0.66 mmol, 55 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.09 (s, 1H), 8.30 (dt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.83 (m, 6H), 7.91 (s, 3H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.3, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 7.4, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 2.16 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 192.4, 152.4, 151.2, 147.4, 140.6, 138.3, 135.8, 135.0, 132.6, 130.8, 130.7, 128.9, 128.2, 127.5, 127.1, 126.9, 123.5, 123.2, 121.9, 121.6, 120.4, 120.0, 119.5, 113.7, 56.9, 32.8.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₁H₂₆N₂O: 443.2118 [M+H]⁺, found: 443.2124.

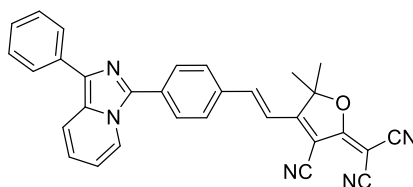


4-(4-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-6-formyl-4H-dithieno[3,2-b:2',3'-d]pyrrol-4-yl)phenoxy)butanoate (Im1,5-BTN-Ald)

Imidazo[1,5-*a*]pyridine (93 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) and 6-bromo-4-(4-hydroxyphenyl)-4H-dithieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]pyrrole-2-carbaldehyde (200 mg, 0.48 mmol, 1eq.) were dissolved in toluene (2 mL). PPh₃ (13 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.), Bu₄NOAc (289 mg, 0.94 mmol 2 eq.), and Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.027 mmol, 0.05 eq.) were added under argon. The mixture was heated at 110 °C during 24 hours. The mixture was diluted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with EtOAc/cyclohexane (40/60) as eluent to give **Im1,5-BTN-Ald** as a red solid (48 mg, 0.08 mmol, 17 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.88 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.30 (m, 6H), 7.08 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 4H).

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₄H₂₈N₃O₄S₂: 606.1516 [M+H]⁺, found: 606.1512.

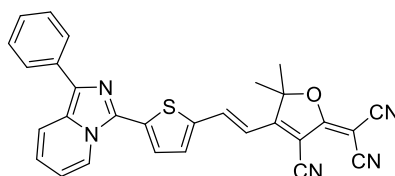


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(7-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-phenyl)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Im1,5-PhTCF) was synthesized according to general procedure D from 4-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)benzaldehyde (30 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) and **TCF** (22 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.). **Im1,5-PhTCF** was obtained as a dark purple solid (33 mg, 0.07 mmol, 69 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.67 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 4H), 8.11 – 7.97 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 9.3, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.5, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 1.85 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 177.1, 174.9, 146.4, 136.3, 134.3, 134.1, 132.8, 131.6, 130.1, 128.8, 128.4, 128.0, 126.6, 126.2, 123.1, 121.8, 118.8, 115.6, 114.5, 112.7, 111.9, 110.9, 99.6, 99.4, 25.1.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$: 480.1819 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 480.1812.

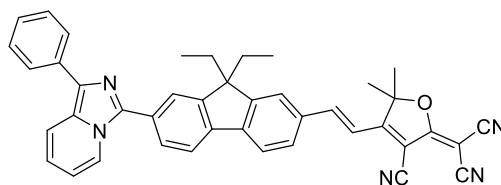


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(7-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-thiophene)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Im1,5-ThioTCF) was synthesized according to general procedure D from 5-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)-2-thiophenecarboxaldehyde (30 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) and **TCF** (22 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.). **Im1,5-ThioTCF** was obtained as a purple solid (20 mg, 0.04 mmol, 40 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, CDCl_3): δ = 8.84 (s, 1H), 8.18 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 7H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 177.0, 174.5, 139.9, 139.7, 138.9, 138.2, 133.6, 132.8, 131.4, 129.3, 128.9, 127.1, 126.4, 125.2, 124.2, 122.6, 119.1, 115.9, 113.3, 112.9, 112.1, 111.2, 98.9, 97.4, 25.3.

HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OS}$: 486.1383 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 486.1387.

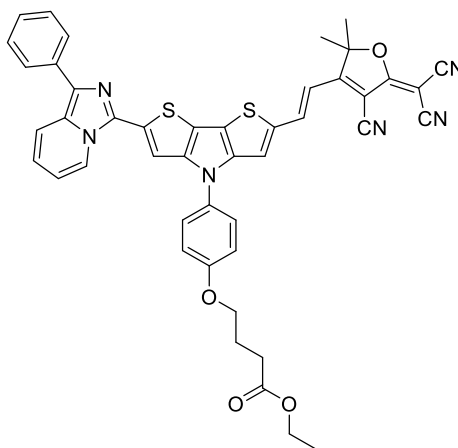


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(7-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-9,9-diethyl-9H-fluoren-2-yl)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Im1,5-FluoTCF) was synthesized according to general procedure D from 7-(1-(imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-9,9-diethyl-9H-fluorene-2-carbaldehyde (120 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) and **TCF** (60 mg, 0.30 mmol, 1.1 eq.). **Im1,5-FluoTCF** was obtained as a black solid (28 mg, 0.05 mmol, 17 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 7H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 4H), 1.86 (s, 6H), 0.39 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 175.5, 173.9, 152.1, 151.9, 148.0, 146.5, 140.5, 138.2, 133.1, 130.9, 129.4, 129.0, 128.3, 127.5, 127.1, 126.9, 123.4, 123.2, 121.9, 121.5, 121.1, 120.1, 119.6, 114.2, 113.9, 111.8, 111.1, 110.6, 99.5, 97.7, 57.0, 32.9, 29.9, 26.8, 8.7.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$: 624.2758 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 624.2768.

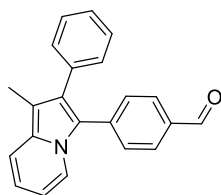


(E)-2-(4-(2-(6-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine)-6-formyl-4H-dithieno[3,2-b:2',3'-d]pyrrol-2-yl)vinyl)-3-cyano-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Im1,5-BTNTCF) was synthesized according to general procedure D from 4-(4-(1-(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-6-formyl-4H-dithieno[3,2-b:2',3'-d]pyrrol-4-yl)phenoxy)butanoate (45 mg, 0.07 mmol, 1 eq.) and **TCF** (17 mg, 0.08 mmol, 1.1 eq.). **Im1,5-BTNTCF** was obtained as a black solid (21 mg, 0.03 mmol, 36 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 7.69 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 5H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 4H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.36 – 1.27 (m, 2H).

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 787.2156 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 787.2143.

1.5.2. Indolizine

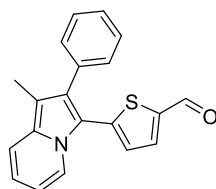
**4-(1-methyl-2-phenylindolizin-3-yl)benzaldehyde (Ind-Ph-Ald)**

1-Methyl-2-phenylindolizine (200 mg, 0.96 mmol, 1.5 eq.), 4-iodobenzaldehyde (150 mg, 0.65 mmol, 1 eq.) and KOAc (126 mg, 1.28 mmol, 2 eq.) were dissolved in DMA (10 mL) and degassed with argon. Pd(OAc)₂ (5.4 mg, 0.024 mmol, 0.04 eq.) was added and the mixture was heated at 190 °C for 30 minutes by microwave irradiation. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel with DCM/PE (2/3) as eluent to give **Ind-Ph-Ald** as a yellow solid. Yield cannot be reported as many reaction attempts were combined and purified.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.82 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 9.7 Hz, 3H), 7.21 – 6.99 (m, 5H), 6.59 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 191.7, 138.1, 135.2, 134.5, 131.7, 130.8, 130.3, 130.2, 129.6, 128.3, 126.7, 122.0, 120.4, 118.0, 117.4, 111.3, 108.5, 9.3.

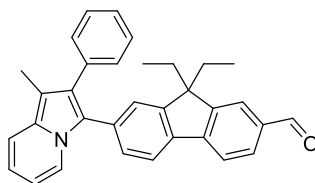
HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₈NO: 312.1383 [M+H]⁺, found: 312.1382.

**Synthesis of 5-(1-methyl-2-phenyl-indolizin-3-yl)-2-thiophenecarboxaldehyde (Ind-Thio-Ald)**

1-methyl-2-phenylindolizine (150 mg, 0.72 mmol, 1 eq.), 5-bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (343 mg, 1.81 mmol, 2.5 eq.) and KOAc (233 mg, 2.38 mmol, 3.3 eq.) were dissolved in NMP (3mL) and degassed with argon. Pd((PPh₃)₂Cl₂) (42 mg, 0.058 mmol, 0.08 eq.) was added and the mixture was heated at 80 °C overnight. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was used directly in subsequent Knoevenagel reactions without further purification. Yield cannot be reported as the crude was used without further purification.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

Not pure to obtain a ¹³C spectrum.



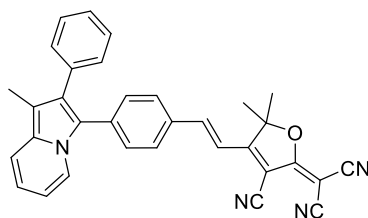
Synthesis of 7-(1-methyl-2-phenylindolizine)-9,9-diethyl-9H-fluorene-2-carbaldehyde (Ind-Fluo-Ald)

1-Methyl-2-phenylindolizine (315 mg, 1.52 mmol, 1 eq.), 7-bromo-9,9-diethyl-9H-fluorene-2-carboxaldehyde (500 mg, 1.52 mmol, 1 eq.) and KOAc (448 mg, 4.56 mmol, 3 eq.) were dissolved in DMF (2 mL) and degassed with argon. Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq.) was added and the mixture was heated at 150 °C for 1 h by microwave irradiation. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel with cyclohexane/DCM (8/2) mixture as eluent to give **Ind-Fluo-Ald** as a yellow solid (117 mg, 0.26 mmol, 17 %)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10.04 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.51 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 5H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 9.0, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 6.47 (ddd, *J* = 7.5, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 0.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 152.0, 151.1, 147.8, 138.7, 135.8, 135.4, 132.2, 130.9, 130.8, 130.7, 128.7, 128.5, 128.2, 126.3, 126.0, 123.3, 122.1, 121.9, 121.2, 120.0, 117.9, 116.5, 110.8, 107.7, 77.5, 77.4, 77.2, 76.8, 56.4, 32.6, 9.4, 8.6.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₃H₃₀NO: 456.2322 [M+H]⁺, found: 456.2317.

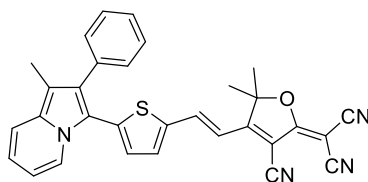


(E)-2-(3-cyano-4-(2-(7-(1-methyl-2-phenylindolizine)-phenyl)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Ind-PhTCF) was synthesized according to general procedure D from 4-(1-methyl-2-phenylindolizin-3-yl)benzaldehyde (25 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) and **TCF** (18 mg, 0.088 mmol, 1.1 eq.). **Ind-PhTCF** was obtained as a dark blue solid (21 mg, 0.05 mmol, 61 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.56 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.15 (m, 8H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 7.6, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 177.1, 175.1, 146.7, 134.8, 134.7, 132.6, 131.0, 130.3, 130.1, 129.9, 128.7, 128.3, 126.6, 122.1, 120.2, 117.8, 117.6, 115.0, 112.7, 111.9, 111.5, 110.9, 107.7, 99.3, 98.9, 25.1, 9.0.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$: 493.2023 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 493.2003



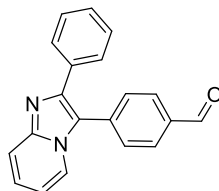
(E)-2-(3-cyano-4-(2-(7-(1-methyl-2-phenylindolizine)-thiophene)vinyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile (Ind-ThioTCF) was synthesized according to general procedure D from 5-(1-methyl-2-phenyl-indolizin-3-yl)-2-thiophenecarboxaldehyde (38 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) and **TCF** (30 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by column chromatography over silica gel with DCM as eluent to give **Ind-ThioTCF** as a green-gold solid. Yield cannot be reported as aldehyde was used directly without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 7.31 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 2H), 6.98 – 6.83 (m, 2H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 175.9, 172.9, 143.0, 139.2, 137.2, 136.6, 134.8, 134.2, 132.6, 130.6, 128.8, 127.8, 127.7, 123.6, 119.6, 118.2, 115.5, 113.0, 112.4, 111.5, 111.3, 111.2, 110.3, 97.0, 96.0, 26.8, 24.6.

HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaOS}$: 521.1407 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 521.1402.

1.5.3. Imidazo[1,2-a]pyridine



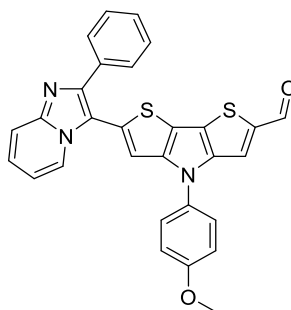
4-(2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)benzaldehyde (Im1,2-Ph-Ald)

Imidazo[1,2-a]pyridine (126 mg, 0.65 mmol, 1 eq.), 4-iodobenzaldehyde (150 g, 0.65 mmol, 1 eq.), KOAc (127 mg, 1.29 mmol, 2 eq.) were dissolved in DMA (3mL). Pd(OAc)₂ (3.6 mg, 0.016 mmol, 0.025 eq.) was added to the reaction tube under argon. The mixture was heated at 190 °C for 30 minutes by microwave irradiation. The mixture was diluted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization in PE to give **Im1,2-Ph-Ald** as an off-white solid (170 mg, 0.57 mmol, 88 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10.04 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.76 (td, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 191.6, 145.6, 144.0, 136.2, 136.1, 133.8, 131.0, 130.8, 128.6, 128.1, 125.4, 123.1, 119.9, 118.0, 113.0.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₁₅N₂O: 299.1179 [M+H]⁺, found: 299.1178.



Synthesis of 4-(4-methoxyphenyl)-6-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-4H-dithieno[2,3-d,4,5-b]pyrrole-2-carbaldehyde (Im1,2-BTN-Ald)

Imidazo[1,2-*a*]pyridine (291 mg, 1.50 mmol, 1 eq.), 6-bromo-4-(4-methoxyphenyl)-4H-dithieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]pyrrole-2-carbaldehyde (585 mg, 1.49 mmol, 1 eq.), and KOAc (294 mg, 3.00 mmol, 2 eq.) were dissolved in DMA (15mL) and degassed with argon. Pd(OAc)₂ (8.4 mg, 0.037 mmol, 0.025 eq.) was added and the mixture was heated at 190 °C for 30 minutes by microwave irradiation. The crude product was extracted with DCM and the organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by titrating in PE and pentane and recrystallized in ethanol to give **Im1,2-BTN-Ald** as a reddish brown solid (580 mg, 1.15 mmol, 77 %).

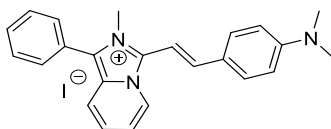
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.90 (s, 1H), 8.15 (dt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (dt, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.19 (m, 5H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.83 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 183.2, 158.9, 147.8, 145.7, 145.3, 144.1, 141.7, 133.7, 132.7, 131.6, 128.6, 128.3, 128.2, 125.8, 124.8, 124.4, 124.0, 120.5, 118.3, 117.8, 115.4, 114.8, 114.0, 113.1, 55.8.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₉H₂₀N₃O₂S₂: 506.0991 [M+H]⁺, found: 506.0988.

I.6. Polymethynes synthesis based on 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine

I.6.1. Hemicyanine



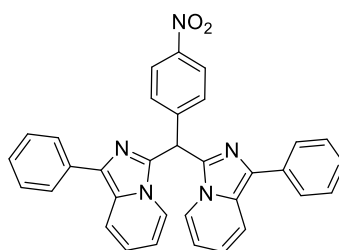
3-((E)-2-[4-(dimethylamino)phenyl]ethenyl)-2-methyl-1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-2-ium iodide (Im1,5-Hc)

2,3-dimethyl-1-phenylimidazo[3,4-*a*]pyridin-2-ium (25 mg, 0.29 mmol, 1 eq.), 4-(dimethylamino)benzaldehyde (20 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) and piperidine (2 drops) in EtOH (2 mL) was heated at 110 ° overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure to give **Im1,5-Hc** as an orange solid (4 mg, 8.30 μmol, 3 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.60 (s, 3H), 7.65 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.17 (t, *J* = 0.8 Hz, 6H).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₄N₃: 354.1965 [M+H]⁺, found 354.1979.

I.6.2. Leuco product synthesis

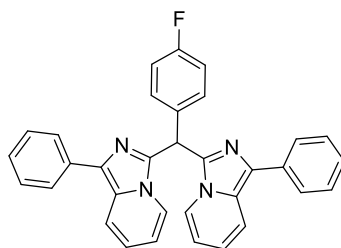


1,1'-[(4-Nitrophenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (53b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine (300 mg, 1.53 mmol, 2 eq.) and 4-nitrobenzaldehyde (117 mg, 0.77 mmol, 1 eq.). **53b** was obtained as an orange solid (302 mg, 0.58 mmol, 38 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.95 – 7.77 (m, 5H), 7.83 (s, 3H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 148.6, 140.0, 132.7, 130.4, 130.1, 129.9, 129.4, 127.8, 127.2, 125.4, 124.3, 123.4, 119.1, 117.5, 38.2.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₃H₂₄O₂N₅: 522.1925 [M+H]⁺, found 522.1925.

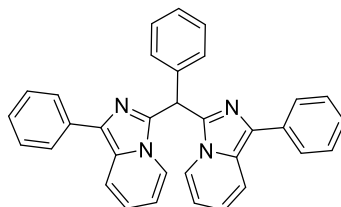


1,1'-[(4-Fluorophenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (54b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (200 mg, 1.02 mmol, 2 eq.) and 4-fluorobenzaldehyde (56 μ L, 0.51 mmol, 1 eq.). **54b** was obtained as a greenish solid (302 mg, 0.58 mmol, 48 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.88 (dt, J = 9.3, 1.2 Hz, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 4H), 7.64 – 7.54 (m, 6H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.14 – 6.95 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 133.8, 130.4, 130.3, 129.7, 128.9, 128.5, 127.3, 126.8, 126.3, 123.8, 123.2, 118.6, 117.2, 117.0, 116.8, 37.6.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{F}$: 495.1980 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 495.1980.

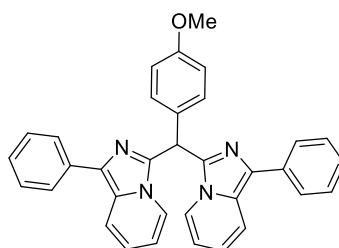


1,1'-(Phenylmethylene)bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (55b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (200 mg, 1.02 mmol, 2 eq.) and benzaldehyde (54 μ L, 0.51 mmol, 1 eq.). **55b** was obtained as a yellowish solid (146 mg, 0.31 mmol, 30 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 6H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 6H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz): δ = 136.3, 136.0, 134.6, 128.7, 128.7, 128.5, 127.4, 126.9, 126.0, 125.8, 122.8, 120.6, 118.4, 112.6, 41.7.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4$: 477.2074 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 477.2074.

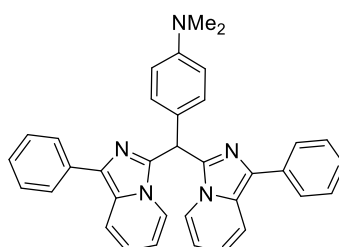


1,1'-[(4-Methoxyphenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (56b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (500 mg, 2.60 mmol, 2 eq.) and 4-methoxybenzaldehyde (155 μ L, 1.30 mmol, 1 eq.). **56b** was obtained as a greenish solid (313 mg, 0.62 mmol, 48 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 4H), 7.81 (dt, J = 9.3, 1.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO-d_6 , 101 MHz): δ = 136.7, 134.7, 129.0, 128.7, 128.5, 126.8, 125.9, 125.8, 123.0, 120.5, 118.3, 112.7, 112.4, 111.1, 41.1.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{ON}_4$: 507.2179 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 507.2185.

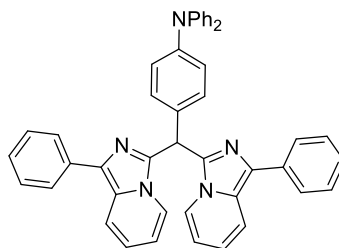


1,1'-[(4-(Dimethylamino)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (52b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (872 mg, 4.26 mmol, 2 eq.) and 4-(dimethylamino)benzaldehyde (318 mg, 2.13 mmol, 1 eq.). **52b** was obtained as a greenish solid (432 mg, 0.83 mmol, 39 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.19 (s, 2H), 7.91 – 7.84 (m, 4H), 7.80 (dt, J = 9.3, 1.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.25 (s, 2H), 7.25 (dt, J = 15.0, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 2H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 6.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO-d_6 , 101 MHz): δ = 136.7, 134.7, 129.0, 128.7, 128.5, 126.8, 125.9, 125.8, 123.0, 120.5, 118.3, 112.7, 112.4, 111.1, 41.1.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_5$: 520.2496 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 520.2502.

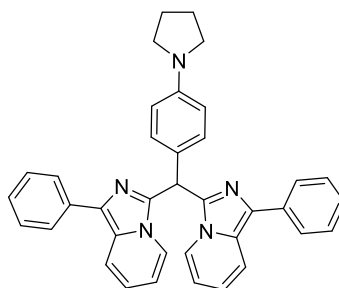


1,1'-[(4-(Diphenylamino)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (57b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (300 mg, 1.53 mmol, 2 eq.) and 4-(diphenylamino)benzaldehyde (216 mg, 0.77 mmol, 1 eq.). **57b** was obtained as a greenish solid (416 mg, 0.65 mmol, 84 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.35 – 8.30 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 4H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.15 – 6.94 (m, 10H), 6.83 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO-d_6 , 101 MHz): δ = 147.0, 146.4, 136.0, 134.3, 130.0, 129.5, 128.7, 128.5, 126.8, 126.2, 125.9, 124.0, 123.2, 123.1, 122.8, 120.8, 118.4, 112.9.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{34}\text{N}_5$: 644.2809 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 644.2818.



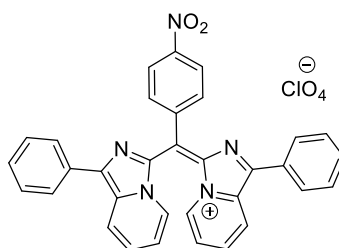
1,1'-[(4-(1-Pyrrolidinyl)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (58b) was synthesized according to general procedure E from 1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (300 mg, 1.53 mmol, 2 eq.) and 4-(1-Pyrrolidinyl)benzaldehyde (138 mg, 0.77 mmol, 1 eq.). **58b** was obtained as a light green solid (262 mg, 0.48 mmol, 62 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.84 (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.3 Hz, 6H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.51 – 6.42 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO-d_6 , 101 MHz): δ = 146.8, 136.5, 134.2, 129.0, 128.7, 128.1, 126.8, 126.2, 125.9, 123.0, 121.6, 120.8, 118.3, 112.7, 111.8, 47.3, 24.9.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_5$: 546.2652 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 546.2658.

1.6.3. Monomethyne synthesis

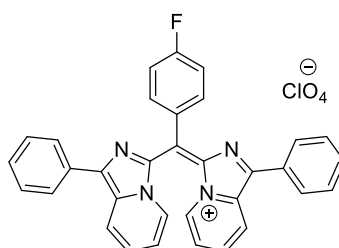


(3Z)-3-[(4-nitrophenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (53c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-nitrophenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.19 mmol, 1 eq.). **53c** was obtained as a dark green solid (72 mg, 0.12 mmol, 63 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.33 – 8.24 (m, 2H), 8.16 (dt, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 7.99 (dt, J = 9.4, 1.2 Hz, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 9.3, 6.5, 1.0 Hz, 2H), 6.68 (ddd, J = 7.5, 6.4, 1.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 148.5, 147.0, 137.6, 134.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 126.1, 125.8, 124.5, 122.9, 121.2, 118.2, 112.5, 76.0.

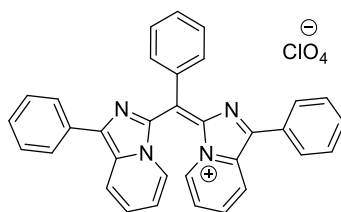
HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_5$: 520.1768 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 520.1760.



(3Z)-3-[(4-fluorophenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (54c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-fluorophenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.19 mmol, 1 eq.). **54c** was obtained as a dark green solid (72 mg, 0.12 mmol, 63 %).

Not pure enough to obtain a proper NMR.

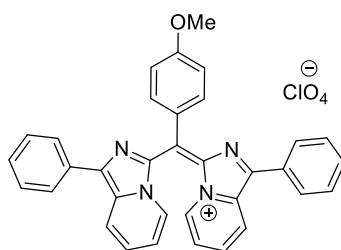
HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{FN}_4$: 493.1823 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 493.1820.



(3Z)-1-phenyl-3-[phenyl(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (55c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-(phenylmethylene)bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.19 mmol, 1 eq.). **55c** was obtained as a dark blue solid (72 mg, 0.12 mmol, 63 %).

Not pure enough to obtain a proper NMR.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $C_{33}H_{23}N_4$: 475.1917 $[M+H]^+$, found 475.1916.

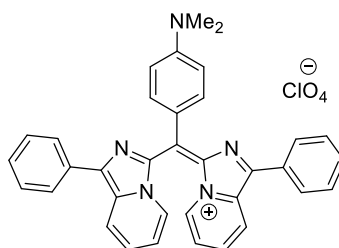


(3Z)-3-[(4-methoxyphenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (56c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-methoxyphenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.). **56c** was obtained as a dark violet solid (90 mg, 0.15 mmol, 71 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.61 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.07 – 7.93 (m, 6H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 6H), 7.44 (td, J = 7.0, 1.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 163.9, 146.8, 138.7, 137.2, 136.9, 134.2, 133.8, 131.7, 130.2, 130.0, 129.2, 127.6, 126.6, 120.7, 120.3, 115.2, 45.8.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $C_{34}H_{25}ON_4$: 505.2023 $[M+H]^+$, found 505.2028.

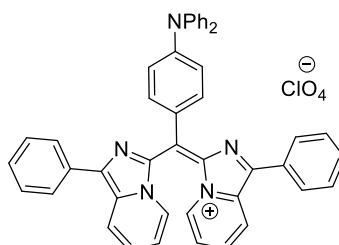


(3Z)-3-[(4-(dimethylamino)phenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (52c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-(dimethylamino)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.19 mmol, 1 eq.). **52c** was obtained as a blue solid (93 mg, 0.15 mmol, 80 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.47 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 2H), 8.08 – 7.98 (m, 6H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 3.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 155.6, 142.8, 139.6, 136.2, 135.0, 134.9, 132.4, 130.5, 129.1, 129.0, 127.8, 127.2, 122.4, 119.9, 118.5, 114.2, 40.5.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_5$: 518.2339 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 518.2342.

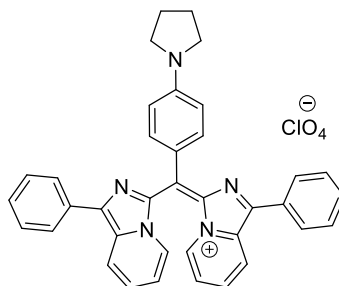


(3Z)-3-[(4-(diphenylamino)phenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (57c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-(diphenylamino)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine] (100 mg, 0.16 mmol, 1 eq.). **57c** was obtained as a dark blue solid (93 mg, 0.13 mmol, 78 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.25 (dt, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 7.98 (dt, J = 9.4, 1.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.26 (dtd, J = 14.5, 7.3, 1.6 Hz, 6H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 7.10 – 6.91 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (td, J = 6.8, 1.1 Hz, 2H).

Compound was too insoluble to record a proper ^{13}C spectrum.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{32}\text{N}_5$: 642.2652 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 642.2653.



(3Z)-3-[(4-(1-pyrrolidinyl)phenyl)(1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)methylidene]-1-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]pyridin-4-ium perchlorate (58c) was synthesized according to general procedure F from 1,1'-[(4-(1-pyrrolidinyl)phenyl)methylene]bis[1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (100 mg, 0.18 mmol, 1 eq.). **58c** was obtained as a dark blue solid (92 mg, 0.14 mmol, 79 %).

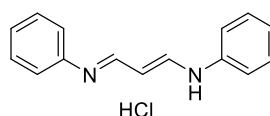
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (dt, J = 9.4, 1.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.82 – 6.71 (m, 3H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.26 – 2.91 (m, 4H), 2.15 – 1.68 (m, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 153.2, 142.4, 139.8, 135.9, 134.9, 134.8, 132.5, 130.1, 129.1, 128.9, 127.6, 127.2, 122.7, 119.8, 118.3, 115.2, 45.8, 24.8.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_5$: 544.2496 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 544.2495.

1.7. Synthesis of indolizine-cyanines

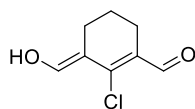
1.7.1. Bridges synthesis



***N*-[3-(Phenylamino)-2-propen-1-ylidene]benzenamine hydrochloride (34)**

Conc. HCl (36 wt %, 6 mL) was slowly added over *ca.* 15 min to a solution of 1,1,3,3-tetramethoxypropane (5 mL, 31.0 mmol, 1 eq.) and aniline (2.6 mL, 62.0 mmol, 2 eq.) in absolute ethanol (75 mL) at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 15 minutes then at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. Water (100 mL) was added to precipitate the product. The solid was filtered, washed with water and dried in vacuo to give **34** as a yellow-orange solid (4.05 g, 15.5 mmol, 50 %).

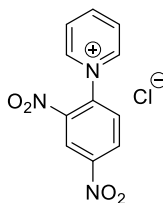
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.88 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.27 (m, 9H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.46 (t, J = 11.5 Hz, 1H).



2-Chloro-1-formyl-3-(hydroxymethylene)cyclohexene (37)

Over 2 hours, POCl₃ (37 mL, 0.4 mol, 4 eq.) was slowly added to cooled anhydrous DMF (40 mL, 0.52 mol, 5.2 eq.) so that the temperature stayed below 5°C. Cyclohexanone (10 mL, 0.1 mol, 1 eq.) in anhydrous DMF (10 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes then at 80 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the viscous mixture was carefully poured into ice/water (200 g). The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then cooled in the fridge for 48 hours. The precipitate was filtered, washed with water and dried in dessicator to give **37** as a yellow solid (14.2 g, 0.34 mmol, 85 %).

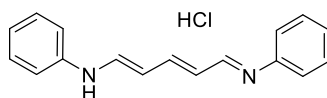
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.79 (broad s, 2H), 2.34 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.



1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium chloride (64)

Pyridine (1.155 mL, 14.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetone (15 mL). 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (3 g, 14.6 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was heated at 60 °C during 2 days. The solid was filtered and washed successively with acetone and cyclohexane to give **64** as a white powder (1.98 g, 7.06 mmol, 48 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 9.41 (d, .41, J = 5.2 Hz, 2H), 9.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.03 – 8.90 (m, 2H), 8.50 – 8.39 (m, 3H).



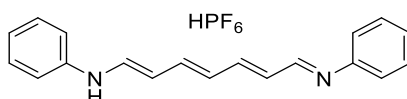
***N*-[5-(phenylamino)-2,4-pentadien-1-ylidene]benzenamine hydrochloride (39)^[250]**

1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium chloride (488 mg, 1.74 mmol, 1 eq.) was dissolved in EtOH (3 mL). Aniline (320 μ L, 3.47 mmol, 2 eq.) dissolved in EtOH (3 mL) was added dropwise. The mixture was stirred during 40 min. The solid was filtered and washed with EtOH to give **39** as a red powder (255 mg, 0.90 mmol, 51 %).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 8.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 8H), 7.24 (dt, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 2H), 6.34 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ = 155.5, 146.6, 145.0, 138.8, 131.2, 130.2, 129.8, 128.8, 128.1, 125.6, 124.7, 117.6, 109.4.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. For C₁₇H₁₆N₂: 249.1386 [M+H]⁺, found 249.1385.



***N*-((1*E*,2*E*,4*E*,6*E*)-7-(phenylamino)hepta-2,4,6-trien-1-ylidene)benzenaminium hexafluorophosphate (41)^[249]**

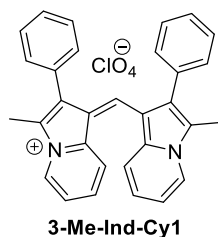
POCl₃ (3.6 mL, 38 mmol, 1.9 eq.) was added dropwise at 0 °C to a solution of DMF (8 mL, 104 mmol, 5.2 eq.) dissolved in methanol (1.7 mL). 2,4-Hexadienal (2.2 mL, 20 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred at 80 °C during 3 h. The mixture was poured on ice. Aniline hydrochloride (13 g, 100 mmol, 5 eq.) dissolved in water (120 mL), aqueous NaOH 10 mol % (80 mL) and saturated KPF₆ (240 mL) were added in order. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. The precipitate was filtered and washed with H₂O. The precipitate was triturated in DCM to give **41** as a purple powder (1.227 g, 3.95 mmol, 20 %).

¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ = 10.73 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 7.77 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 8H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-*d*₆, 101 MHz): δ = 162.5, 154.7, 139.7, 130.9, 126.8, 123.6, 118.3, 111.6.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₈N₂: 275.1543 [M+H]⁺, found 275.1540.

1.7.2. Cyanines synthesis based on 2-phenyl-3-methyl-indolizine

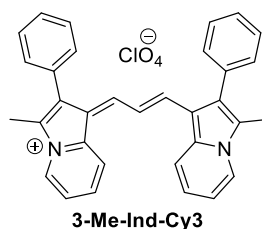


(1Z)-3-methyl-1-[(3-methyl-2-phenylindolizin-1-yl)methylidene]-2-phenyl-1H-indolizin-4-ium perchlorate (3-Me-Ind-Cy1) was synthesized according to general procedure G from 2-phenyl-3-methyl-indolizine (100 mg, 0.48 mmol, 2 eq.) and trimethylorthoformate (37 μ L, 0.24 mmol, 1 eq.). **3-Me-Ind-Cy1** was obtained as a blue solid (72 mg, 0.14 mmol, 57 %).

^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz): δ = 8.83 (dt, J = 6.7, 1.0 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.1 Hz, 2H), 7.63 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 12H), 2.68 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (Acetone- d_6 , 101 MHz): δ = 206.1, 141.9, 139.0, 133.0, 132.8, 132.6, 131.8, 129.6, 129.4, 129.2, 121.6, 119.4, 117.1, 10.5.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_2$: 425.2012 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 425.2018.

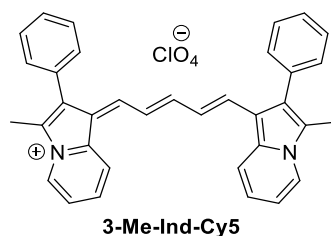


(2^{1Z},4E)-2³,6³-dimethyl-2(2,1),6(1,2)-diindolizina-1,7(1)-dibenzenaheptaphan-4-en-2⁴-ium perchlorate (3-Me-Ind-Cy3) was synthesized according to general procedure G from 2-phenyl-3-methyl-indolizine (100 mg, 0.48 mmol, 2 eq.) and (1E)-[(2E)-3-anilinoprop-2-en-1-ylidene](phenyl)azanium chloride (37 μ L, 0.24 mmol, 1 eq.). **3-Me-Ind-Cy3** was obtained as a blue solid (72 mg, 0.14 mmol, 57 %).

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz): δ = 8.64 (dt, J = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 8.32 - 7.51 (m, 15H), 7.29 – 7.00 (m, 2H), 2.49 (s, 6H).

The low solubility and tendency to aggregate in all solvents made it impossible to obtain a correct carbon spectrum.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_2$: 451.2169 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 451.2180.

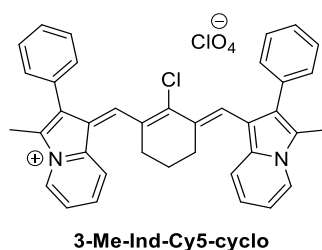


(2^{1Z},4^E,6^E)-2³,8³-dimethyl-2(2,1),8(1,2)-diindolizina-1,9(1)-dibenzenanonaphane-4,6-dien-2⁴-ium perchlorate (3-Me-Ind-Cy5) was synthesized according to general procedure G from 2-phenyl-3-methyl-indolizine (200 mg, 0.96 mmol, 2 eq.) and *N*-[5-(phenylamino)-2,4-pentadien-1-ylidene]-benzenamine hydrochloride (137 mg, 0.48 mmol, 1 eq.). **3-Me-Ind-Cy5** was obtained as a red-brick solid with metallic glow (65 mg, 0.11 mmol, 23 %).

¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz): δ = 8.58 (dt, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 8.31 (dt, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 2H), 7.87 – 7.73 (m, 4H), 7.65 – 7.49 (m, 7H), 7.45 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 6.66 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-d₆, 101 MHz): δ = 161.5, 146.3, 140.3, 133.8, 131.3, 130.8, 130.6, 129.7, 129.4, 129.4, 128.6, 124.3, 119.7, 118.4, 116.8, 10.0.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₅H₂₉N₂: 477.2325 [M+H]⁺, found 477.2320.

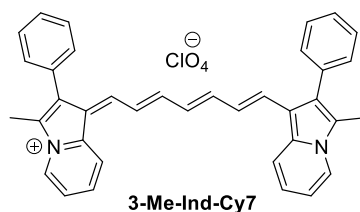


(2^{1Z},4^{3E})-4²-chloro-2³,6³-dimethyl-2(2,1),6(1,2)-diindolizina-1,7(1)-dibenzena-4(1,3)-cyclohexanaheptaphane-4¹,4³(5)-dien-2⁴-ium perchlorate (3-Me-Ind-Cy5-cyclo) was synthesized according to general procedure G from 2-phenyl-3-methyl-indolizine (200 mg, 0.96 mmol, 2 eq.) and (3*E*)-2-chloro-3-(hydroxymethylidene)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (166 mg, 0.48 mmol, 1 eq.). **3-Me-Ind-Cy5-cyclo** was obtained as a dark green solid (21 mg, 0.032 mmol, 7 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.1 Hz, 2H), 7.54 – 7.26 (m, 12H), 2.53 (s, 6H), 2.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-d₆, 101 MHz): δ = 146.1, 139.1, 138.7, 134.3, 132.0, 131.3, 130.6, 130.5, 130.1, 129.6, 129.1, 128.9, 120.7, 119.5, 118.9, 23.2, 10.5, 10.2.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₈H₃₂N₂Cl: 551.2249 [M+H]⁺, found 551.2245.



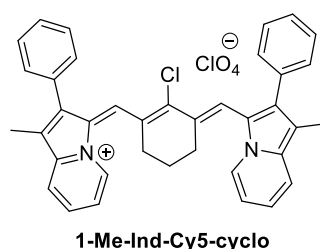
(2^{1Z},4^E,6^E,8^E)-2³,10³-dimethyl-2(2,1),10(1,2)-diindolizina-1,11(1)-dibenzenaundecaphane-4,6,8-trien-2⁴-ium perchlorate (3-Me-Ind-Cy7) was synthesized according to general procedure G from 2-phenyl-3-methyl-indolizine (200 mg, 0.96 mmol, 2 eq.) and *N*-[7-(phenylamino)-2,4,6-heptatrien-1-ylidene]-benzenamine hydrochloride (150 mg, 0.48 mmol, 1 eq.). **3-Me-Ind-Cy7** was obtained as a red-brick solid with metallic glow (81 mg, 0.13 mmol, 14 %).

¹H NMR (Acetone-d₆, 400 MHz): δ = 8.57 (dt, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 2H), 8.35 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 6H), 7.32 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.35 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-d₆, 101 MHz): δ = 206.1, 156.6, 144.2, 139.5, 134.0, 131.4, 130.7, 130.0, 129.7, 129.2, 129.0, 128.5, 125.1, 120.0, 118.2, 117.0, 10.0.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₇H₃₁N₂: 503.2482 [M+H]⁺, found 503.2475.

1.7.3. Cyanines synthesis based on 1-methyl-2-phenyl-indolizine

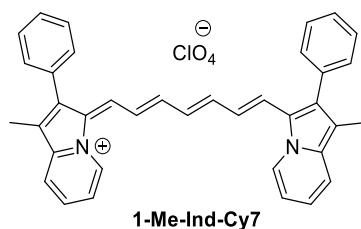


(2^{3Z},4^{3E})-4²-chloro-2¹,6¹-dimethyl-2(2,3),6(3,2)-diindolizina-1,7(1)-dibenzena-4(1,3)-cyclohexanaheptaphane-4¹,4³(5)-dien-2⁴-ium perchlorate (1-Me-Ind-Cy5-cyclo) was synthesized according to general procedure G from 1-methyl-2-phenyl-indolizine (200 mg, 0.96 mmol, 2 eq.) and (3*E*)-2-chloro-3-(hydroxymethylidene)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (83 mg, 0.48 mmol, 1 eq.). **1-Me-Ind-Cy5-cyclo** was obtained as a dark green solid (150 mg, 0.12 mmol, 24 %).

¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz): δ = 8.78 (dt, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 2H), 7.92 (dt, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.76 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 2.34 (s, 6H), 1.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.03 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-d₆, 101 MHz): δ = 143.1, 140.4, 136.3, 134.5, 132.9, 132.1, 130.7, 129.9, 129.6, 129.3, 129.0, 126.7, 121.7, 119.7, 117.9, 31.2, 22.3, 9.8.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₈H₃₂N₂Cl: 551.2249 [M+H]⁺, found 551.2246.



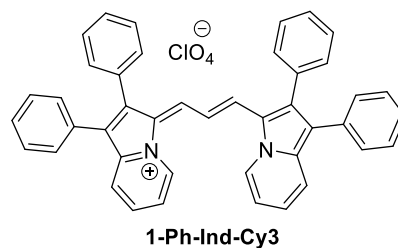
(2^{3Z,4E,6E,8E})-2^{1,10}-dimethyl-2(2,3),10(3,2)-diindolizina-1,11(1)-dibenzenaundecaphane-4,6,8-trien-2⁴-ium perchlorate (1-Me-Ind-Cy7) was synthesized according to general procedure G from 1-methyl-2-phenyl-indolizine (192 mg, 0.92 mmol, 2 eq.) and *N*-[7-(phenylamino)-2,4,6-heptatrien-1-ylidene]-benzenamine hydrochloride (130 mg, 0.42 mmol, 1 eq.). **1-Me-Ind-Cy7** was obtained as a red-brick solid with metallic glow (25 mg, 0.042 mmol, 10 %).

¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz): δ = 9.06 (dt, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.87 (dt, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.74 – 7.51 (m, 10H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.33 (td, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 6.62 – 6.51 (m, 2H), 6.15 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (Acetone-d₆, 101 MHz): δ = 153.9, 143.2, 138.6, 134.4, 133.0, 130.9, 130.8, 129.9, 129.8, 129.4, 129.3, 127.4, 123.7, 121.0, 119.5, 117.7, 9.3.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calcd. for C₃₇H₃₁N₂: 503.2482 [M+H]⁺, found 503.2481.

1.7.4. Cyanines synthesis based on 1,2-diphenylindolizine

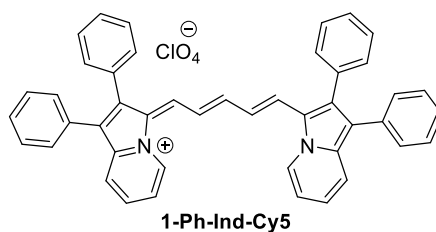


(3Z)-3-[(2E)-3-(1,2-diphenylindolizin-3-yl)prop-2-en-1-ylidene]-1,2-diphenyl-3H-indolizin-4-ium perchlorate (1-Ph-Ind-Cy3) was synthesized according to general procedure G from 1,2-diphenylindolizine (320 mg, 1.18 mmol, 2 eq.) and (1E)-[(2E)-3-anilinoprop-2-en-1-ylidene](phenyl)azanium chloride (150 mg, 0.58 mmol, 1 eq.). The solid was dissolved in the minimum amount of DCM and precipitated by adding pentane. It was filtered over sinter, washed extensively with pentane and dried in air to give **1-Ph-Ind-Cy3** as red-brick solid with metallic glow (290 mg, 0.44 mmol, 75 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.09 (broad s, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.57 (broad m, 5H), 7.49 – 7.13 (m, 13H), 6.70 (t, J = 13.5 Hz, 1H).

The low solubility and tendency to aggregate in all solvents made it impossible to obtain a correct carbon spectrum.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{31}\text{N}_2$: 575.2482 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 575.2477.

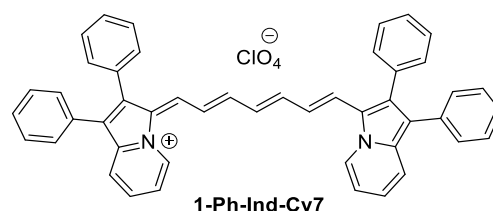


(3Z)-3-[(2E,4E)-5-(1,2-diphenylindolizin-3-yl)penta-2,4-dien-1-ylidene]-1,2-diphenyl-3H-indolizin-4-ium perchlorate (1-Ph-Ind-Cy5) was synthesized according to general procedure G from 1,2-diphenylindolizine (285 mg, 1.06 mmol, 2 eq.) and *N*-[5-(phenylamino)-2,4-pentadien-1-ylidene]-benzenamine hydrochloride (150 mg, 0.53 mmol, 1 eq.). **1-Ph-Ind-Cy5** was obtained as a red-brick solid with metallic glow (345 mg, 0.49 mmol, 93 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.31 – 9.24 (m, 2H), 8.16 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.81 – 7.65 (m, 4H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 6H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 7.35 – 7.23 (m, 7H), 7.24 (dq, J = 3.7, 1.9 Hz, 4H), 5.78 (t, J = 13.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 157.3, 141.0, 136.3, 134.8, 132.8, 131.8, 131.0, 129.8, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 128.6, 127.7, 126.5, 124.7, 123.2, 118.8, 117.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{33}\text{N}_2$: 601.2638 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 601.2629.



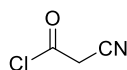
(3Z)-3-[(2E,4E,6E)-7-(1,2-diphenylindolizin-3-yl)hepta-2,4,6-trien-1-ylidene]-1,2-diphenyl-3H-indolizin-4-ium perchlorate (1-Ph-Ind-Cy7) was synthesized according to general procedure G from 1,2-diphenylindolizine (174 mg, 0.65 mmol, 2 eq.) and *N*-[7-(phenylamino)-2,4,6-heptatrien-1-ylidene]-benzenamine hydrochloride (107 mg, 0.32 mmol, 1 eq.). **1-Ph-Ind-Cy7** was obtained as a red-brick solid with metallic glow (13 mg, 0.018 mmol, 6 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.28 (isomer 1, d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.24 (isomer 2, d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.17 (isomer 1, d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.84 (isomer 2, d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 5H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 23H), 6.51 (isomer 2, t, J = 13.2 Hz, 2H), 6.17 (isomer 2, t, J = 12.9 Hz, 1H), 5.80 (isomer 1, d, J = 13.2 Hz, 1H).

The low solubility and tendency to aggregate in all solvents made it impossible to obtain a correct carbon spectrum.

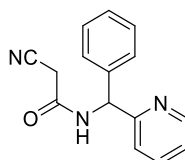
HRMS (ESI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{47}\text{H}_{35}\text{N}_2$: 627.2795 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 627.2795.

I.8. PPCy

**2-cyanoacetyl chloride (69)**

2-cyanoacetyl acid (6.05 g, 70 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM at 0 °C. Oxalyl chloride (7.5 mL, 84 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. One drop of DMF was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure to give **69** as a yellow oil, used immediately without further purification.

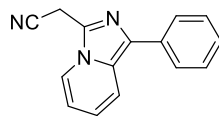
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 3.86 (s, 2H)

**3-Cyano-N-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]propenamide (72)**

Phenyl-2-pyridine methanamine (4.60 g, 25 mmol, 1 eq.) and triethylamine (2.53 g, 25 mmol, 1 eq.) were dissolved in DCM at 0 °C under inert atmosphere. 2-cyanoacetyl chloride (3.09 g, 30 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with PE/EtOAc (1/1) as eluent to give **72** as a black oil (3.45 g, 14 mmol, 23 %)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H).

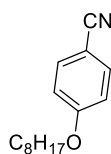
HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₃N₃O: 252.1131 [M+H]⁺, found: 252.1134.



(1-Phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)acetonitrile (67) was synthesized according to general procedure B from 3-cyano-N-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]propenamide (1.45 g, 5.80 mmol, 1 eq.). The crude product was purified by column chromatography over silica gel PE/EtOAc (2/3) to **67** as a black solid (200 mg, 0.90 mmol, 15 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 8.24 (dt, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.3, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 7.5, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H).

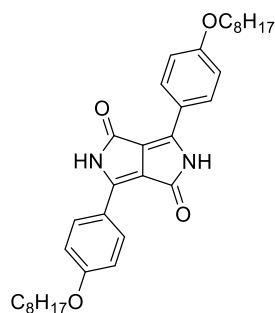
HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3$: 234.1025 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 234.1026.



4-octyloxy-benzonitrile (71)

Octyle bromide (17.14 g, 88 mmol, 1.05 eq.), 4-hydroxy-benzonitrile (10.06 g, 85 mmol, 1 eq.) and K_2CO_3 (6.63 g, 48 mmol, 0.6 eq.) were dissolved in acetone (400 mL). The mixture was heated at 60 °C during 45 h. The precipitate was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in diethyl ether. The organic phase was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography over silica gel with PE/EtOAc (1/1) as eluent to give **71** as a white solid (12.41 g, 54 mmol, 63 %).

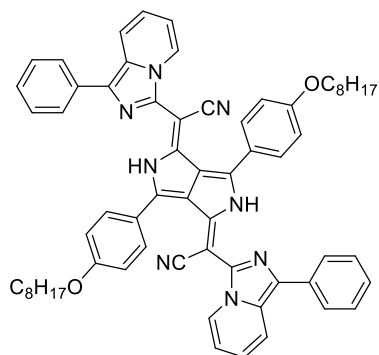
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.45 – 1.11 (m, 10H), 0.91 – 0.80 (m, 3H).



3,6-Bis(4-octyloxyphenyl)-2,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,4-dione (DPP-OC₈H₁₇)

Under inert atmosphere, sodium (1,5 g, 65 mmol, 5 eq.) was dissolved in tertamyl alcohol (15 mL). The mixture was heated until complete dissolution of the sodium. 4-octyloxy-benzonitrile (5 g, 22 mmol, 1.6 eq.) was added. Diethyl succinate (2.7 mL, 13 mmol, 1 eq.) was added dropwise over 2 h. The mixture was stirred during 10 hours at 100 °C. At 60 °C, methanol (10 mL) and formic acid (4 mL) were added dropwise. After cooling, the precipitate was filtered and washed with cold methanol. The crude product was purified by recrystallisation in methanol to give **DPP-OC₈H₁₇** as a red solid (1.88 g, 3.5 mmol, 26 %).

¹H NMR (THF-d₈, 400 MHz): δ = 9.89 (s, 2H), 8.51 – 8.02 (m, 4H), 7.03 (m, 4H), 4.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.81 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 20H), 1.03 – 0.72 (m, 6H).



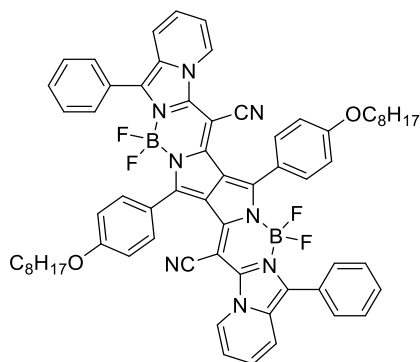
Synthesis of Im1,5-PPCy-H

DPP-OC₈H₁₇ (130 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) and (1-phenylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)acetonitrile (134 mg, 0.58 mmol, 2.4 eq.) were dissolved in dry toluene. The mixture was heated at 110 °C and POCl₃ (0.18 mL, 1.9 mmol, 8 eq.) was added. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM and washed with Na₂CO₃ sat. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was triturated in acetone to give **Im1,5-PPCy-H** as a green solid (111 mg, 0.11 mmol, 48 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.93 – 7.72 (m, 10H), 7.49 (m, 5H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 6.88 – 6.74 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.32 (s, 20H), 0.93 – 0.87 (m, 6H), 1.32 (s, 26H).

The low solubility and tendency to aggregate in all solvents made it impossible to obtain a correct carbon spectrum.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd. for C₆₄H₆₂N₈O₂: 975.5068 [M+H]⁺, found: 975.5032.



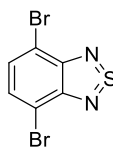
Synthesis of Im1,5-PPCy

Im1,5-PPCy-H (111 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) and diisopropylethylamine (295 mg, 2.28 mmol, 20 eq.) were dissolved in DCM under inert atmosphere. The mixture was heated at 45 °C and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.56 mL, 4.6 mmol, 40 eq.) was added and the mixture was stirred during 20 min. The organic phase was washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with toluene/acetone (93/7) as eluent to give **Im1,5-PPCy** as a green solid (95 mg, 0.089 mmol, 78 %).

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ = 8.82 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 8H), 7.47 (dp, J = 5.0, 1.8 Hz, 6H), 7.25 (dt, J = 9.4, 1.3 Hz, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 4H), 6.84 (ddd, J = 9.4, 6.4, 0.9 Hz, 2H), 6.70 (ddd, J = 7.7, 6.4, 1.3 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.81 (p, J = 6.8 Hz, 4H), 1.45 – 1.16 (m, 20H), 0.95 – 0.84 (m, 6H).

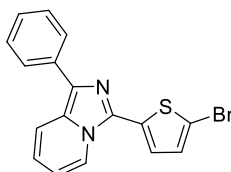
The low solubility and tendency to aggregate in all solvents made it impossible to obtain a correct carbon spectrum.

I.9. BBDT

**4,7-dibromo-2λ⁴,1,3-benzothiadiazole (BDT-2Br)**

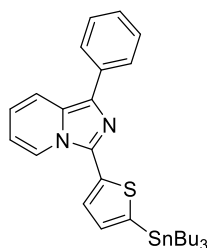
o-Phenylenediamine (3.25 g, 30.05 mmol, 1 eq.) and triethylamine (18 mL, 130 mmol, 4.3 eq) were dissolved in DCM (20 mL). Thionyl chloride (7 mL, 96 mmol, 3.2 eq.) dissolved in DCM (10 mL) was added dropwise. The mixture was heated to reflux during 5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crud was dissolved in water. The product was extracted with DCM. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The solid was dissolved in HBr 48 wt % in water (60 mL). Br₂ (3.3 mL, 64.13 mmol, 2.1 eq.) dissolved in HBr 48 wt % in water (40 mL) was added dropwise. The mixture was heated at 105° C overnight. The mixture was poured in water and neutralized with aqueous NaHCO₃. The product was extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with DCM as eluent to give **BDT-2Br** as a yellow solid (6.49 g, 22.08 mmol, 76 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.72 (s, 2H)

**3-(5-bromothiophen-2-yl)-1-phenylimidazo[1,5-a]pyridine (Im1,5-Thio-Br)**

2-benzoylpyridine (4.00 g, 21.80 mmol, 1 eq.), 5-bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (3.4 mL, 32.70 mmol, 1.5 eq.) and NH₄OAc (8.40 g, 109.00 mmol, 5 eq.) were dissolved in anhydride acetic (100 mL) under inert atmosphere. The mixture was heated at 110 °C overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure. The solution was poured in sat. Na₂CO₃ and extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with DCM/cyclohexane (2/8) to give **Im1,5-Thio-Br** as a green solid (1.20 g, 3.37 mmol, 15 %).

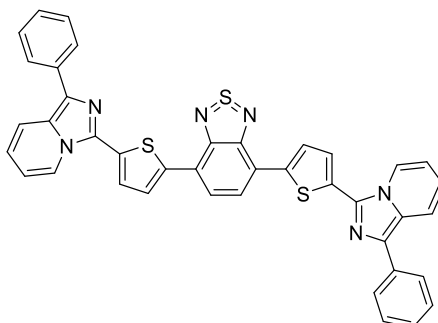
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).



1-Phenyl-3-[5-(tributylstannanyl)thiophen-2-yl]imidazo[1,5-a]pyridine (*Im1,5-Thio-Sn*)

Under inert atmosphere, the bromine derivative (1.41 g, 3.98 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (30 mL). *n*-BuLi (2.73 mL, 1.6 M in THF, 4.38 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise at -78 °C. The mixture was stirred during 30 min at -10 °C. Tributyltin chloride (1.41 mL, 4.78 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred at room temperature during 2 days. The mixture was poured in water at 0 °C and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give **Im1,5-Thio-Sn** as a brown oil (approx. 60 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 6.81 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 6H), 1.35 (dt, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 12H), 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H).

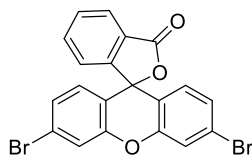


Synthesis of *Im1,5-BDT*

The stannic derivative (1.14 g, 2.02 mmol, 4 eq) and 4,7-dibromo-2λ⁴,1,3-benzothiadiazole (160 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) were dissolved in dry THF (8 mL) under inert atmosphere. Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.08 mmol, 0.15 eq.) was added and the mixture was heated at 80 °C overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography EtOAc/DCM (2/98) to give **Im1,5-BDT** as a black solid (38 mg, 0.055 mmol, 10 %).

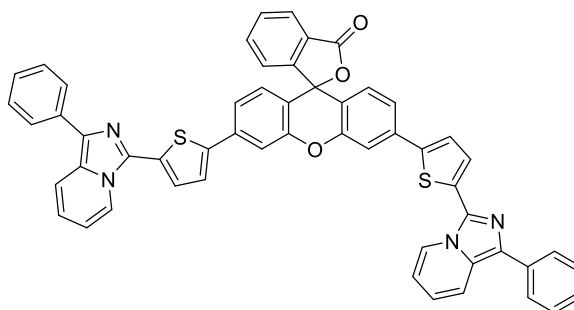
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz, 6H), 7.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

I.10. Xanthene like structure

**Synthesis of 3',6'-dibromospiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanthen]-3-one (75)**

3-Bromophenol (2.28 g, 13.26 mmol, 2 eq.) and phthalic anhydride (976 mg, 6.59 mmol, 1 eq.) were dissolved in methanesulfonic acid (6.6 mL). The mixture was heated at 140 °C for 16 h. The mixture was poured in water (150 mL) at 0 °C and stirred during 20 min. The precipitate was filtered and washed with water. The precipitate was dissolved in chloroform and passed through a silica plug to give **75** as a slightly brown product (1.30 g, 2.84 mmol, 43 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.09 – 8.00 (m, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

**Synthesis of RhIm1,5b**

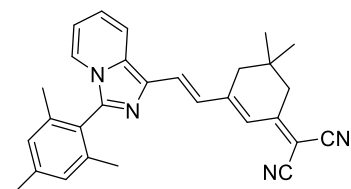
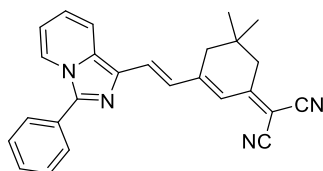
The stannic derivative (300 mg, 0.53 mmol, 3 eq.) and 3',6'-dibromospiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanthen]-3-one (78 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) were dissolved in dry toluene (2 mL) under inert atmosphere. Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol, 0.15 eq.) was added and the mixture was heated at 80 °C overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM and was passed through a celite plug. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by reprecipitation in a mixture DCM/diethyl ether to give **RhIm1,5b** as a yellow solid (77 mg, 0.091 mmol, 53 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.40 (m, 2H), 7.99 – 7.84 (m, 7H), 7.77 – 7.54 (m, 6H), 7.54 – 7.43 (m, 7H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 6.94 – 6.81 (m, 4H), 6.81 – 6.70 (m, 2H).

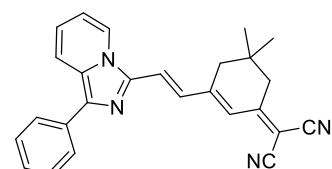
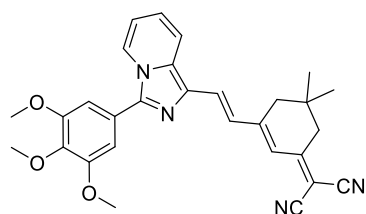
II. X-Ray Crystallography

Single crystals of compounds **3-Im1,5-DCI**, **3-Mesityle-Im1,5-DCI**, **3-TriOMe-Im1,5-DCI**, **1-Im1,5-DCI**, **2-Im1,2-TCF**, **Im1,5-FluoTCF**, **53b**, **3-Me-Ind-Cy3** and **3-Me-Ind-Cy5** were prepared by slow evaporation of concentrated solution in CHCl₃ or acetone.

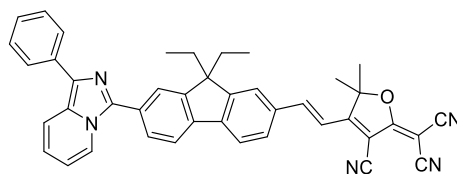
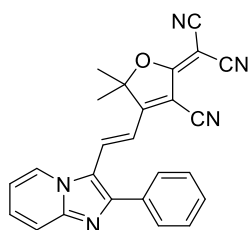
II.1. Dipôles



Compound	3-Im1,5-DCI	3-Mesityle-Im1,5-DCI
Cristal growth	Evaporation (CHCl ₃)	Evaporation (CHCl ₃)
Formula	C ₂₆ H ₂₂ N ₄	C ₂₉ H ₂₈ N ₄
<i>D</i> _{calc.} / g cm ⁻³	1.285	1.193
μ /mm ⁻¹	0.078	0.551
Formula Weight	390.47	432.55
Colour	black	brown
Shape	plate-shaped	plate-shaped
Size/mm ³	0.12×0.06×0.04	0.49×0.32×0.09
<i>T</i> /K	100.0(3)	150.01(10)
Crystal System	monoclinic	monoclinic
Flack Parameter	-3.2(10)	-
Hooft Parameter	-2.8(18)	-
Space Group	<i>Pc</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> /Å	8.6361(3)	17.4851(11)
<i>b</i> /Å	17.6573(5)	8.7215(4)
<i>c</i> /Å	6.7974(2)	16.2078(8)
α /°	90	90
β /°	103.189(3)	102.918(6)
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	1009.20(6)	2409.1(2)
<i>Z</i>	2	4
<i>Z</i> '	1	1
Wavelength/Å	0.71073	1.54184
Radiation type	Mo K α	Cu K α
θ_{min} /°	3.287	5.191
θ_{max} /°	29.680	67.184
Measured Refl's.	14841	26413
Indep't Refl's	4802	4279
Refl's $\geq 2 \sigma(I)$	3795	3782
<i>R</i> _{int}	0.0504	0.0531
Parameters	273	304
Restraints	2	0
Largest Peak	0.216	0.263
Deepest Hole	-0.251	-0.259
GooF	1.018	1.044
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0895	0.1248
<i>wR</i> ₂	0.0809	0.1187
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0708	0.0504
<i>R</i> ₁	0.0483	0.0448

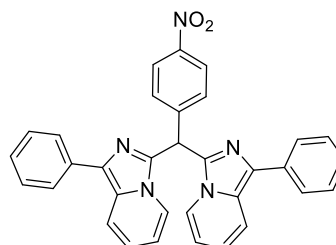


Compound	3-TriOMe-Im1,5-DCI	1-Im1,5-DCI
Crystal growth	Evaporation (CHCl ₃)	Evaporation (CHCl ₃)
Formula	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃	C ₂₆ H ₂₂ N ₄
<i>D</i> _{calc.} / g cm ⁻³	1.306	1.267
μ /mm ⁻¹	0.692	0.595
Formula Weight	480.55	390.47
Colour	black	dark blue
Shape	plate-shaped	needle-shaped
Size/mm ³	0.29×0.24×0.07	0.71×0.11×0.06
<i>T</i> /K	150.01(10)	150.00(10)
Crystal System	monoclinic	monoclinic
Space Group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	0.1(6)
<i>a</i> /Å	7.7069(5)	-0.7(5)
<i>b</i> /Å	15.1323(7)	<i>P</i> 2 ₁
<i>c</i> /Å	21.0039(10)	15.4674(11)
α /°	90	13.1078(15)
β /°	93.782(5)	20.1893(15)
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	2444.2(2)	90.603(6)
<i>Z</i>	4	90
<i>Z</i> '	1	4093.0(6)
Wavelength/Å	1.54184	8
Radiation type	Cu K α	4
θ _{min} /°	3.603	1.54184
θ _{max} /°	66.934	Cu K α
Measured Refl's.	26227	2.857
Indep't Refl's	4330	67.188
Refl's $I \geq 2 \sigma(I)$	3871	30422
<i>R</i> _{int}	0.0467	13330
Parameters	331	9517
Restraints	0	0.0934
Largest Peak	0.261	1089
Deepest Hole	-0.270	1
Goof	1.039	0.512
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1146	-0.368
<i>wR</i> ₂	0.1093	1.039
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0475	0.2593
<i>R</i> ₁	0.0420	0.2265



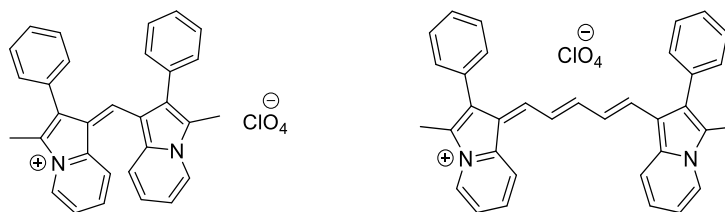
Compound	2-Im1,2-TCF	Im1,5-FluoTCF
Cristal growth	Evaporation (CHCl ₃)	Evaporation (CHCl ₃)
Formula	C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O	C ₄₂ H ₃₅ N ₅ O ₂
<i>D</i> _{calc.} / g cm ⁻³	1.335	1.121
μ/mm ⁻¹	0.683	0.554
Formula Weight	403.43	641.75
Colour	black	black
Shape	plate-shaped	plate-shaped
Size/mm ³	0.41×0.12×0.06	0.20×0.10×0.08
<i>T</i> /K	150.01(10)	100.0(4)
Crystal System	monoclinic	triclinic
Space Group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	7.7548(10)	11.8715(3)
<i>b</i> /Å	16.7822(16)	12.4602(2)
<i>c</i> /Å	15.842(2)	13.2708(2)
α/°	90	76.264(2)
β/°	103.105(14)	86.133(2)
γ/°	90	87.618(2)
<i>V</i> /Å ³	2008.0(4)	1901.89(7)
<i>Z</i>	4	2
<i>Z</i> '	1	1
Wavelength/Å	1.54184	1.54184
Radiation type	Cu K _α	Cu K _α
θ _{min} /°	3.892	5.295
θ _{max} /°	67.235	76.020
Measured Refl's.	14189	42786
Indep't Refl's	3555	7432
Refl's I≥2 σ(I)	2961	6436
<i>R</i> _{int}	0.0446	0.0775
Parameters	283	449
Restraints	0	0
Largest Peak	0.254	0.631
Deepest Hole	-0.201	-0.336
Goof	1.079	1.067
w <i>R</i> ₂ (all data)	0.1257	0.1886
w <i>R</i> ₂	0.1154	0.1811
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0540	0.0652
<i>R</i> ₁	0.0448	0.594

II.2. Leuco product



Compound	53b
Cristal growth	Evaporation (CHCl ₃)
Formula	C ₃₄ H ₂₅ BCl ₃ F ₄ N ₅ O ₂
$D_{calc.}/g\ cm^{-3}$	1.466
μ/mm^{-1}	3.065
Formula Weight	728.75
Colour	yellow
Shape	needle-shaped
Size/mm ³	0.92×0.15×0.11
T/K	150.01(10)
Crystal System	monoclinic
Space Group	$P2_1/c$
$a/\text{Å}$	13.7361(14)
$b/\text{Å}$	25.479(3)
$c/\text{Å}$	9.8944(9)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	107.571(11)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{Å}^3$	3301.3(6)
Z	4
Z'	1
Wavelength/Å	1.54184
Radiation type	Cu K α
$\theta_{min}/^\circ$	3.469
$\theta_{max}/^\circ$	66.998
Measured Refl's.	22405
Indep't Refl's	5840
Refl's $I \geq 2\ \sigma(I)$	3754
R_{int}	0.1264
Parameters	474
Restraints	69
Largest Peak	0.531
Deepest Hole	-0.328
GooF	1.051
wR_2 (all data)	0.2089
wR_2	0.1738
R_1 (all data)	0.1070
R_1	0.0700

II.3. Cyanines



Compound	3-Me-Ind-Cy3	3-Me-Ind-Cy5
Cristal growth	Evaporation (acetone)	Evaporation (acetone)
Formula	C ₃₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₄	C ₃₈ H ₃₅ ClN ₂ O ₅
$D_{calc.}/g\ cm^{-3}$	1.378	1.326
μ/mm^{-1}	1.677	1.452
Formula Weight	524.98	635.13
Colour	black	black
Shape	block-shaped	block-shaped
Size/mm ³	0.55×0.34×0.12	0.25×0.17×0.12
T/K	100.0(3)	100.1(4)
Crystal System	monoclinic	triclinic
Space Group	$P2_1/n$	$P-1$
$a/\text{Å}$	16.11510(8)	12.54920(10)
$b/\text{Å}$	18.18084(8)	14.76770(10)
$c/\text{Å}$	34.57953(13)	18.9359(2)
$\alpha/^\circ$	90	109.5040(10)
$\beta/^\circ$	92.6566(4)	104.5670(10)
$\gamma/^\circ$	90	91.1870(10)
$V/\text{Å}^3$	10120.43(8)	3180.40(5)
Z	16	4
Z'	4	2
Wavelength/Å	1.54184	1.54184
Radiation type	Cu K α	Cu K α
$\theta_{min}/^\circ$	5.405	5.312
$\theta_{max}/^\circ$	77.218	77.811
Measured Refl's.	193098	113615
Indep't Refl's	20669	12807
Refl's $I \geq 2\ \sigma(I)$	18130	11516
R_{int}	0.0541	0.0322
Parameters	1377	837
Restraints	0	0
Largest Peak	2.007	0.512
Deepest Hole	-1.060	-0.525
Goof	1.077	1.029
wR_2 (all data)	0.2043	0.1141
wR_2	0.1982	0.1096
R_1 (all data)	0.0796	0.0473
R_1	0.0730	0.0423

III. Nanoparticles and nanoaggregates synthesis and characterization

The average particle size and size distribution of the nanoaggregates and nanoparticles were measured through Dynamic Light Scattering with a Zetasizer Nano ZS Particle Sizer.

III.1. Preparation of suspension (AIE)

Stock solutions of compound (10^{-3} M) in acetone were prepared ahead. For a given water fraction (f_w), as shown in Table 1, the correct amount of H₂O (V_{water}) was first mixed with the required amount of acetone (V_{acetone}) in the UV cell. The volume of water and acetone were calculated in order to obtain a final volume of 2500 μL . 125 μL of stock solution was then quickly injected into the mixture solvent (one shot). The mixture was subsequently shaken several times by hand giving the final suspension with a concentration of 5×10^{-5} mol.L⁻¹ of compound.

Table 1 : The corresponding volume of H₂O (V_{water}), acetone (V_{acetone}) and stock solutions (V_{stock}) used for preparing the suspension with different water fraction.

f_w	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
V_{water} (μL)	0	250	500	750	1000	1250	1500	1700	2000	2250
V_{acetone} (μL)	2375	2125	1875	1625	1375	1125	875	625	375	125
V_{stock} (μL)	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125

III.2. Preparation of F127/Nanoaggregates

III.2.1. General method

The same weight of Pluronic F127 and dye were dissolved in acetone, and then the solution was quickly injected (one shot) into water under stirring (500 rpm). In a typical experiment, 1 mL of acetone solution containing 0.3 mg of Pluronic F127 and 0.3 mg of dye was injected in 10 mL of water. The mixture was then stirred at room temperature overnight to evaporate acetone.

III.2.2. Specificity of the Preparation of F127/Aggregates for *in vivo* imaging

The nanoaggregates suspensions were prepared according to the above protocols. Then sodium chloride, specifically used for preparing physiological serum, was dissolved in the suspension before injection into zebra fish for imaging in order to obtain a final concentration of NaCl (0.90% of NaCl: 9.0 g per litre). DLS measurement revealed no difference in size after adding sodium chloride.

III.2.3. Preparation of micelle/silica-encapsulated nanoparticles

In a 5 mL round-bottom flask, Pluronic F127 (200 mg) was dissolved in 2-3 mL of dichloromethane. A predetermined amount m of dye was added that gave a dye to pluronic F127 weight fraction between 0.05 and 0.30 wt%. The solution was subsequently stirred at room temperature for 40 min to obtain a homogeneous solution. Dichloromethane was then evaporated with a gentle flow of argon to give a film. 0.85 M hydrochloric acid (3.12 mL) was added and the mixture was stirred until a stable and optically transparent solution was obtained. TEOS (360 μ L) was then added to the solution and the stirring continued for 105 min. DEDMS (30 μ L) was finally added to terminate the particle growth. The final suspension was kept stirring at room temperature for 24 h. The solution was dialyzed for two days against distilled water to remove hydrochloride as well as unreacted low-molecular weight components, using a membrane bag with a 14,000 cut-off molecular weight. The suspension was then filtered through a 0.2 μ m syringe filter to remove large aggregates. The final volume was 3.6 mL.

For *in vivo* imaging solution, 28 mg of sodium chloride was added before the dissolution of the mixture in hydrochloric acid. DLS measurement revealed no difference in size with addition of sodium chloride.

IV. Spectroscopy

IV.1. General information

Absorption spectra (UV-Vis) were recorded on a dual beam JASCO 670 spectrometer. Fluorescence spectra were performed on a Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-3[®] spectrofluorimeter equipped with red-sensitive Hamamatsu R928 or water-cooled R2658 photomultiplier tubes. Spectra were reference corrected for both the excitation source light intensity variation (lamp and grating) and the emission spectral response (detector and grating).

IV.2. Fluorescence quantum yield measurement in solution

Fluorescence quantum yields (Φ_f) are measured in diluted solutions by a comparative method involving the use of standard reference. The standard reference showing similar absorption as that of sample is chosen to ensure that both the reference and the sample can be excited at the same wavelength (λ_{exc}). A list of fluorescence reference can be found in the literature.^[37]

A diluted solution of reference in the appropriate solvent and a diluted solution of sample are prepared, so that absorbance at λ_{exc} and for any wavelength higher than λ_{exc} is below 0.2 in order to minimize re-absorption effects. Absorbance at the excitation wavelength (λ_{exc}) is measured for both the reference and the sample (A_{ref} and A_s). Fluorescence spectra of both reference and sample are recorded exciting at λ_{exc} and using the same instrument configuration (excitation and emission slits, integration time and emission step). The integrated area under the fluorescence emission spectrum is determined (F_{ref} and F_s). This is repeated for at least five solutions with increasing or decreasing concentrations for reference and sample.

By plotting F vs A , straight lines with slopes S_s and S_{ref} are obtained for sample and reference. The fluorescence quantum yield of sample relative to the reference is given by equation:

$$\Phi = \Phi_{ref} \times \frac{S_s}{S_{ref}} \times \left(\frac{n_s}{n_{ref}} \right)^2$$

where n the refractive index of the solvent and S is the slope previously measured. Superscript ref and s correspond to the reference and the sample respectively.

IV.3. Fluorescence quantum yield measurement in solid

The absolute fluorescence quantum yield (Φ) values of the solid is determined using an integrating sphere collecting all the emission (2π steradians covered with spectralon[®]) according to Porres *et al.*^[296] and de Mello *et al.*^[297]

The sphere was corrected for both excitation and emission with standard. The principle is illustrated in the Figure 190 below.

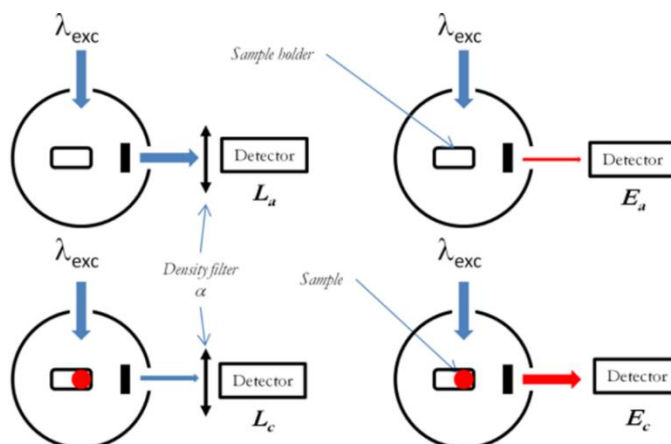


Figure 190 :Principle of absolute quantum yield determination with an integrated sphere.^[296]

For each sample, four measurements were made giving four integrated intensities E_a , E_c , L_a and L_c (Figure 190), which are needed for the determination of quantum yield (Φ) with the equations:

$$\Phi = \frac{E_c - E_a}{\alpha(L_a - L_c)}$$

$$\alpha = \frac{L_a - L_c}{L_a}$$

- E_a is the integrated fluorescence measured with the sphere empty without any sample (background).
- E_c is the integrated fluorescence as a result of direct excitation of the sample.
- L_a is the integrated excitation profile with the empty sphere.
- L_c is the integrated excitation profile when the sample is in the sphere in the excitation beam.
- α is the absorbance of the sample which is obtained by measuring the integrated excitation bands, i.e, the emission signal measured across the excitation wavelength.

All spectra are recorded using the same instrument configuration (excitation and emission monochromatic bandpass or slits opening, integration time). It is however necessary to use a density filter (ND = 0.1 %) in order to reduce the intensity without changing the excitation profile when recording L_a and L_c to avoid saturation in the detection.

Bibliographie

- [1] J. Mu, M. Xiao, Y. Shi, X. Geng, H. Li, Y. Yin, X. Chen, *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61*, e202114722.
- [2] C.-P. Lee, R. Y.-Y. Lin, L.-Y. Lin, C.-T. Li, T.-C. Chu, S.-S. Sun, J. T. Lin, K.-C. Ho, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 23810–23825.
- [3] Y. Xiao, H. Wang, Z. Xie, M. Shen, R. Huang, Y. Miao, G. Liu, T. Yu, W. Huang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 8906–8923.
- [4] Z. Lei, F. Zhang, *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 16294–16308.
- [5] J. O. Escobedo, O. Rusin, S. Lim, R. M. Strongin, *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 64–70.
- [6] Z. Zhou, J. Song, L. Nie, X. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6597–6626.
- [7] E. Hemmer, A. Benayas, F. Légaré, F. Vetrone, *Nanoscale Horizons* **2016**, *1*, 168–184.
- [8] A. Haque, Md. S. H. Faizi, J. A. Rather, M. S. Khan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25*, 2017–2034.
- [9] X. Liu, B. Yu, Y. Shen, H. Cong, *Coordination Chemistry Reviews* **2022**, *468*, 214609.
- [10] Y. Liu, J. Liu, D. Chen, X. Wang, Z. Liu, H. Liu, L. Jiang, C. Wu, Y. Zou, *Macromolecules* **2019**, *52*, 5735–5740.
- [11] Q. Yang, Z. Ma, H. Wang, B. Zhou, S. Zhu, Y. Zhong, J. Wang, H. Wan, A. Antaris, R. Ma, X. Zhang, J. Yang, X. Zhang, H. Sun, W. Liu, Y. Liang, H. Dai, *Advanced Materials* **2017**, *29*, 1605497.
- [12] X. Zeng, L. Xie, D. Chen, S. Li, J. Nong, B. Wang, L. Tang, Q. Li, Y. Li, Z. Deng, X. Hong, M. Wu, Y. Xiao, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14287–14290.
- [13] X. Wei, W. Zhang, G. Yu, *Advanced Functional Materials* **2021**, *31*, 2010979.
- [14] Q. Wang, Y. Dai, J. Xu, J. Cai, X. Niu, L. Zhang, R. Chen, Q. Shen, W. Huang, Q. Fan, *Advanced Functional Materials* **2019**, *29*, 1901480.
- [15] A. Ji, H. Lou, C. Qu, W. Lu, Y. Hao, J. Li, Y. Wu, T. Chang, H. Chen, Z. Cheng, *Nat Commun* **2022**, *13*, 3815.
- [16] J. Wu, Z. Shi, L. Zhu, J. Li, X. Han, M. Xu, S. Hao, Y. Fan, T. Shao, H. Bai, B. Peng, W. Hu, X. Liu, C. Yao, L. Li, W. Huang, *Advanced Optical Materials* **2022**, *10*, 2102514.
- [17] Y. Tian, H. Zhou, Q. Cheng, H. Dang, H. Qian, C. Teng, K. Xie, L. Yan, *J. Mater. Chem. B* **2022**, *10*, 707–716.
- [18] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- [19] Y.-Q. Sun, J. Liu, X. Lv, Y. Liu, Y. Zhao, W. Guo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7634–7636.
- [20] T. Ikeno, T. Nagano, K. Hanaoka, *Chemistry – An Asian Journal* **2017**, *12*, 1435–1446.
- [21] C. S. L. Rathnamalala, N. W. Pino, B. S. Herring, M. Hooper, S. R. Gwaltney, J. Chan, C. N. Scott, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7640–7644.

- [22] C. Liu, X. Jiao, Q. Wang, K. Huang, S. He, L. Zhao, X. Zeng, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10727–10730.
- [23] X. Zhou, R. Lai, J. R. Beck, H. Li, C. I. Stains, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12290–12293.
- [24] Y. Shi, W. Yuan, Q. Liu, M. Kong, Z. Li, W. Feng, K. Hu, F. Li, *ACS Materials Lett.* **2019**, 1, 418–424.
- [25] Williams, C. G., *R. Soc. Edinburgh* **1856**, 377–401.
- [26] H.-J. Zhou, T.-B. Ren, *Chemistry – An Asian Journal* **2022**, 17, e202200147.
- [27] X. Zhao, F. Zhang, Z. Lei, *Chem. Sci.* **2022**, 13, 11280–11293.
- [28] X. Zhang, M. Zhao, L. Wen, M. Wu, Y. Yang, Y. Zhang, Y. Wu, J. Zhong, H. Shi, J. Zeng, G. Wang, M. Gao, *Biomater. Sci.* **2021**, 9, 3069–3075.
- [29] B. Li, L. Lu, M. Zhao, Z. Lei, F. Zhang, *Angewandte Chemie* **2018**, 130, 7605–7609.
- [30] J. N. Gayton, S. Autry, R. C. Fortenberry, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *Molecules* **2018**, 23, 3051.
- [31] J. Gayton, S. A. Autry, W. Meador, S. R. Parkin, G. A. Jr. Hill, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 687–697.
- [32] D. Ndaleh, C. Smith, M. Loku Yaddehige, A. K. Shaik, D. L. Watkins, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 15376–15386.
- [33] W. E. Meador, S. A. Autry, R. N. Bessetti, J. N. Gayton, A. S. Flynt, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4089–4095.
- [34] Stepanov, F. N.; Lukashina, L. I., *Zhurnal Obshchei Khimii* **1960**, 2850–3.
- [35] T. N. Kopylova, V. A. Svetlichnyi, G. V. Mayer, A. V. Reznichenko, V. M. Podgaetskii, O. V. Ponomareva, L. G. Samsonova, D. N. Filinov, V. A. Pomogaev, E. N. Tel'minov, I. N. Lapin, N. N. Svetlichnaya, E. I. Sinchenko, *Quantum Electron.* **2003**, 33, 967–974.
- [36] Y. He, S. Wang, P. Yu, K. Yan, J. Ming, C. Yao, Z. He, A. M. El-Toni, A. Khan, X. Zhu, C. Sun, Z. Lei, F. Zhang, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 10474–10482.
- [37] K. Rurack, M. Spieles, *Anal. Chem.* **2011**, 83, 1232–1242.
- [38] S. S. Matikonda, D. A. Helmerich, M. Meub, G. Beliu, P. Kollmannsberger, A. Greer, M. Sauer, M. J. Schnermann, *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 1144–1155.
- [39] G. S. Singh, E. E. Mmatli, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46, 5237–5257.
- [40] J. Hui, Y. Ma, J. Zhao, H. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 10245–10258.
- [41] A. Hazra, S. Mondal, A. Maity, S. Naskar, P. Saha, R. Paira, K. B. Sahu, P. Paira, S. Ghosh, C. Sinha, A. Samanta, S. Banerjee, N. B. Mondal, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46, 2132–2140.
- [42] Y.-M. Shen, P.-C. Lv, W. Chen, P.-G. Liu, M.-Z. Zhang, H.-L. Zhu, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 3184–3190.
- [43] V. Sharma, V. Kumar, *Med Chem Res* **2014**, 23, 3593–3606.
- [44] B. Sadowski, J. Klajn, D. T. Gryko, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14, 7804–7828.
- [45] C. R. de Souza, A. C. Gonçalves, M. F. Z. J. Amaral, *Targets in Heterocyclic Systems.* **2016**, 20, 365.
- [46] C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159–1162.
- [47] Y. R. Song, C. W. Lim, T. W. Kim, *Luminescence* **2016**, 31, 364–371.

- [48] E. Kim, Y. Lee, S. Lee, S. B. Park, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 538–547.
- [49] E. Kim, M. Koh, B. J. Lim, S. B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6642–6649.
- [50] E. Kim, M. Koh, J. Ryu, S. B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12206–12207.
- [51] E. Kim, S. Lee, S. B. Park, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7734.
- [52] B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You, J. Lan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1599–1603.
- [53] A. J. Huckaba, A. Yella, L. E. McNamara, A. E. Steen, J. S. Murphy, C. A. Carpenter, G. D. Punecky, N. I. Hammer, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, J. H. Delcamp, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15536–15542.
- [54] A. A. Kalinin, M. A. Smirnov, L. N. Islamova, G. M. Fazleeva, T. A. Vakhonina, A. I. Levitskaya, O. D. Fominykh, N. V. Ivanova, A. R. Khamatgalimov, I. R. Nizameev, M. Yu. Balakina, *Dyes and Pigments* **2017**, *147*, 444–454.
- [55] A. A. Kalinin, G. M. Fazleeva, T. I. Burganov, L. N. Islamova, A. I. Levitskaya, Y. B. Dudkina, G. R. Shaikhutdinova, G. G. Yusupova, M. A. Smirnov, T. A. Vakhonina, N. V. Ivanova, A. R. Khamatgalimov, S. A. Katsyuba, Y. H. Budnikova, I. R. Nizameev, M. Yu. Balakina, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2018**, *364*, 764–772.
- [56] A. A. Kalinin, G. G. Yusupova, T. I. Burganov, Y. B. Dudkina, L. N. Islamova, A. I. Levitskaya, A. R. Khamatgalimov, S. A. Katsyuba, Y. H. Budnikova, M. Yu. Balakina, *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1156*, 74–82.
- [57] Y. Ge, A. Liu, J. Dong, G. Duan, X. Cao, F. Li, *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *247*, 46–52.
- [58] C. Dohmen, H. Ihmels, R. Kreienmeier, B. O. Patrick, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11071–11074.
- [59] S.-K. Choi, J. Rho, S. E. Yoon, J.-H. Seok, H. Kim, J. Min, W. Yoon, S. Lee, H. Yun, O.-P. Kwon, J. H. Kim, W. Kim, E. Kim, *Bioconjugate Chem.* **2020**, *31*, 2522–2532.
- [60] B. Koszarna, R. Matczak, M. Krzeszewski, O. Vakuliuk, J. Klajn, M. Tasiar, J. T. Nowicki, D. T. Gryko, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 225–231.
- [61] R. Cui, Y. Gao, H. Ge, G. Shi, Y. Li, H. Liu, C. Ma, Y. Ge, C. Liu, *New J. Chem.* **2022**, *46*, 8088–8093.
- [62] L. E. McNamara, T. A. Rill, A. J. Huckaba, V. Ganeshraj, J. Gayton, R. A. Nelson, E. A. Sharpe, A. Dass, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, 12494–12501.
- [63] W. E. Meador, K. Kapusta, I. Owolabi, S. A. Autry, J. Saloni, W. Kolodziejczyk, N. I. Hammer, A. S. Flynt, G. A. Hill, J. H. Delcamp, *ChemPhotoChem* **2022**, *6*, e202200127.
- [64] S. Singh, W. E. Meador, A. Pramanik, P. Ray, J. H. Delcamp, Y. Zhao, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2023**, *240*, 112652.
- [65] J. Watson, R. R. Rodrigues, J. H. Delcamp, *Cell Reports Physical Science* **2022**, *3*, 100701.
- [66] M. A. Saucier, C. Smith, N. A. Kruse, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *Molecules* **2023**, *28*, 1287.
- [67] S. Chatterjee, W. E. Meador, C. Smith, I. Chandrasiri, M. F. Zia, J. Nguyen, A. Dorris, A. Flynt, D. L. Watkins, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 27832–27836.
- [68] C. S. L. Rathnamalala, J. N. Gayton, A. L. Dorris, S. A. Autry, W. Meador, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, C. N. Scott, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13186–13193.
- [69] J. H. Delcamp, A. Yella, T. W. Holcombe, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 376–380.

- [70] D.-T. Yang, J. Radtke, S. K. Mellerup, K. Yuan, X. Wang, M. Wagner, S. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2486–2489.
- [71] V. K. Outlaw, J. Zhou, A. E. Bragg, C. A. Townsend, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 61249–61253.
- [72] D. Maiti, S. Munan, S. Singh, R. Das, A. Samanta, S. Sen, *J. Mater. Chem. B* **2023**, *11*, 2191–2199.
- [73] M. Witanowski, L. Stefaniak, W. Sicińska, G. A. Webb, *Journal of Molecular Structure* **1980**, *64*, 15–27.
- [74] H. L. Blewitt, in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Ltd, **1977**, pp. 117–178.
- [75] S. Durini, G. A. Ardizzioia, B. Therrien, S. Brenna, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3006–3014.
- [76] M. R. Reddy, C. M. Darapaneni, R. D. Patil, H. Kumari, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3440–3468.
- [77] A. Nicholson, P. Pascoe, *British Journal of Clinical Pharmacology* **1986**, *21*, 205–211.
- [78] N. P. Mishra, S. Mohapatra, T. Das, S. Nayak, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2022**, *59*, 2051–2075.
- [79] A. M. H. Altaher, M. A. Adris, S. H. Aliwaini, *Sys Rev Pharm* **2021**, *12*, 79–85.
- [80] J. Panda, B. P. Raiguru, M. Mishra, S. Mohapatra, S. Nayak, *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202103987.
- [81] A. K. Bagdi, S. Santra, K. Monir, A. Hajra, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555–1575.
- [82] Z. Tashrifi, M. Mohammadi-Khanaposhtani, B. Larijani, M. Mahdavi, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 269–284.
- [83] N. F. Ford, L. J. Browne, T. Campbell, C. Gemenden, R. Goldstein, C. Gude, J. W. F. Wasley, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 164–170.
- [84] S. Priyanga, T. Khamrang, M. Velusamy, S. Karthi, B. Ashokkumar, R. Mayilmurugan, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 1489–1503.
- [85] D. Kim, L. Wang, J. J. Hale, C. L. Lynch, R. J. Budhu, M. MacCoss, S. G. Mills, L. Malkowitz, S. L. Gould, J. A. DeMartino, M. S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R. C. Hrin, G. Carver, A. Carella, K. Henry, J. Lineberger, W. A. Schleif, E. A. Emini, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 2129–2134.
- [86] D. Davey, P. W. Erhardt, W. C. Lumma, J. Wiggins, M. Sullivan, D. Pang, E. Cantor, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1337–1342.
- [87] B. P. Fauber, A. Gobbi, K. Robarge, A. Zhou, A. Barnard, J. Cao, Y. Deng, C. Eidenschenk, C. Everett, A. Ganguli, J. Hawkins, A. R. Johnson, H. La, M. Norman, G. Salmon, S. Summerhill, W. Ouyang, W. Tang, H. Wong, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 2907–2912.
- [88] R. Nirogi, A. R. Mohammed, A. K. Shinde, N. Bogaraju, S. R. Gagginapalli, S. R. Ravella, L. Kota, G. Bhyrapuneni, N. R. Muddana, V. Benade, R. C. Palacharla, P. Jayarajan, R. Subramanian, V. K. Goyal, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *103*, 289–301.
- [89] M. Roy, B. V. S. K. Chakravarthi, C. Jayabaskaran, A. A. Karande, A. R. Chakravarty, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4855–4864.
- [90] G. Volpi, R. Rabezzana, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 5737–5743.
- [91] G. Volpi, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, *11*, e202200171.

- [92] J. M. Crawford, M. Paoletti, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4916–4918.
- [93] Q. Wang, M. Zha, F. Zhou, X. Chen, B. Wang, G. Liu, L. Qian, *ACS Omega* **2021**, *6*, 20303–20308.
- [94] A. Deepthi, N. V. Thomas, S. L. Sruthi, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 8847–8873.
- [95] A. Joshi, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9461–9469.
- [96] S. Tahara, F. Shibahara, T. Maruyama, T. Murai, *Chem. Commun.* **2009**, 7009–7011.
- [97] D. A. Lerner, P. M. Horowitz, E. M. Evleth, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 12–17.
- [98] X.-H. Zheng, J.-W. Zhao, X. Chen, R. Cai, G.-X. Yang, J.-J. Zhu, S.-S. Tang, Z.-H. Lin, S.-L. Tao, Q.-X. Tong, *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*, 8588–8596.
- [99] Anupriya, K. R. J. Thomas, M. R. Nagar, Shahnawaz, J.-H. Jou, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, *423*, 113600.
- [100] E. Hase, H. Takanari, K. Hoshi, M. Okamoto, A. Tabata, H. Nagamune, T. Minamikawa, T. Yasui, Y. Yoshida, K. Minagawa, Y. Kawamura, Y. Imada, F. Yagishita, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7571–7576.
- [101] A. Fattori, R. Majer, A. Mazzanti, M. F. Ottaviani, A. Modelli, F. Mantellini, S. Santeusano, *Dyes and Pigments* **2017**, *145*, 246–255.
- [102] B. Aydiner, E. Yalçın, H. Ihmels, L. Arslan, L. Açık, Z. Seferoğlu, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2015**, *310*, 113–121.
- [103] S. Kothavale, K. H. Lee, J. Y. Lee, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2018**, *7*, 2218–2222.
- [104] S. D. Jadhav, N. Sekar, *Journal of Luminescence* **2017**, *190*, 289–297.
- [105] Sharma, G. B. Behera, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1976**, *14B*, 551–552.
- [106] V. B. Kovalska, M. Yu. Losytskyy, D. V. Kryvorotenko, A. O. Balanda, V. P. Tokar, S. M. Yarmoluk, *Dyes and Pigments* **2006**, *68*, 39–45.
- [107] N. Nagarajan, G. Velmurugan, A. Prakash, N. Shakti, M. Katiyar, P. Venuvanalingam, R. Renganathan, *Chemistry – An Asian Journal* **2014**, *9*, 294–304.
- [108] D. Firmansyah, A. I. Ciuciu, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, L. Flamigni, D. T. Gryko, *Chemistry – An Asian Journal* **2013**, *8*, 1279–1294.
- [109] A. Douhal, F. Amat-Guerri, A. U. Acuña, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36*, 1514–1516.
- [110] A. J. Stasyuk, M. Banasiewicz, M. K. Cyrański, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552–5558.
- [111] U. Balijapalli, S. K. Iyer, *Dyes and Pigments* **2015**, *121*, 88–98.
- [112] T. Mutai, H. Tomoda, T. Ohkawa, Y. Yabe, K. Araki, *Angewandte Chemie* **2008**, *120*, 9664–9666.
- [113] Y. Shigemitsu, T. Mutai, H. Houjou, K. Araki, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 12041–12048.
- [114] A. J. Stasyuk, P. Bultinck, D. T. Gryko, M. K. Cyrański, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2016**, *314*, 198–213.
- [115] T. Mutai, H. Sawatani, T. Shida, H. Shono, K. Araki, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2482–2489.
- [116] T. Mutai, T. Ohkawa, H. Shono, K. Araki, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 3599–3606.

- [117] T. Mutai, H. Shono, Y. Shigemitsu, K. Araki, *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3890–3895.
- [118] H. Shono, T. Ohkawa, H. Tomoda, T. Mutai, K. Araki, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 654–657.
- [119] A. J. Stasyuk, P. J. Cywiński, D. T. Gryko, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2016**, *28*, 116–137.
- [120] A. J. Stasyuk, M. Banasiewicz, B. Ventura, M. K. Cyrański, D. T. Gryko, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 189–197.
- [121] Z. Lou, P. Zhou, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2022**, *422*, 113570.
- [122] A. J. Stasyuk, Y.-T. Chen, C.-L. Chen, P.-J. Wu, P.-T. Chou, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 24428–24436.
- [123] T. Mutai, T. Muramatsu, I. Yoshikawa, H. Houjou, M. Ogura, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2143–2146.
- [124] Y. Shigemitsu, T. Muramatsu, T. Mutai, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2021**, *409*, 113140.
- [125] A. Thakur, A. Sharma, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2022**, *282*, 121633.
- [126] A. Thakur, M. Gori, A. Sharma, *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* **2022**, 1–14.
- [127] Y. Wu, W. Yuan, H. Ji, Y. Qin, J. Zhang, H. Li, Y. Li, Y. Wang, Y. Sun, W. Liu, *Dyes and Pigments* **2017**, *142*, 330–339.
- [128] R. Mala, K. Suman, M. Nandhagopal, M. Narayanasamy, S. Thennarasu, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2019**, *222*, 117236.
- [129] D. C. Young, M. Tasiór, A. D. Laurent, Ł. Dobrzycki, M. K. Cyrański, N. Tkachenko, D. Jacquemin, D. T. Gryko, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 7708–7717.
- [130] N. Shao, G.-X. Pang, C.-X. Yan, G.-F. Shi, Y. Cheng, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7458–7465.
- [131] C. Yao, Z. Xue, M. Lian, X. Xu, J. Zhao, G. Zhou, Y. Wu, D. Yu, W.-Y. Wong, *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, *784*, 31–40.
- [132] S. Takizawa, J. Nishida, T. Tsuzuki, S. Tokito, Y. Yamashita, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4308–4319.
- [133] S. Takizawa, J. Nishida, T. Tsuzuki, S. Tokito, Y. Yamashita, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1222–1223.
- [134] S. Takizawa, J. Nishida, Y. Yamashita, T. Tsuzuki, S. Tokito, *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **2006**, *455*, 381–385.
- [135] H. Tomoda, T. Hirano, S. Saito, T. Mutai, K. Araki, *BCSJ* **1999**, *72*, 1327–1334.
- [136] S. Velázquez-Olvera, H. Salgado-Zamora, M. Velázquez-Ponce, E. Campos-Aldrete, A. Reyes-Arellano, C. Pérez-González, *Chemistry Central Journal* **2012**, *6*, 83.
- [137] J. Y. Lee, J. Y. Shim, H. K. Kim, D. Ko, M.-H. Baik, E. J. Yoo, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4352–4361.
- [138] E. Jouaiti, V. Giuso, D. Cianfarani, N. Kyritsakas, C. Gourlaouen, M. Mauro, *Chem Asian J* **2022**, *17*, e202200903.
- [139] D. Li, Q. Wang, N. Rao, Y. Zhang, Y. Le, L. Liu, L. Li, L. Huang, L. Yan, *Journal of Molecular Structure* **2021**, *1239*, 130521.

- [140] M. Leopoldo, E. Lacivita, E. Passafiume, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5043–5047.
- [141] S. Srivastava, N. Thakur, A. Singh, P. Shukla, V. Kumar Maikhuri, N. Garg, A. Prasad, R. Pandey, *RSC Advances* **2019**, *9*, 29856–29863.
- [142] N. K. Nandwana, S. Dhiman, V. N. Shinde, U. Beifuss, A. Kumar, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 2576–2582.
- [143] M. Pordel, H. Chegini, S. Ramezani, M. Daei, *Journal of Molecular Structure* **2017**, *1129*, 105–112.
- [144] R. Semwal, G. Badhani, S. Adimurthy, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1585–1588.
- [145] R. Maitra, J.-H. Chen, C.-H. Hu, H. M. Lee, *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 5975–5985.
- [146] K. Winterfeld, H. Franzke, *Angewandte Chemie* **1963**, *75*, 1101–1102.
- [147] F. Shibahara, R. Sugiura, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3566–3568.
- [148] F. Shibahara, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, A. Imai, T. Murai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5062–5073.
- [149] G. Volpi, G. Magnano, I. Benesperi, D. Saccone, E. Priola, V. Gianotti, M. Milanese, E. Conterposito, C. Barolo, G. Viscardi, *Dyes and Pigments* **2017**, *137*, 152–164.
- [150] G. Volpi, C. Magistris, C. Garino, *Natural Product Research* **2018**, *32*, 2304–2311.
- [151] G. Volpi, C. Garino, E. Priola, C. Magistris, M. R. Chierotti, C. Barolo, *Dyes and Pigments* **2019**, *171*, 107713.
- [152] G. Volpi, C. Garino, E. Fresta, E. Casamassa, M. Giordano, C. Barolo, G. Viscardi, *Dyes and Pigments* **2021**, *192*, 109455.
- [153] G. Volpi, S. Galliano, R. Buscaino, G. Viscardi, C. Barolo, *Journal of Luminescence* **2022**, *242*, 118529.
- [154] G. Volpi, C. Garino, E. Conterposito, C. Barolo, R. Gobetto, G. Viscardi, *Dyes and Pigments* **2016**, *128*, 96–100.
- [155] G. Volpi, C. Garino, E. Priola, E. Diana, R. Gobetto, R. Buscaino, G. Viscardi, C. Barolo, *Dyes and Pigments* **2017**, *143*, 284–290.
- [156] G. Volpi, B. Lace, C. Garino, E. Priola, E. Artuso, P. Cerreia Vioglio, C. Barolo, A. Fin, A. Genre, C. Prandi, *Dyes and Pigments* **2018**, *157*, 298–304.
- [157] L. M. Cavinato, G. Volpi, E. Fresta, C. Garino, A. Fin, C. Barolo, *Chemistry* **2021**, *3*, 714–727.
- [158] G. Renno, F. Cardano, G. Volpi, C. Barolo, G. Viscardi, A. Fin, *Molecules* **2022**, *27*, 3856.
- [159] G. Albrecht, J. M. Herr, M. Steinbach, H. Yanagi, R. Göttlich, D. Schlettwein, *Dyes and Pigments* **2018**, *158*, 334–341.
- [160] G. Albrecht, C. Rössiger, J. M. Herr, H. Locke, H. Yanagi, R. Göttlich, D. Schlettwein, *Physica status solidi (b)* **2020**, *257*, 1900677.
- [161] E. Yamaguchi, F. Shibahara, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6146–6158.
- [162] Q. Yuan, L.-L. Chen, X.-H. Zhu, Z.-H. Yuan, Y.-T. Duan, Y.-S. Yang, B.-Z. Wang, X.-M. Wang, H.-L. Zhu, *Talanta* **2020**, *217*, 121087.

- [163] J. Zhang, M. She, L. Liu, M. Liu, Z. Wang, H. Liu, W. Sun, X. Liu, P. Liu, S. Zhang, J. Li, *Chinese Chemical Letters* **2021**, *32*, 3083–3086.
- [164] D. R. Mohbiya, N. Sekar, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1635–1644.
- [165] S. Chen, H. Li, P. Hou, *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 2654–2657.
- [166] Z. Zhou, G. Duan, Y. Wang, S. Yang, X. Liu, L. Zhang, R. Sun, Y. Xu, Y. Gu, X. Zha, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18172–18181.
- [167] S. Ding, A. Xu, A. Sun, Y. Xia, Y. Liu, *ACS Omega* **2020**, *5*, 19695–19701.
- [168] H. Sheng, Y. Hu, Y. Zhou, S. Fan, Y. Cao, X. Zhao, W. Yang, *Dyes and Pigments* **2019**, *160*, 48–57.
- [169] S. Chen, H. Li, P. Hou, *Analytica Chimica Acta* **2017**, *993*, 63–70.
- [170] Y. Ren, L. Zhang, Z. Zhou, S. Wang, Y. Xu, Y. Gu, X. Zha, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 13884–13888.
- [171] S. Chen, H. Li, P. Hou, *Sensors and Actuators B: Chemical* **2018**, *256*, 1086–1092.
- [172] Y. Ren, L. Zhang, Z. Zhou, Y. Luo, S. Wang, S. Yuan, Y. Gu, Y. Xu, X. Zha, *Analytica Chimica Acta* **2019**, *1056*, 117–124.
- [173] J. M. Herr, C. Rössiger, H. Locke, M. Wilhelm, J. Becker, W. Heimbrod, D. Schlettwein, R. Göttlich, *Dyes and Pigments* **2020**, *180*, 108512.
- [174] G. Volpi, C. Garino, L. Salassa, J. Fiedler, K. I. Hardcastle, R. Gobetto, C. Nervi, *Chemistry – A European Journal* **2009**, *15*, 6415–6427.
- [175] M. D. Weber, C. Garino, G. Volpi, E. Casamassa, M. Milanesio, C. Barolo, R. D. Costa, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8984–8993.
- [176] L. Salassa, C. Garino, A. Albertino, G. Volpi, C. Nervi, R. Gobetto, K. I. Hardcastle, *Organometallics* **2008**, *27*, 1427–1435.
- [177] C. Garino, T. Ruiu, L. Salassa, A. Albertino, G. Volpi, C. Nervi, R. Gobetto, K. I. Hardcastle, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, *2008*, 3587–3591.
- [178] G. Volpi, E. Priola, C. Garino, A. Daolio, R. Rabezzana, P. Benzi, A. Giordana, E. Diana, R. Gobetto, *Inorganica Chimica Acta* **2020**, *509*, 119662.
- [179] G. A. Ardizzoia, S. Brenna, S. Durini, B. Therrien, M. Veronelli, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, *2014*, 4310–4319.
- [180] G. A. Ardizzoia, G. Colombo, B. Therrien, S. Brenna, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2019**, *2019*, 1825–1831.
- [181] G. A. Ardizzoia, S. Brenna, S. Durini, B. Therrien, *Polyhedron* **2015**, *90*, 214–220.
- [182] G. Colombo, G. Attilio Ardizzoia, J. Furrer, B. Therrien, S. Brenna, *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27*, 12380–12387.
- [183] F. Yagishita, T. Kinouchi, K. Hoshi, Y. Tezuka, Y. Jibu, T. Karatsu, N. Uemura, Y. Yoshida, T. Mino, M. Sakamoto, Y. Kawamura, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3728–3733.
- [184] Prostota, Ya. A., Kovtun, Yu. P., *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii* **2004**, *2*, 26–32.
- [185] Y. Prostota, O. D. Kachkovsky, L. V. Reis, P. F. Santos, *Dyes and Pigments* **2013**, *96*, 554–562.
- [186] D. S. Conceição, D. P. Ferreira, Y. Prostota, P. F. Santos, L. F. Vieira Ferreira, *Dyes and Pigments* **2016**, *128*, 279–288.

- [187] F. Yagishita, N. Kozai, C. Nii, Y. Tezuka, N. Uemura, Y. Yoshida, T. Mino, M. Sakamoto, Y. Kawamura, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10694–10698.
- [188] F. Yagishita, J. Tanigawa, C. Nii, A. Tabata, H. Nagamune, H. Takanari, Y. Imada, Y. Kawamura, *ACS Med Chem Lett* **2019**, *10*, 1110–1114.
- [189] J. T. Hutt, J. Jo, A. Olasz, C.-H. Chen, D. Lee, Z. D. Aron, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3162–3165.
- [190] É. Lévesque, W. S. Bechara, L. Constantineau-Forget, G. Pelletier, N. M. Rachel, J. N. Pelletier, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5046–5067.
- [191] J. Massin, W. Dayoub, J.-C. Mulatier, C. Aronica, Y. Bretonnière, C. Andraud, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 862–873.
- [192] Z. Zheng, F. Caraguel, Y.-Y. Liao, C. Andraud, B. van der Sanden, Y. Bretonnière, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 94200–94205.
- [193] S. Redon, G. Eucat, M. Ipuy, E. Jeanneau, I. Gautier-Luneau, A. Ibanez, C. Andraud, Y. Bretonnière, *Dyes and Pigments* **2018**, *156*, 116–132.
- [194] M. Rémond, Z. Zheng, E. Jeanneau, C. Andraud, Y. Bretonnière, S. Redon, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9965–9974.
- [195] M. Rémond, J. Hwang, J. Kim, S. Kim, D. Kim, C. Bucher, Y. Bretonnière, C. Andraud, E. Kim, *Advanced Functional Materials* **2020**, *30*, 2004831.
- [196] M. Rémond, Développement de Nouveaux Chromophores Dipolaires Pour l'imagerie de Fluorescence et l'imagerie Photoacoustique, These de doctorat, Lyon, **2018**.
- [197] L. Bu, Synthesis of NIR Dyes and Nanoparticles for in Vivo Bioimaging and Dicyanovinyl Dyes for Primary Amine Detection, These de doctorat, Lyon, **2020**.
- [198] Z. Zheng, Development of Far-Red / Near-Infrared Luminescent Chromophores and Nanoparticles for in Vivo Biphotonic Applications, These de doctorat, Lyon, **2016**.
- [199] G. Noirbent, C. Pigot, T.-T. Bui, S. Péralta, M. Nechab, D. Gigmes, F. Dumur, *Dyes and Pigments* **2021**, *184*, 108807.
- [200] H. Zhang, X. Xia, H. Zhao, G.-N. Zhang, D.-Y. Jiang, X.-Y. Xue, J. Zhang, *Dyes and Pigments* **2019**, *163*, 183–189.
- [201] C. Huang, A. Giokaris, V. Gevorgyan, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1053–1054.
- [202] M. Li, Y. Xie, Y. Ye, Y. Zou, H. Jiang, W. Zeng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6232–6235.
- [203] Ajjahalli. B. Ramesha, Chottanahalli. S. Pavan Kumar, Nagarakere. C. Sandhya, Manikyanahalli. N. Kumara, K. Mantelingu, Kanchugarakoppal. S. Rangappa, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 48375–48378.
- [204] A. Kamal, G. Ramakrishna, P. Raju, A. V. S. Rao, A. Viswanath, V. L. Nayak, S. Ramakrishna, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 2427–2435.
- [205] A. Kamal, A. V. S. Rao, V. L. Nayak, N. V. S. Reddy, K. Swapna, G. Ramakrishna, M. Alvala, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9864–9880.
- [206] Y. Li, A. Chao, F. F. Fleming, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2111–2113.
- [207] S. Fuse, T. Ohuchi, Y. Asawa, S. Sato, H. Nakamura, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 5887–5890.

- [208] D. C. Mohan, S. N. Rao, C. Ravi, S. Adimurthy, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2014**, *3*, 609–613.
- [209] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, Y. Gopal Rao, M. Srinivas, A. V. Narsaiah, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 7717–7720.
- [210] M. H. Shinde, U. A. Kshirsagar, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1455–1458.
- [211] N. Li, J. Bai, X. Zheng, H. Rao, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6928–6939.
- [212] S. Redon, A. R. Obah Kosso, J. Broggi, P. Vanelle, *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 2771–2773.
- [213] V. M. Bangade, B. C. Reddy, P. B. Thakur, B. Madhu Babu, H. M. Meshram, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 4767–4771.
- [214] A. Gernet, N. Sevrain, J.-N. Volle, T. Ayad, J.-L. Pirat, D. Virieux, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14730–14743.
- [215] J.-H. Lee, S. Y. Park, A. Park, E. K. Yum, *Journal of the Korean Chemical Society* **2017**, *61*, 299–303.
- [216] R. Q. Tran, L. P. Dinh, S. A. Jacoby, N. W. Harris, W. A. Swann, S. N. Williamson, R. Y. Semsey, L. Yet, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 28347–28351.
- [217] F. Shibahara, Y. Dohke, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5381–5388.
- [218] M.-S. Yu, W.-C. Lee, C.-H. Chen, F.-Y. Tsai, T.-G. Ong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4826–4829.
- [219] H. S. Jena, V. Manivannan, *Inorganica Chimica Acta* **2013**, *394*, 210–219.
- [220] B. Frett, N. McConnell, C. C. Smith, Y. Wang, N. P. Shah, H. Li, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *94*, 123–131.
- [221] E. S. Hand, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3738–3745.
- [222] S. Samanta, S. Jana, S. Mondal, K. Monir, S. K. Chandra, A. Hajra, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5073–5078.
- [223] Y. Liu, Y. Zhang, J. Sun, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2019**, *56*, 2804–2810.
- [224] Y. Liu, W. Wang, J. Han, J. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9311–9318.
- [225] D. Dheer, K. R. Reddy, S. K. Rath, P. L. Sangwan, P. Das, R. Shankar, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 38033–38036.
- [226] Y. Gao, M. Yin, W. Wu, H. Huang, H. Jiang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 2263–2273.
- [227] P. V. S. Ramya, L. Guntuku, S. Angapelly, C. S. Digwal, U. J. Lakshmi, D. K. Sigalapalli, B. N. Babu, V. G. M. Naidu, A. Kamal, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 216–231.
- [228] M. Rémond, Z. Zheng, E. Jeanneau, C. Andraud, Y. Bretonnière, S. Redon, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9965–9974.
- [229] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer US, Boston, MA, **1999**.
- [230] S. Gao, L. Hao, J. Li, P. Lin, D. Li, S. Shuang, C. Dong, *Luminescence* **2013**, *28*, 412–418.
- [231] F. Würthner, R. Wortmann, R. Matschiner, K. Lukaszuk, K. Meerholz, Y. DeNardin, R. Bittner, C. Bräuchle, R. Sens, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2765–2768.
- [232] H. Mustroph, K. Reiner, B. Senns, J. Mistol, S. Ernst, D. Keil, L. Hennig, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8140–8149.

- [233] A. Arjona-Esteban, M. Stolte, F. Würthner, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2516–2519.
- [234] F. Würthner, G. Archetti, R. Schmidt, H.-G. Kuball, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4529–4532.
- [235] J. Massin, A. Charaf-Eddin, F. Appaix, Y. Bretonnière, D. Jacquemin, B. van der Sanden, C. Monnereau, C. Andraud, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2833.
- [236] J. Massin, *Ingénierie Moléculaire Pour l'imagerie Par Microscopie Non-Linéaire : Synthèse et Propriétés de Nouvelles Sondes*, These de doctorat, Lyon, École normale supérieure, **2011**.
- [237] T. Le Bahers, C. Adamo, I. Ciofini, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2498–2506.
- [238] P.-Y. Hsiao, J.-H. Chu, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12281–12284.
- [239] A. Rebane, M. Drobizhev, N. S. Makarov, E. Beuerman, J. E. Haley, D. Krein M., A. R. Burke, J. L. Flikkema, T. M. Cooper, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 4255–4262.
- [240] D. Göbel, P. Rusch, D. Duvinage, N. C. Bigall, B. J. Nachtsheim, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15430–15433.
- [241] S. Fuse, T. Ohuchi, Y. Asawa, S. Sato, H. Nakamura, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 5887–5890.
- [242] A. J. Huckaba, F. Giordano, L. E. McNamara, K. M. Dreux, N. I. Hammer, G. S. Tschumper, S. M. Zakeeruddin, M. Grätzel, M. K. Nazeeruddin, J. H. Delcamp, *Adv. Energy Mater.* **2015**, *5*, 1401629.
- [243] M. Alonso, B. Herradón, *J. Comput. Chem.* **2009**, *31*, 917–928.
- [244] N. G. Medeiros, C. A. Braga, V. S. Câmara, R. C. Duarte, F. S. Rodembusch, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, *11*, e202200095.
- [245] G. S. Gopika, P. M. H. Prasad, A. G. Lekshmi, S. Lekshmypriya, S. Sreesaila, C. Arunima, M. S. Kumar, A. Anil, A. Sreekumar, Z. S. Pillai, *Materials Today: Proceedings* **2021**, *46*, 3102–3108.
- [246] H. Hyun, E. A. Owens, H. Wada, A. Levitz, G. Park, M. H. Park, J. V. Frangioni, M. Henary, H. S. Choi, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8772–8776.
- [247] H. Ma, S. Long, J. Cao, F. Xu, P. Zhou, G. Zeng, X. Zhou, C. Shi, W. Sun, J. Du, K. Han, J. Fan, X. Peng, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13809–13816.
- [248] X. Li, Y. Tang, J. Li, X. Hu, C. Yin, Z. Yang, Q. Wang, Z. Wu, X. Lu, W. Wang, W. Huang, Q. Fan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5934–5937.
- [249] W. Xu, E. Leary, S. Sangtarash, M. Jirasek, M. T. González, K. E. Christensen, L. Abellán Vicente, N. Agraït, S. J. Higgins, R. J. Nichols, C. J. Lambert, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20472–20481.
- [250] X. Fang, W. Liu, X. Wu, W. Zhou, J. Chen, X. Liu, Z. Xu, *Results in Chemistry* **2021**, *3*, 100092.
- [251] S. M. Roth, D. J. Press, B. Heyne, T. C. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8641–8651.
- [252] S. Panda, S. K. Bera, P. Goel, A. K. Dutta, G. K. Lahiri, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 11458–11469.
- [253] Q. Jin, L. Shan, J. Yue, X. Wang, *Food Chemistry* **2008**, *108*, 779–783.
- [254] A. C. Lamb, R. A. Federico-Perez, Z.-L. Xue, *Analytical Biochemistry* **2015**, *484*, 21–23.
- [255] Z. Li, X. Liu, Y. Yin, Y. Li, J. Wang, X. Yu, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 599–601.

- [256] N. Ponpao, W. Senapak, R. Saeeng, J. Jaratjaroonphong, U. Sirion, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 22692–22709.
- [257] M. Fraser, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3087–3091.
- [258] G. Quartarone, A. Pietropolli Charmet, L. Ronchin, C. Tortato, A. Vavasori, *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 680–689.
- [259] S. Samanta, S. Mondal, S. Santra, G. Kibriya, A. Hajra, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10088–10093.
- [260] Y. H. Matzkeit, B. L. Tornquist, F. Manarin, G. V. Botteselle, J. Rafique, S. Saba, A. L. Braga, J. F. Felix, R. Schneider, *Journal of Non-Crystalline Solids* **2018**, *498*, 153–159.
- [261] K. Pericherla, B. Khungar, A. Kumar, *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1253–1257.
- [262] P. Liu, Z. Shen, Y. Yuan, P. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6523–6530.
- [263] R. Zhang, Y. Hu, *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 3955–3962.
- [264] E. J. Maxwell, W. G. Tong, *Journal of Chromatography B* **2016**, *1020*, 29–35.
- [265] M. S. Baptista, G. L. Indig, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 4678–4688.
- [266] G. Zolese, G. Falcioni, E. Bertoli, R. Galeazzi, M. Wozniak, Z. Wypych, E. Gratton, A. Ambrosini, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* **2000**, *40*, 39–48.
- [267] B. Sengupta, P. K. Sengupta, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2002**, *299*, 400–403.
- [268] N. A. Durandin, V. B. Tsvetkov, E. E. Bykov, D. N. Kaluzhny, S. N. Lavrenov, A. N. Tevyashova, M. N. Preobrazhenskaya, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2016**, *162*, 570–576.
- [269] S. Panda, R. Baliyan, S. Dhara, K.-W. Huang, G. K. Lahiri, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 16647–16659.
- [270] H. Dolati, L. C. Haufe, L. Denker, A. Lorbach, R. Grotjahn, G. Hörner, R. Frank, *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*, 1422–1428.
- [271] J. H. Kim, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *192*, 378–383.
- [272] R. H. Sprague, *Pyrrolo-Colinocarbocyanine Dyes and Process for the Preparation Thereof.*, **1951**, US Pat.
- [273] J. Bailey, *Improvements in Dyes for Photographic Filter Layers.*, **1961**, GB999874.
- [274] Bailey, Joseph, *Pyrrocoline Dyes.*, **1965**, GB999874.
- [275] G. Cuny, *Pyrrolo[2,1-*a*]Isoquinoline Dyes.*, **1996**, Eur. Pat. 0 780 443 A2.
- [276] S. Pascal, A. Haeefe, C. Monnereau, A. Charaf-Eddin, D. Jacquemin, B. Le Guennic, C. Andraud, O. Maury, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 4038–4047.
- [277] S. Pascal, S.-H. Chi, A. Grichine, V. Martel-Frchet, J. W. Perry, O. Maury, C. Andraud, *Dyes and Pigments* **2022**, *203*, 110369.
- [278] D. Ndaleh, C. Smith, M. Loku Yaddehige, A. K. Shaik, D. L. Watkins, N. I. Hammer, J. H. Delcamp, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15376–15386.
- [279] E. Rampazzo, S. Bonacchi, D. Genovese, R. Juris, M. Montalti, V. Paterlini, N. Zaccheroni, C. Dumas-Verdes, G. Clavier, R. Méallet-Renault, L. Prodi, *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 9261–9267.

- [280] L. Prodi, S. Biffi, L. Petrizza, C. Garrovo, E. Rampazzo, L. Andolfi, P. Giustetto, I. Nikolov, G. Kurdi, M. Danailov, G. Zauli, P. Secchiero, *IJN* **2016**, Volume 11, 4865–4874.
- [281] S. Wiktorowski, G. M. Fischer, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, in *Reporters, Markers, Dyes, Nanoparticles, and Molecular Probes for Biomedical Applications IV*, SPIE, **2012**, pp. 32–39.
- [282] H. Shimogawa, Y. Murata, A. Wakamiya, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5135–5138.
- [283] G. M. Fischer, M. Isomäki-Krondahl, I. Göttker-Schnetmann, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, *Chemistry – A European Journal* **2009**, 15, 4857–4864.
- [284] M. Grzybowski, D. T. Gryko, *Advanced Optical Materials* **2015**, 3, 280–320.
- [285] L. Wang, Z. Xiong, X. Ran, H. Tang, D. Cao, *Dyes and Pigments* **2022**, 198, 110040.
- [286] R. Beninatto, G. Borsato, O. De Lucchi, F. Fabris, V. Lucchini, E. Zendri, *Dyes and Pigments* **2013**, 96, 679–685.
- [287] J. A. Bristol, A. Arbor, R. G. Lovey, W. Caldwell, *TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE*, **1982**.
- [288] J. J. Kaminski, J. A. Bristol, C. Puchalski, R. G. Lovey, A. J. Elliott, H. Guzik, D. M. Solomon, D. J. Conn, M. S. Domalski, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 876–892.
- [289] D. H. Lee, M. J. Lee, H. M. Song, B. J. Song, K. D. Seo, M. Pastore, C. Anselmi, S. Fantacci, F. De Angelis, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, H. K. Kim, *Dyes and Pigments* **2011**, 91, 192–198.
- [290] H.-S. Sun, Y. Chen, W.-Y. Lee, Y.-C. Chiu, T. Isono, T. Satoh, T. Kakuchi, W.-C. Chen, *Polym. Chem.* **2016**, 7, 1249–1263.
- [291] Y. Sun, C. Qu, H. Chen, M. He, C. Tang, K. Shou, S. Hong, M. Yang, Y. Jiang, B. Ding, Y. Xiao, L. Xing, X. Hong, Z. Cheng, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6203–6207.
- [292] T. L. Tam, H. Li, F. Wei, K. J. Tan, C. Kloc, Y. M. Lam, S. G. Mhaisalkar, A. C. Grimsdale, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3340–3343.
- [293] S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5776–5779.
- [294] E. Perzon, X. Wang, S. Admassie, O. Inganäs, M. R. Andersson, *Polymer* **2006**, 47, 4261–4268.
- [295] C. C. Woodroffe, M. H. Lim, W. Bu, S. J. Lippard, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3097–3105.
- [296] L. Porrès, A. Holland, L.-O. Pålsson, A. P. Monkman, C. Kemp, A. Beeby, *J Fluoresc* **2006**, 16, 267–273.
- [297] J. C. de Mello, H. F. Wittmann, R. H. Friend, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 230–232.