



THÈSE DE DOCTORAT

Préparée à

Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne

UMR CNRS 6302

École doctorale Carnot-Pasteur (n°533)

Présentée par

Océane BAFFROY

Pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Discipline : Chimie organique

Optimisation d'aza-BODIPYs fonctionnalisés : vers la conception de sondes fluorescentes aux propriétés optiques inédites, aux multiples applications.

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 28 novembre 2023, devant la commission d'examen :

| | | |
|-------------------------|---|------------------------|
| Dr Boris Vauzeilles | Directeur de recherche Université Paris-Sud, Paris | Rapporteur |
| Dr Nadia Pellegrini | Maître de conférences Université de Lorraine, Nancy | Rapportrice |
| Dr Pascale Delangle | Directrice de recherche CEA Grenoble, Grenoble | Examinatrice |
| Dr Antoinette de Nicola | Maître de conférences Université de Strasbourg, Strasbourg | Examinatrice |
| Pr Ewen Bodio | Professeur des Universités Université de Bourgogne, Dijon | Directeur de thèse |
| Dr Christine Goze | Maître de conférences Université de Bourgogne, Dijon | Co-directrice de thèse |

Afin de combattre plus efficacement les tumeurs, la recherche contre le cancer nécessite toujours plus d'innovations. Dans ce sens, notre laboratoire développe depuis de nombreuses années des sondes aza-BODIPY fluorescentes permettant d'étudier les mécanismes d'action de potentiels médicaments (*approche théranostique*) et de marquer les tumeurs afin de faciliter leurs traitements (*utilisation en chirurgie assistée par fluorescence*). Ces travaux de thèse se sont ainsi concentrés sur l'amélioration de deux sondes fluorescentes ayant données des résultats très prometteurs, ceci dans le but d'utiliser ces molécules à leurs pleins potentiels.

Dans un premier temps, mes travaux se sont intéressés à un modèle de théranostic alliant une sonde aza-BODIPY et un complexe d'or. Une précédente génération de ces composés avait été développée et étudiée au sein de notre équipe mais les systèmes n'étaient pas encore optimisés pour des applications biomédicales. Le but de ce premier projet a ainsi été de travailler sur les deux principaux défauts de ces composés : leur faible accumulation dans les tumeurs ainsi que leur faible solubilité en milieu aqueux. Dans un premier temps, afin d'augmenter l'accumulation de nos composés dans les tumeurs, nous avons décidé de vectoriser ces derniers par un anticorps ciblant spécifiquement les tumeurs HER2 positives. Ainsi différentes synthèses ont été explorées pour former des composés dissymétriques vectorisables. Une molécule en particulier a pu être obtenue avec succès, des premiers tests de bioconjugaisons ont été réalisés, sans succès réel pour le moment, et devront être approfondis dans le futur. Par la suite, mes travaux se sont focalisés sur l'amélioration de l'hydrosolubilité des théranostics formés. Ainsi une série de composés aza-BODIPY hydrosolubles a été synthétisée puis étudiés *in vitro*. Enfin toujours dans l'optique d'améliorer nos structures théranostics, une nouvelle stratégie a été étudiée. Cette stratégie repose sur l'utilisation de composés photoactivables permettant de relarguer des fragments d'intérêt lors de leur activation. Dans ce sens, une série de structures aza-BODIPYs présentant des liaisons B-O a été synthétisée et étudiée. Une première preuve de concept démontrant que de telles structures pouvaient servir de plateforme photoactivable a été obtenue dans le cadre de mes travaux de thèse.

Dans un deuxième temps, mes travaux se sont concentrés sur l'amélioration d'une structure aza-BODIPY présentant une émission dans la région du NIR-II. Cette structure étudiée précédemment dans notre laboratoire montre en effet des propriétés photophysiques très intéressantes pour une utilisation *in vivo*. Cependant sa brillance reste faible. Ainsi lors de mes travaux, j'ai cherché à améliorer la brillance de ce type de composé. Une stratégie de rigidification du cœur aza-BODIPY a été appliquée et a permis l'obtention d'une nouvelle série de molécules. Les propriétés photophysiques de ces composés ont pu être étudiées dans le DMSO et en milieux biologique. Les premiers résultats obtenus permettent de mettre en valeur l'utilité de la stratégie suivie. Dans une dernière partie de ce manuscrit, une nouvelle voie de post-fonctionnalisation de cette structure *via* une réaction d'alkylation-déméthylation des groupements *N,N*-diméthylaminos a été découverte. Cette voie inédite a été étudiée en détails afin de pouvoir la valoriser dans le futur et ainsi introduire de manière originale de nouvelles fonctionnalités sur la structure aza-BODIPY.

In order to be more efficient in the treatment of tumour, the research against cancer is always in the need of innovation. In that way, our laboratory is developing for many years fluorescent aza-BODIPY probes. Those probes allow us to study the mechanism of potential drug (*via* theranostic approach) and to visualise the tumour to facilitate their removal (*via* Fluorescence Guided Surgery). This work was focused on the amelioration of two fluorescent probes that already gave very promising results, allowing us to use those molecules at their full potential.

On the first hand, my work was focused on a theranostic model combining an aza-BODIPY probe and a gold complex. A preceding generation of those compounds were previously formed and studied in our team but the system were not optimised for biomedical application. The first goal of this project was to work on the two principal flaw of those molecules: their lack of accumulation in the tumour and their low water-solubility. First, in order to increase the accumulation of the formed compound in the tumour, we choose to vectorise them thanks to an antibody targeting specifically HER2 positives tumours. Thus, different synthesis were explored to forme dissymmetric and vectorisable products. One molecule was successfully obtained. The first bioconjugaison trials were realised, without any reel success for now, and will be further explored in the future. Then, my work was focused on the amelioration of the water-solubility of the théranostic compound. A set of new water-soluble aza-BODIPY théranostics were synthesized and evaluated *in vitro*. Finally, still in the aim of optimising of theranostics structures, a new strategy was studied. This strategy is based on the utilisation of photoactivable compound, allowing us to release a fragment of interest when activated. To perform this strategy, a set of aza-BODIPYs structures presenting B-O bond was synthesized and studied. A first prove of concept showing the interest of those structures as photoactivable platform was obtained during my work.

On the second hand, my work was focused on the amelioration of an aza-BODIPY structure that is able to emit in the NIR-II region. This structure, which was previously studied in our team, is indeed showing very interesting photophysicals properties for *in vivo* application. However, its brightness is quite low. Thus, I worked on increasing the brightness of this kind of compound. To do so, a strategy of rigidification of the aza-BODIPY core was applied and allowed me to form a new set of compound. The photophysicals properties of those compounds were investigated in DMSO and in biological medium. The first results obtained show the efficiency of the applied strategy. In a last part of my work, a new pathway of post-functionalisation of this structure *via* an alkylation-demethylation of the *N,N*-dimethylaminos groups was discovered. This brand-new pathway was studied in order to highlight it in the future and to introduce new functionalities onto the aza-BODIPY structure.