



ECOLE DOCTORALE
CARNOT - PASTEUR

THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ
PRÉPARÉE À L'INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
(ICMUB, UMR 6292)

École doctorale n°532
École doctorale Carnot-Pasteur (n°532)

Doctorat de Chimie

Par

Wassima TAJANI

Synthèse d'aza-Bodipys symétriques et dissymétriques pour la conception de fluorophores émettant dans le proche-infrarouge et pour l'imagerie bimodale

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 13 Juin 2023, devant la commission d'examen :

Dr Chantal ANDRAUD	Directrice de recherches <i>Laboratoire de Chimie ENS de Lyon, Lyon</i>	Rapportrice
Pr Françoise SEREIN-SPIRAU	Professeure des Universités <i>Université de Montpellier, Montpellier</i>	Rapportrice
Dr Benoit BERTRAND	Chargé de recherche <i>Université Paris Sorbonne, Paris</i>	Examineur
Pr Pierre LE GENDRE	Professeur des Universités <i>Université de Bourgogne, Dijon</i>	Examineur
Pr Ewen BODIO	Professeur des Universités <i>Université de Bourgogne, Dijon</i>	Directeur de thèse
Dr Christine GOZE	Maître de conférences <i>Université de Bourgogne, Dijon</i>	Co-directrice de thèse

Synthèse d'aza-Bodipys symétriques et dissymétriques pour la conception de fluorophores émettant dans le proche-infrarouge et pour l'imagerie bimodale

Mots clés : Aza-Bodipys, fluorescence, dissymétrisation, bimodalité

Les aza-Bodipys sont des composés dotés d'une grande stabilité chimique et photochimique. Certains groupes, dont le nôtre, ont réussi à concevoir des aza-Bodipy émissifs NIR-II. Ces émissions NIR-II sont essentielles pour une meilleure pénétration des tissus biologiques et donc des images bien résolues. Ces travaux se sont donc articulés sur le développement de ces identités prometteuses en tant que nouveaux agents d'imagerie optique ou multimodale TEP/IO pour faciliter les opérations médicales. Les recherches de cette thèse ont d'abord eu pour objectifs d'étudier l'impact qu'a que le positionnement en para des aromatiques de groupements N-dialkyles sur les propriétés photo-physiques de cette famille de fluorophore. Pour ce faire nous avons synthétisé une série d'Aza-Bodipys (symétriques et asymétriques). Grâce à ces composés nous avons pu confirmer que la présence de groupement fortement électro-donneur, en position *para* des aromatiques, permettait d'obtenir un décalage bathochrome des longueurs d'onde jusqu'à arriver dans la deuxième fenêtre du proche infrarouge (NIR-II ou SWIR). De plus, en fonction du nombre de

N(Me)₂ ou/et de OMe, il était possible de moduler sélectivement les maximums d'absorption et/ou d'émission, mais aussi de jouer sur la brillance et/ou sur le temps de vie de l'état excité. Après avoir étudié l'influence de ces fonctions sur le cœur aza-Bodipy, nous avons décidé d'étudier l'impact de modifications structurales plus importantes. Ces travaux nous ont permis de montrer que le remplacement d'un aromatique par un groupe tertibutyle impacte fortement les propriétés de cette famille. En effet, la présence de cycle aromatique, sur des aza-Bodipys non rigidifiés, semble être une des prérogatives pour l'obtention de décalage vers le rouge. Enfin, les derniers travaux de cette thèse ont eu pour but de développer des sondes bimodales imagerie optique/TEP et ainsi de valoriser les différents systèmes et stratégies développés au cours des deux premières parties. La stratégie mise en place nous a permis d'isoler une espèce **DMAP**-aza-Bodipys, ce qui nous a permis de valider la possibilité de fluoration à froid puis *via* une radiofluorination et ainsi de montrer qu'il était possible de développer de nouvelles sondes bimodales innovantes, à partir d'aza-Bodipys.

Synthesis of symmetric and asymmetric aza-Bodipys for the design of near-infrared emitting fluorophores and bimodal imaging

Keys words: Aza-Bodipys, fluorescence, dissymmetrization, bimodality

Aza-Bodipy are dyes class with a great chemical and photochemical stability. Current work, including ours, shows that some aza-Bodipys derivate can emit in NIR-II area. This region displays several advantages like a higher resolution and better tissue's penetration. Therefore, the goal of this PhD's work is to design new aza-Bodipy probes for molecular imaging or bi-modality (PET/OI). First, this work focused on the study of the effect of the N-dialkyl groups on aza-Bodipys photophysical propriety. Thus, for this investigation, we have synthesized a series of Aza-Bodipys bearing one to four N(Me)₂ groups at different positions. Thanks to this study, we confirmed that the presence of strong electro-donating in para position of the aromatic allows a red-shifting until NIR-II or SWIR area. Moreover, depending on N(Me)₂ and OMe numbers, it was possible to selective modulate

absorption and/or emission maximum, but also the bright and/or times life of excited state. The impact of structural functions, like alkyls derivate, was then investigated. The results obtained revealed the meaning impact of aromatic in this dyes class. This function appears to be a prerequisite for red shifting. Finally, the work turned to the valorization of the previous systems and strategy developed during the part one and two of this thesis. The strategy that we developed allows us to isolate a DMAP-aza-Bodipy. This species was re-fluorinated with regular fluorine as well as a radioactive fluorine, the isotope fluorine-18. During this PhD, we have shown that it's possible to develop a new and innovative bimodal aza-Bodipys