



UCLouvain

Institute of Condensed Matter
and Nanosciences

CONVERSION D'ÉNERGIE SOLAIRE ET PHOTOTHÉRAPIE :

CONTRIBUTION DES COMPLEXES
D'IRIDIUM-BIS-TERPYRIDINE

Thèse de doctorat présentée par
Milan VANDER WEE - LÉONARD
en vue de l'obtention du titre de
Docteur en Sciences

Promoteur : P^r Benjamin ELIAS

Juin 2024

JURY

P^r Xavier URBAIN
UCLouvain – IMCN – NAPS
Président du Jury

P^r Marc DE WERGIFOSSE
UCLouvain – IMCN – MOST
Secrétaire du Jury

P^{re} Sophie HERMANS
UCLouvain – IMCN – MOST

P^{re} Frédérique LOISEAU
Université Grenoble Alpes (France)

D^r Lionel MARCÉLIS
ULB – HUDERF

P^r Olivier Riant
UCLouvain – IMCN – MOST

P^r Benjamin ELIAS
UCLouvain – IMCN – MOST
Promoteur de thèse

REMERCIEMENTS

Il n'est pas aisé d'exprimer toute sa gratitude envers chaque personne ayant permis l'exercice de cette thèse de doctorat. Néanmoins, je vais ici faire le tour de celles méritant mes sincères remerciements.

À commencer par mon promoteur de thèse, Benjamin, Chef, un personnage haut en couleurs qui m'a donné sa confiance, et ce, dès mon mémoire en 2018. Merci à vous pour votre présence tout en me laissant autonome mais également bravo de m'avoir supporté. Finalement, je vous remercie pour tous vos bons conseils qui me serviront encore pour la suite.

J'aimerais aussi remercier Ludo, venu agrandir et renforcer la famille du laboratoire *SPOC*. Un grand merci pour ton temps et ta patience. Ton aide scientifique fût très précieuse et le travail présenté ci-après n'aurait jamais pu exister sans ton implication.

De plus, de nombreux professeurs, coordinateurs et assistants ont contribué à la réussite de ce projet et au façonnement de mon esprit scientifique (et didactique). Je ne pourrai pas tous les citer tant la liste est longue mais j'aimerais en mettre en lumière certains comme Agnès ou les membres choisis avec soin de mon jury. Je souhaite leur dire à tous un grand merci !

Le personnel technique et administratif est également à mettre à l'honneur dans cette thèse : Raoul, Jessica, Pascal, Christophe, Audrey, Julie, Anaïs, Gabriella, Alain... mais surtout Steph ! Par ton statut, tu as été avant tout d'une aide logistique mais tu t'es révélée très polyvalente en récupérant quelques tâches administratives. Bravo à toi

et merci. Merci enfin pour ta gentillesse et ta bonne humeur, tu es un pilier incontournable du laboratoire Elias-Troian-Gautier.

J'ai eu l'occasion de travailler de près ou de loin avec une pléthore de chercheurs, mémorants et stagiaires. Merci à chacun d'entre vous : Julien, Joffrey, Somaya, Skander, Kadir, Ulysse, les deux Simon, les trois Martin, Robin, Justin, Jonny, Céline, Sophie, Emmerance, Akin et Guillaume. Quatre personnes, avec qui j'ai partagé le bureau, ne se retrouvent pas dans la liste ci-dessus au vu de l'importance qu'elles ont à mes yeux.

D'abord Mika, la voie de la sagesse (et de la bêtise) qui m'a merveilleusement accueilli dans son bureau. Je te remercie du fond du cœur pour ton expertise partagée au sein du laboratoire. Je n'oublierai jamais notre aptitude à pouvoir converser seulement en citations Kaamelott. On se voit pour KV2 !

Ensuite Alexia... Tu es arrivée très réservée dans un environnement masculin mais je t'ai vu évoluer à une vitesse folle pour finalement t'affirmer complètement. Je te l'ai déjà dit à de multiples reprises mais je dois l'écrire ici : félicitations ! Nous avons construit, lentement mais sûrement, une amitié forte et sincère. Merci pour ta confiance, ton écoute, ta joie de vivre et ton rire. Travailler à tes côtés était un réel bonheur. Ce sera dur de ne plus te voir tous les jours mais je sais que nous ferons tout pour poursuivre cette amitié.

William, un mémorant/mémorant pas comme les autres, a apporté beaucoup de joie de vivre au sein du bureau. Ce fut un plaisir de t'encadrer bien que l'envie de t'encastrier était parfois bien là ! C'est une fabuleuse expérience de transmettre ses aptitudes, surtout quand celle-ci permet d'apprendre en retour. Un grand merci pour cela et de m'avoir partagé ta philosophie ! Si tu lis ce manuscrit, je te fais confiance pour me faire parvenir une version dédicacée du tien.

Et enfin Noémie : avec ton esprit d'ingénieur, tu m'as énormément apporté, tant au niveau personnel que scientifique. Je te remercie pour ces longues discussions scientifiques (mathématiques surtout) et de toujours chercher la petite bête, c'est une grande qualité selon moi, nous poussant au meilleur de nous-mêmes. Bravo à toi pour la femme forte et affirmée que tu es et merci d'être une amie pouvant tendre une oreille au besoin. Nous nous verrons encore souvent avec Alexia mais aussi au don de plasma pour conserver ton titre du plus haut débit !

Pour terminer, je me dois de remercier tous mes proches. Indirectement impliqués dans cette thèse, ils ont malgré tout eu une grande influence à coups de « ça ressemble à quoi une journée de doc' ? », « toujours aux études toi hein ?! », « c'est quoi ton sujet encore ? », « alors, il trouve le chercheur ? » ... Merci à tous ces proches venant de tout horizon : ma maman, ma sœur, mes grands-parents, mes amis de Profondsart (ma seconde famille), ma promotion de chimistes... Mais aussi à ma belle-famille, m'ayant accueilli durant un an ! Et surtout, je remercie Kelly, ma compagne depuis maintenant presque 12 ans. Tu as toujours su m'épauler (ou me supporter) quand il le fallait, vraiment, un énorme merci, je t'aime !

ABRÉVIATIONS & SYMBOLES

λ	Longueur d'onde ou énergie de réorganisation
ε	Coefficient d'absorption/extinction molaire
τ	Temps de vie de l'état excité
α	Amplitude de l'émission
Δ	Différence
η	Viscosité dynamique ou indice de réfraction
A_λ	Absorbance à une longueur d'onde
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIE	Agence Internationale de l'Énergie
An(H⁺)	Aniline (protonée)
AVS	<i>Anthracene-9,10-divinylsulfonate</i>
bpph	Benzo[<i>a</i>]pyrazino[2,3- <i>h</i>]phénazine
bpy	2,2'-Bipyridine
bpz	2,2'-Bipyrazine
C	Concentration molaire
c	Vitesse de la lumière (célérité)
Cat	Catalyseur réducteur de protons
CCD	<i>Coupled-charge device</i>
CI	Conversion interne
CIS	Croisement intersystème
CN	Ligand bidentat dont les sites de coordination sont un azote et un carbone
CNC	Ligand tridentat dont les sites de coordination sont deux carbones et un azote au milieu
d	Doublet
D/d	Deutérium
DMEM	<i>Dulbecco's modified Eagle's medium</i>
DMSO	Diméthylsulfoxyde

dppz	Dipyrido[3,2- <i>a</i> :2',3'- <i>c</i>]phénazine
DSE	Donneur sacrificiel d'électron
DSPEC	<i>Dye-sensitized photo-electrosynthesis cell</i>
DSSC	<i>Dye-sensitized solar cell</i>
dXMP	Désoxyribonucléoside monophosphate
e	Charge d'un électron
e⁻	Électron
E/C/L	Plasmide enroulé/circulaire/linéaire
E₀₀	Énergie de la transition 0-0
E_a	Énergie d'activation
ém	Émission
ENH	Électrode normale à hydrogène
EnR	Source d'énergie renouvelable
EnT	<i>Energy transfer</i>
E_{red/ox}(*)	Potentiel de réduction/oxydation (à l'état excité)
ESI	<i>Electron spray ionization</i>
ET	<i>Electron transfer</i>
Et	Éthyle
F	Constante de Faraday
FBS	<i>Fetal bovine serum</i>
FC	Transition Franck-Condon
G	Énergie libre de Gibbs
GES	Gaz à effet de serre
GIEC	Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat
h	Constante de Planck
ħ	Constante de Planck divisée par 2π
H₋	Échelle de basicité d'Hammett
h⁺	<i>Hole</i>
H₀	Échelle d'acidité d'Hammett
HA	Acide
HAT	<i>Hydrogen atom transfer</i>

H_{DA}	Couplage électronique entre un donneur et un accepteur d'électron
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
HX	Acide halohydrique
ILCT	<i>Intraligand charge transfer</i>
IR	Infrarouge
IVCT	<i>Intervalence charge transfer</i>
J	Constante de couplage en RMN
k_B	Constante de Boltzmann
K_D	Constante dynamique de Stern-Volmer
k_d	Constante cinétique de diffusion
k_{ET}	Constante cinétique d'un transfert d'électron
k_q	Constante cinétique de <i>quenching</i>
k_R	Constante cinétique de réaction
K_S	Constante statique de Stern-Volmer
K_{SV}	Constante de Stern-Volmer
LC	<i>Ligand centered transition</i>
LED	<i>Light-emitting diode</i>
LLCT	<i>Ligand-to-ligand charge transfer</i>
LMCT	<i>Ligand-to-metal charge transfer</i>
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
LX	Ligand bidentat mono-anionique
M	Molaire
m	Multiplet
max abs	Maximum d'absorption de plus basse énergie
MC	<i>Metal centered transition</i>
Me	Méthyle
MLCT	<i>Metal-to-ligand charge transfer</i>
mol	mole
mQ	Eau filtrée par un système Millipore MilliQ
n	Nombre de moles

N₂	Ligand bidentat dont les sites de coordination sont des azotes
N₃	Ligand tridentat dont les sites de coordination sont des azotes
N_A	Nombre d'Avogadro
NHC	<i>N-heterocyclic carbene</i>
ODD	Objectifs de développement durable
OM	Orbitale moléculaire
ONU	Organisation des nations unies
P₂	Ligand bidentat dont les sites de coordination sont des phosphores
PAC	Pile à combustibles
PACT	<i>Photo-activated chemotherapy</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PC(*/-/+)	Photocatalyseur (excité/réduit/oxydé)
PCET	<i>Proton-coupled electron transfer</i>
PDT	<i>Photodynamic therapy</i>
PES	<i>Potential energy surface</i>
pH	Potentiel hydrogène
phtmeimb	Phényl[tris(3-méthylimidazolin-2-ylidène)]borate
PL(I)	<i>Photoluminescence (intensity)</i>
PMT	<i>Photomultiplier tube</i>
ppy	2-Phénylpyridine
PS	Photosensibilisateur
Q	<i>Quencher</i>
qtpy	4'-(4-Pyridinyl)-[2,2':6',2''-terpyridine]
r	Rayon moléculaire
R(*)	Constante des gaz parfaits ou réactif (excité)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RV	Relaxation vibrationnelle
s	Singulet
S_n	Niveau d'énergie n de multiplicité de <i>spin</i> singulet

t	Triplet
T(A)	Température (ambiante)
TAPHAT	1,4,5,8-tétraazaphénanthrène[9,10- <i>b</i>]-1,4,5,8,9,12-hexaazatriphénylène
TBA	Tétra- <i>n</i> -butylammonium
TEA	Triéthylamine
T_n	Niveau d'énergie <i>n</i> de multiplicité de <i>spin</i> triplet
tpy	2,2':6',2''-Terpyridine
tpy-PyMe	<i>N</i> -Méthyl-4'-(4-pyridinyl)-[2,2':6',2''-terpyridine]-ium
TRIS	Tris(hydroxyméthyl)aminométhane
UV	Ultraviolet
V_q	Volume de la sphère de désactivation
vs	Versus
φ_{ce}	Rendement de <i>cage-escape</i>
φ_{PC^{•-}}	Rendement en PC ^{•-}
φ_{PL}	Rendement quantique de photoluminescence
φ_Δ	Rendement quantique de photoproduction d'oxygène singulet

RÉSUMÉ

En photochimie, l'iridium a connu un succès notable dès les années 2000. Grâce à leurs propriétés photochimiques remarquables et modulables, les complexes à base d'iridium se sont révélés être des candidats prometteurs pour diverses applications répondant aux enjeux sociétaux.

Les défis actuels qui nous préoccupent sont de différentes natures et intimement liés : environnement, santé, justice sociale... La problématique environnementale n'est plus à expliquer. Cependant, des solutions sont toujours recherchées, comme le stockage des énergies renouvelables intermittentes, venant du soleil par exemple. Le vieillissement de la population et nos modes de vie mènent également à la diversification des outils pour lutter contre le cancer. Les photosensibilisateurs d'iridium sont des molécules qui peuvent atteindre ces objectifs.

Cette thèse aborde la synthèse d'une nouvelle famille de complexes bis-tridentats d'iridium (III) non-cyclométalés, présentant un fort pouvoir photo-oxydant. L'objectif visait le développement de photocatalyseurs capables d'oxyder les chlorures dans l'eau sous une impulsion lumineuse afin de stocker l'énergie du soleil avec un anion abondant sur notre planète. De plus, le meilleur composé a été emmené du côté de la médecine en vue de développer un nouvel agent thérapeutique par effet photodynamique. Au vu de son potentiel, il a également été étudié pour une thérapie ne dépendant pas de l'oxygène pour traiter des tumeurs hypoxiques par oxydation directe de toutes les bases de l'ADN.

ABSTRACT

In photochemistry, iridium has enjoyed considerable success since the years 2000s. Thanks to their tunable photochemical properties, iridium-based complexes are promising candidates for a variety of applications addressing societal issues.

The challenges we are currently facing are diverse and interrelated: environment, health, social justice... The environmental issue needs no further explanation. However, solutions are still being sought, such as the storage of intermittent renewable energies, from the sun for example. The ageing of the human population and our lifestyles are also leading to the diversification of tools to tackle cancer. Iridium photosensitizers are molecules that can contribute to the achievement of these goals.

This thesis deals with the synthesis of a new family of N-chelated iridium (III) bis-tridentate complexes, with strong photo-oxidizing properties. The aim was to develop photocatalysts capable of oxidizing chlorides in water upon a light excitation, to store the solar energy with an abundant anion on our planet. In addition, one of the key compounds was taken to the medical field to develop a new photodynamic therapeutic agent. In view of its potential, it has also been studied for an oxygen-independent therapy to treat hypoxic tumors by direct oxidation of all DNA bases.

TABLE DES MATIÈRES

JURY	v
REMERCIEMENTS	vii
ABRÉVIATIONS & SYMBOLES	xi
RÉSUMÉ	xvii
ABSTRACT	xix
CHAPITRE I - CONTEXTE DES RECHERCHES	1
1.1. PROLOGUE	3
1.1.1. <i>Les objectifs de développement durable comme boussole</i>	3
1.1.2. <i>Les lois de l'univers comme obstacles</i>	6
1.2. LA GRANDE ÉPOPÉE D'UN PHOTOCATALYSEUR : ÉTUDE MÉCANISTIQUE	8
1.2.1. <i>Première étape : comprendre l'activation par un photon</i>	8
1.2.2. <i>Seconde étape : considérer les désactivations intramoléculaires</i>	13
1.2.3. <i>Troisième étape : considérer les désactivations intermoléculaires</i>	15
Les transferts d'énergie	16
Les transferts d'électron	17
1.2.4. <i>Quatrième étape : étudier les désactivations intermoléculaires</i>	19
La désactivation dynamique	19
La désactivation statique	23
La désactivation mixte	25
1.2.5. <i>Dernière étape : prouver le transfert d'électron</i>	26
La théorie de Marcus comme indice	27
L'absorption transitoire comme preuve directe	29
1.3. CONVERSION DE L'ÉNERGIE SOLAIRE	33
1.3.1. <i>Faire face au problème de la demande mondiale en énergie</i>	33
1.3.2. <i>L'arc-en-ciel de la production d'hydrogène</i>	35
1.3.3. <i>La photoproduction d'hydrogène</i>	37
La photolyse de l'eau	37
La photosensibilisation	39
L'utilisation des donneurs sacrificiels d'électron	43
La photo-oxydation des halogénures	45
1.4. PHOTOTHÉRAPIE CONTRE LE CANCER	50
1.4.1. <i>Le besoin en thérapies antinéoplasiques ciblées</i>	50
1.4.2. <i>L'effet photodynamique en milieu normoxique</i>	51
1.4.3. <i>Le transfert d'électron en milieu hypoxique</i>	52
	xxi

CHAPITRE II - OBJECTIFS ET STRATÉGIES	59
2.1. DU PROBLÈME À LA SOLUTION	61
2.2. OPÉRATIONNALISER LES OBJECTIFS	69
 CHAPITRE III – CONCEPTION DE PHOTO-OXYDANTS PUISSANTS POUR L'OXYDATION DES HALOGÉNURES DANS L'EAU	 75
3.1. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	77
3.2. SYNTHÈSE, PHOTOPHYSIQUE ET ÉLECTROCHIMIE	80
3.3. ÉTUDES CINÉTIQUES : ANALYSES DE STERN-VOLMER	87
3.4. INVESTIGATIONS MÉCANISTIQUES : ABSORPTION TRANSITOIRE ET SPECTRO-ÉLECTROCHIMIE	89
3.5. EXPLORATION DES PROPRIÉTÉS EN MILIEU ACIDE	92
3.6. CONCLUSION	97
3.7. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES	98
 CHAPITRE IV - PHOTO-OXYDATION DES CHLORURES DANS L'EAU AVEC UN COMPLEXE D'IRIDIUM PENTACATIONIQUE	 121
4.1. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	123
4.2. SYNTHÈSE, PHOTOPHYSIQUE ET ÉLECTROCHIMIE	126
4.3. ÉTUDES CINÉTIQUES : ANALYSES DE STERN-VOLMER	129
4.4. INVESTIGATIONS MÉCANISTIQUES : ABSORPTION TRANSITOIRE, SPECTRO-ÉLECTROCHIMIE ET CAGE-ESCAPE	132
4.5. VÉRIFICATION DE LA STABILITÉ PHOTORÉDOX : PHOTOLYSE	137
4.6. CONCLUSION	138
4.7. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES	140
 CHAPITRE V – PHOTO-OXYDATION DE TOUTES LES BASES DE L'ADN POUR DES APPLICATIONS EN PDT ET PACT	 145
5.1. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	147
5.2. PDT : PHOTOPRODUCTION D'OXYGÈNE SINGULET	150
5.3. PACT : PHOTO-OXYDATION DES BASES DE L'ADN	152
5.4. PROUVER LES VOIES DE TOXICITÉ : PHOTOCUVAGE D'ADN ET ÉLECTROPHORÈSE	155
5.5. ÉTUDES IN CELLULO : PÉNÉTRATION CELLULAIRE ET CYTOTOXICITÉ	158
5.6. CONCLUSION	163
5.7. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES	165

CHAPITRE VI – CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	169
6.1. MESSAGES CLÉS À RETENIR	171
6.2. VERS OÙ SE DIRIGE LE PROJET	174
 ANNEXES	 I
DESCRIPTION DES TECHNIQUES	III
FIGURES	XI
PUBLICATIONS	XVII

CHAPITRE I - CONTEXTE DES RECHERCHES

*« Celui qui possède un pourquoi qui le fait vivre peut supporter tous les
comment. »*

FRIEDRICH NIETZSCHE

1.1. Prologue

1.1.1. Les objectifs de développement durable comme boussole

Depuis 1866, notre société parle d'écologie, terme qui signifie « connaissance de notre planète »¹. Ce terme, et l'idée d'une gestion systémique soutenable qui l'englobe, a évolué au fil des décennies pour devenir le développement durable en 1987². Sorti du rapport « Brundtland » de la Commission Mondiale sur l'environnement et le développement de l'Organisation des Nations Unies (ONU), ce principe est une approche du développement qui se déploie à long terme tout en prenant en considération les contraintes environnementales et sociales au sein de l'économie (les trois piliers de la durabilité) (**Figure 1**). Plus précisément, le développement durable consiste en un modèle

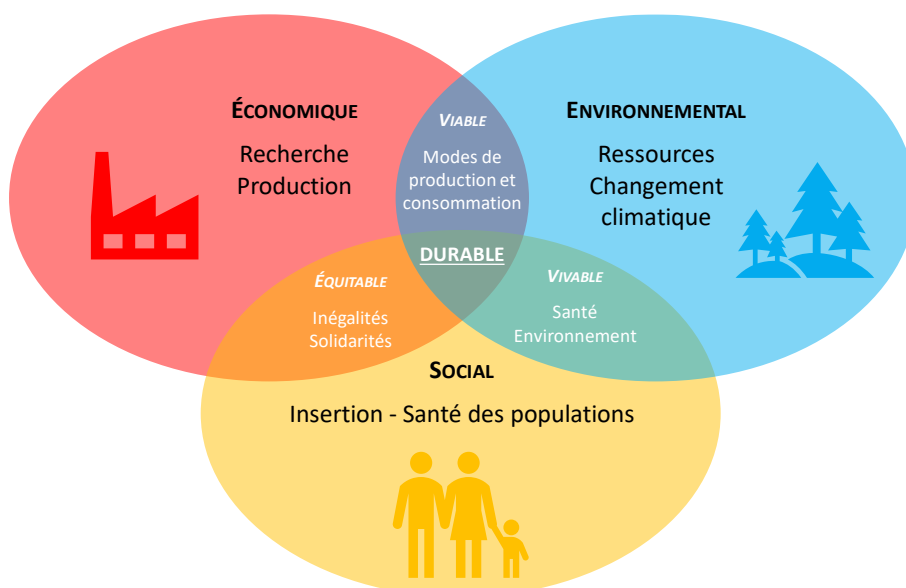


Figure 1 – Diagramme de Venn du développement durable

¹ E. Haeckel, *Generelle Morphologie der Organismen*, 1866

² ONU, *Rapport de Brundtland*, 1987

de développement qui satisfait les besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à satisfaire les leurs.

L'émergence de cette idée découle d'une prise de conscience progressive, amorcée depuis les années 1970, de la finitude écologique de la Terre. En 2009, un groupe de chercheurs a défini neuf limites planétaires (**Figure 2**)^{3, 4, 5}. Ces limites sont des seuils qu'il est impératif

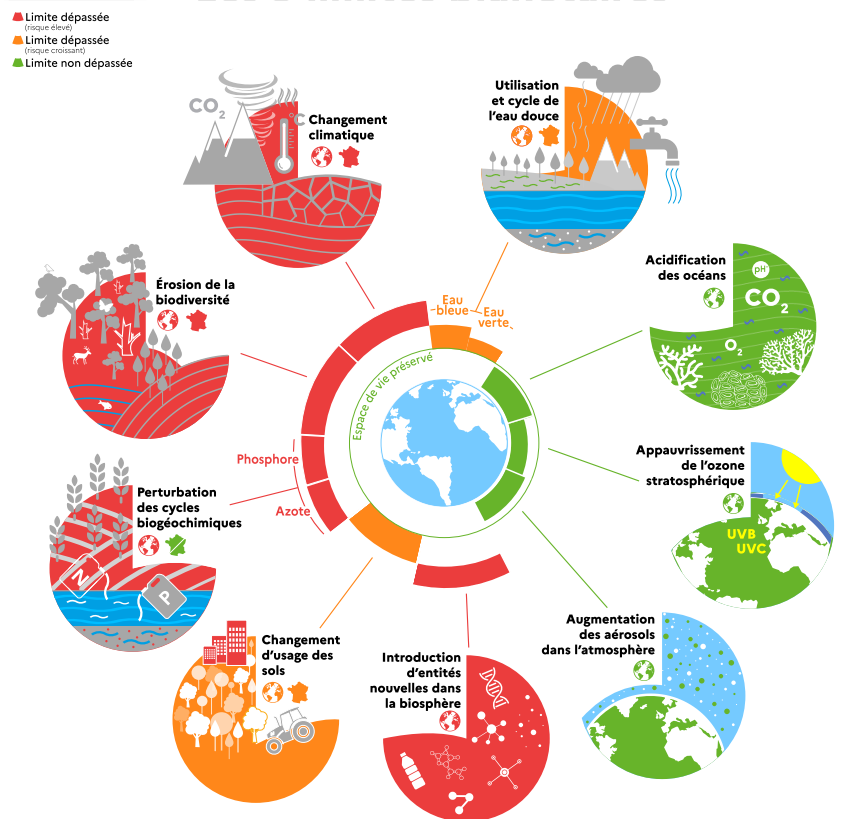


Figure 2 – Les limites planétaires (adaptée du CGDD⁵)

³ J. Rockström, A safe operating space for humanity, *Nature* **2009**, 472-475

⁴ M. Zekri, La sixième limite planétaire a été franchie. Et maintenant ?, *National Geographic* **2023**

⁵ Commissariat général au développement durable, *La France face aux neuf limites planétaires*, **2023**

de ne pas dépasser pour préserver les conditions favorables qui ont permis le développement de l'humanité et pour garantir une existence durable au sein d'un écosystème sécurisé. Malheureusement, en 2023, la sixième limite a été dépassée.

En 2015, les Nations Unies ont énoncé dix-sept objectifs de développement durable (ODD) (**Figure 3**). Ils constituent un appel universel à agir en vue d'éradiquer la pauvreté, de préserver notre planète et de créer les conditions permettant à toutes les personnes de vivre en paix et dans la prospérité d'ici à 2030. Ces ODD sont interconnectés, reconnaissant que les actions entreprises dans un domaine peuvent entraîner des répercussions sur d'autres, et que le développement doit tenir compte des aspects sociaux, économiques et environnementaux pour avoir une société équitable, viable et vivable.



Figure 3 – Les objectifs de développement durable (reprise de l'ONU⁶)

Atteindre ces objectifs dans toutes les régions et tous les contextes exigera la mobilisation du savoir, de la créativité, des compétences, de la technologie et des ressources financières de l'ensemble de la

⁶ ONU, *Les Objectifs de Développement Durable*, 2015

société. Pour juger l'évolution de la situation, 232 indicateurs sont sondés régulièrement comme le taux de pauvreté, la quantité de gaz à effet de serre (GES) émis ou la proportion de la population ayant droit à une justice impartiale. Bien que les cibles soient clarifiées et qu'une certaine volonté soit présente pour les atteindre, la tâche n'est pas si aisée et le chemin pour y arriver est semé d'obstacles.

1.1.2. Les lois de l'univers comme obstacles

Notre environnement est régi par certaines lois. On pense évidemment aux lois juridiques qui délimitent les actions de notre société. Plus largement, des normes sont élaborées pour promouvoir l'ordre, le respect, la justice, la sécurité et le bien-être des membres d'une communauté. Ces principes varient d'une culture et d'une période historique à l'autre.

Il y a des lois qui ne dépendent pas de nos modes de vie, ce sont les lois scientifiques. Ces dernières n'ont pas été instaurées pour cadrer les phénomènes observés mais bien pour les comprendre. En effet, depuis des millénaires, femmes et hommes tentent de comprendre le monde qui les entoure afin de pouvoir anticiper les phénomènes et en tirer parti.

Parmi celles-ci, les lois de l'univers, également appelées lois fondamentales de la physique⁷, sont des principes qui décrivent et prédisent les comportements et les interactions des composants de l'univers, à toutes les échelles, de l'infiniment petit à l'infiniment grand. Elles sont constamment testées et validées par des expériences

⁷ H. Benson, *Physique I – Mécanique*, 2015

scientifiques et ont permis d'accomplir d'innombrables avancées technologiques et scientifiques.

Une des lois universelles énonce que l'énergie ne peut être créée ou détruite, mais seulement transformée d'une forme en une autre, la totalité restant constante. C'est le principe fondamental de la première loi de la thermodynamique. Ce principe est contraignant : notre société fait face à une demande accrue en énergie tout en ayant des ressources limitées et en devant respecter des normes écologiques. Une transition globale s'opère depuis plusieurs décennies et a permis de se rabattre sur des sources primaires d'énergie plus abondantes et plus respectueuses de l'environnement comme l'énergie solaire (**Figure 3** - ODD n°7 entraînant des répercussions sur plusieurs autres ODD). Les caractères intermittent et local de cette source renouvelable d'énergie (EnR) ont conduit la communauté scientifique à développer des solutions pour convertir l'énergie libérée par la source primaire en un vecteur énergétique plus aisément stockable, tant en termes de volume que de durée⁸. Ce volet intéressant de l'exploitation du soleil est décrit d'un point de vue photochimique dans la **Section 1.3** de ce manuscrit.

Outre les aspects environnementaux, l'utilisation de la lumière permet d'induire des phénomènes qui ne sont pas spontanés. Par exemple, la photosynthèse, processus biochimique indispensable à la vie, nécessite un apport d'énergie lumineuse pour convertir l'eau et le dioxyde de carbone en glucose et oxygène⁹. L'absorption de la lumière et les réactions de transferts d'électron qui s'en suivent sont rendus

⁸ J. Moore, A Critical Study of Stationary Energy Storage Policies in Australia in an International Context: The Role of Hydrogen and Battery Technologies, *Energies* **2016**, 674-701

⁹ C. Barnes, On the food of green plants, *Botanical Gazette* **1893**, 403-411

possibles grâce à une espèce photosensible appelée catalyseur photorédox. Cette espèce, dans le noir, reste dans un état fondamental, mais sous irradiation, passe à un niveau excité d'énergie. Cette énergie emmagasinée permet alors au photocatalyseur d'induire de la chimie qui n'était pas possible dans le noir.

Les réactions induites par l'apport de lumière (appelées « réactions photo-induites » en photochimie et dans la suite de ce travail) donnent également la possibilité de contrôler la réactivité dans le temps et l'espace. Cette facette de la photochimie ouvre la voie à des applications où la précision et l'exactitude sont indispensables comme dans le domaine médical. Ce secteur est évidemment à la recherche de traitements thérapeutiques ciblés évitant les effets secondaires aux patients (**Figure 3** - ODD n°3 menant à des avancements sur d'autres ODD). L'oncologie peut tirer profit de la photo-activation pour traiter des cancers localisés : c'est la photothérapie. Cette famille de traitements antinéoplasiques (anticancéreux) est décrite dans la **Section 1.4** de ce manuscrit.

Pour aborder au mieux les applications citées, les principes de la photophysique et de la photochimie appliqués à la photocatalyse seront expliqués dans la **Section 1.2** de ce manuscrit.

1.2. La grande épopée d'un photocatalyseur : étude mécanistique

1.2.1. Première étape : comprendre l'activation par un photon

L'absorption de la lumière, et donc d'énergie, par un photocatalyseur (PC) représente un des processus fondamentaux en photochimie. Bien que cette absorption puisse concerner l'entièreté du spectre électromagnétique, les lumières ultraviolette (UV), visible

(vis) et infrarouge (IR) sont généralement les plus exploitées pour entreprendre des réactions photochimiques^{10, 11}. L'absorption d'un photon, un paquet d'énergie électromagnétique, provoque au sein du photocatalyseur un réarrangement électronique très rapide (10^{-15} s). Par conséquent, grâce à l'approximation de Born-Oppenheimer¹², il est assumé que la configuration des électrons s'adapte quasi-instantanément par rapport aux mouvements des noyaux, et que les électrons voient ces noyaux comme statiques. En d'autres termes, l'absorption d'un photon provoque une transition énergétique verticale entre des fonctions d'onde se recouvrant, c'est le principe de Franck-Condon (FC) (**Figure 4**)^{13, 14}. Ceci porte le photocatalyseur à un niveau électronique excité mais parfois à un niveau vibrationnel (lignes horizontales) excité également.

D'un point de vue orbitalaire, lors de l'absorption d'un photon, un électron est promu d'une orbitale vers une autre de plus haute énergie sans changement de *spin*. Si l'état fondamental électronique était caractérisé par un état singulet (S_0), l'état excité résultant d'une transition Franck-Condon est également singulet (S_n). Dans certains cas, l'orientation du *spin* peut être inversée, convertissant alors l'état singulet (S) en un état triplet (T) par exemple. Selon une des règles de Hund, pour une configuration électronique donnée, l'état triplet est toujours plus stable que l'état singulet.

¹⁰ V. Balzani, *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*, **2014**

¹¹ N. Turro, *Principles of Molecular Photochemistry: an introduction*, **2009**

¹² M. Born, R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln, *Ann. Phys.* **1927**, 457-484

¹³ J. Franck, Elementary Processes of Photochemical Reactions, *Trans. Faraday Soc.* **1926**, 536-542

¹⁴ E. Condon, A Theory of Intensity Distribution in Band Systems, *Phys. Rev.* **1926** 1182-1201

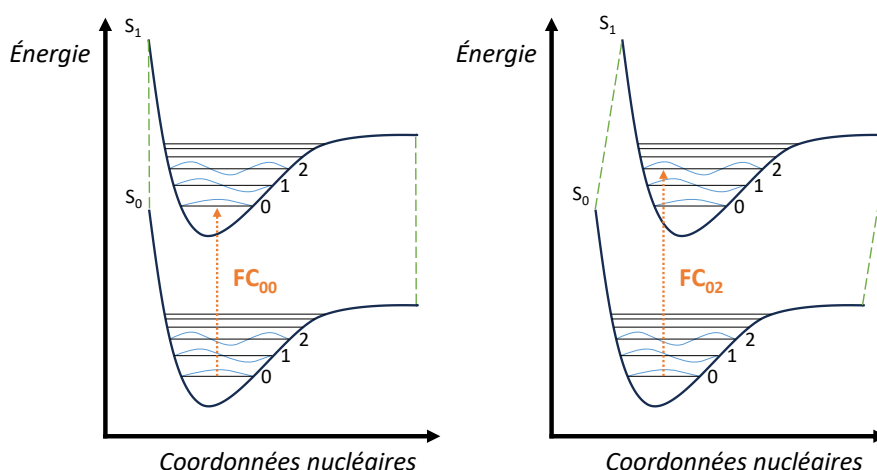


Figure 4 – Représentation schématique du principe de Franck-Condon dans différents cas

D'un point de vue macroscopique, l'absorption de lumière par une espèce donnée est quantifiée comme un rapport entre la lumière incidente à un échantillon et la lumière transmise par celui-ci, c'est l'absorbance (A_λ , sans unité) (**Équation 1**). Ce rapport est caractéristique pour chaque longueur d'onde (λ) et peut être décrit par la loi de Beer-Lambert (**Équation 1**) qui lie l'absorbance au coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde donnée (ϵ_λ en $M^{-1}.cm^{-1}$), la concentration de la molécule absorbante (C en M) et la longueur du chemin optique (l en cm)¹⁵.

$$A_\lambda = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon_\lambda \cdot C \cdot l \quad \text{Équation 1}$$

Le coefficient d'absorption molaire représente donc la probabilité qu'une transition ait lieu entre deux configurations électroniques à une longueur d'onde donnée. Cette probabilité est régie par deux règles de

¹⁵ T. Mayerhöfer, The Bouguer-Beer-Lambert Law: Shining Light on the Obscure, *ChemPhysChem* **2020**, 2029-2046

sélection. Plus ces règles sont respectées par la transition concernée, plus il est probable qu'elle ait lieu, plus l'absorption sera efficace (ϵ_λ élevé). Celles-ci sont décrites par après via un exemple. L'ensemble des coefficients d'absorption molaire portés en graphique en fonction de la longueur d'onde donne un spectre d'absorptivité, qui aura la même allure que le spectre d'absorption correspondant.

En analysant le spectre UV-vis d'un photocatalyseur répandu¹⁶, le $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ (bpz = 2,2'-bipyrazine), on peut observer différentes bandes d'absorption (**Figure 5**). Celles centrées à 450 nm correspondent à un transfert de charge du métal vers le ligand (*Metal-to-Ligand Charge Transfer* ou *MLCT*). Un transfert de charge est une classe de transitions électroniques correspondant au transfert d'un électron d'une partie riche en électrons (ici le métal) vers une partie plus pauvre en électrons (ici le ligand). Pour ce complexe à l'état excité, il en résulte la formation

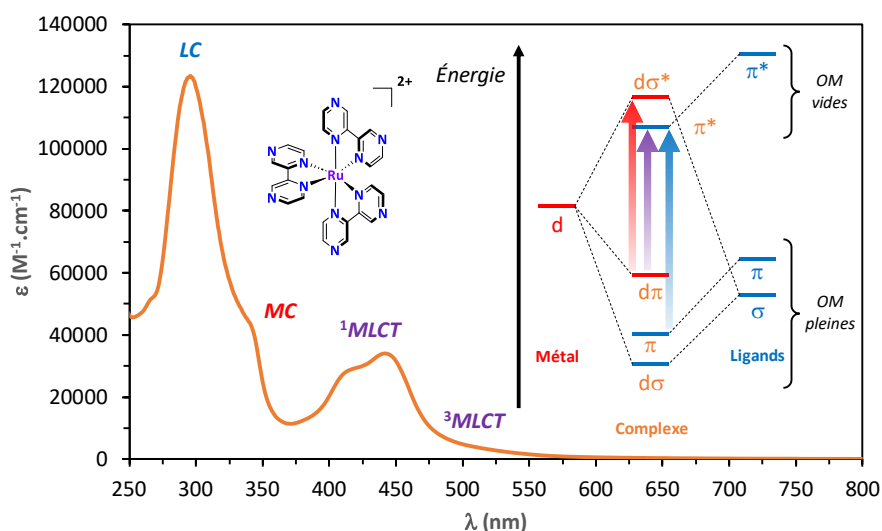


Figure 5 – Spectre d'absorptivité du $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ dans l'eau et transitions associées dans un diagramme simplifié d'énergie

¹⁶ D. Roundhill, *Photochemistry and Photophysics of Metal Complexes*, 1994

de l'espèce $\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpz})_2(\text{bpz}^{\bullet-})^{2+*}$. Cet intermédiaire est très utile car les charges formées sont séparées spatialement et peuvent être utilisées pour réaliser des transformations chimiques, c'est la catalyse photorédox¹⁷. Cette transition peut être représentée sous forme d'un diagramme d'énergie des orbitales moléculaires (OM) du complexe. D'autres types de transferts de charge existent mais ne seront pas décrits dans ce manuscrit : du ligand vers le métal (*Ligand-to-Metal Charge Transfer* ou *LMCT*), d'un ligand vers un autre (*Ligand-to-Ligand Charge Transfer* ou *LLCT*), d'une partie d'un ligand vers une autre partie de ce même ligand (*Intraligand Charge Transfer* ou *ILCT*) et enfin, entre deux métaux ayant des étages d'oxydation différents (*Intervalence Charge Transfer* ou *IVCT*).

L'état excité *MLCT* à 450 nm permet d'expliquer les deux règles de sélection d'une transition électronique. La première, la règle de sélection de *spin*, a déjà été abordée précédemment. Elle dicte que la multiplicité de *spin* doit rester inchangée lors d'une transition. L'état fondamental de ce complexe étant caractérisé par une configuration d^6 ayant une multiplicité d'un, l'état excité obtenu l'est aussi et est noté $^1\text{MLCT}$. À plus basse énergie (500 nm), une transition « interdite » (moins probable) est pratiquement inobservable vers l'état excité triplet $^3\text{MLCT}$. La différence drastique d'intensité entre ces deux transitions résulte directement de cette première règle de sélection. L'observation restreinte de l'excitation vers l'état triplet est rendue possible grâce au couplage *spin*-orbite, qui est une interaction favorisée en présence d'un atome lourd (comme le ruthénium).

La seconde, la règle de sélection de symétrie, souvent nommée règle de Laporte, dicte que les transitions entre des orbitales de

¹⁷ C. Prier, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **2013**, 5322-5363

mêmes symétries sont interdites. Les orbitales s , d , σ^* et π^* sont *gerade* (paires), et les orbitales p , f , σ et π sont *ungerade* (impaires). La règle de Laporte implique donc par exemple que des transitions $d-d$ ou $d-\pi^*$ ne devraient pas être observées. En pratique, elles le sont par un nouveau contournement de règle. Pour l'exemple choisi, des transitions centrées sur le métal (*Metal Centered transitions* ou *MC*) partent d'orbitales d vers d'autres orbitales d . Bien que de symétries identiques, un couplage vibronique permet ces transitions. Celles-ci sont moins visibles car elles sont écrantées par d'autres transitions. La *MLCT*, qui est une transition $d-\pi^*$, n'est donc pas permise par Laporte, ce qui explique son coefficient d'extinction molaire faible, comme pour la *MC*.

Enfin, des structures d'absorption intenses sont observables sous les 300 nm. Cette intensité découle de la nature des transitions qui sont permises selon les règles de *spin* et de Laporte. Ce sont des transitions centrées sur un même ligand (*Ligand Centered transitions* ou *LC*) partant d'une orbitale π vers une π^* .

1.2.2. Seconde étape : considérer les désactivations intramoléculaires

Les mécanismes en photophysique ou photochimie sont couramment interprétés en termes de surfaces d'énergie potentielle (*PES*) qui sont accessibles après une excitation photo-induite¹⁸. Chaque surface, correspondant à un état électronique, peut se croiser de différentes manières avec les autres. La **Figure 6**, pouvant être apparentée à un diagramme de Perrin-Jablonski¹⁹, représente

¹⁸ S. Mai, Molecular Photochemistry: Recent Developments in Theory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 16832-16846

¹⁹ A. Jablonski, Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes, *Nature* **1933**, 839-840

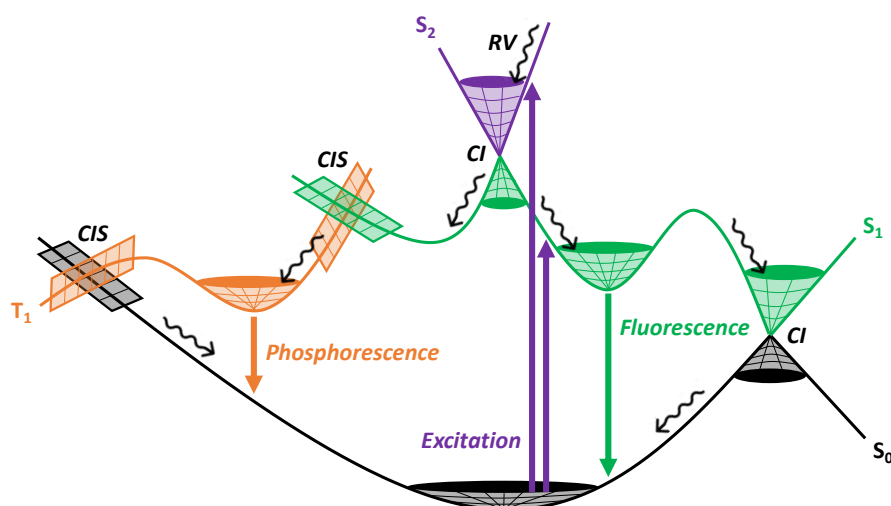


Figure 6 – Voies de désactivations intramoléculaires en PES

schématiquement les désactivations intramoléculaires possibles pour une molécule excitée.

Après une excitation (flèches mauves) vers un état excité S_n , le système se relaxe vibrationnellement (flèches ondulées - RV). Ensuite, depuis l'état S_2 , il rencontre une intersection conique avec l'état S_1 , où il subit une conversion interne (CI) et peut bifurquer vers la droite ou vers la gauche. Par la voie de droite, la molécule se relaxe au minimum de S_1 où le phénomène de fluorescence peut se dérouler (flèche verte). Alternativement, la molécule peut surpasser une barrière pour accéder à une intersection conique avec l'état fondamental. Par la voie de gauche, le système entreprend un croisement intersystème (CIS) vers l'état triplet excité T_1 via un croisement singulet-triplet. Par après, le système se relaxe au minimum de T_1 où le phénomène de phosphorescence peut se dérouler (flèche orange). Alternativement, le système peut s'échapper de ce puits et subir à nouveau un CIS pour rejoindre l'état fondamental par relaxation.

La fluorescence et la phosphorescence sont les deux phénomènes de luminescence. L'efficacité de ces processus est décrite par le rendement quantique de photoluminescence (ϕ_{PL} – La détermination expérimentale de cette grandeur est décrite dans les **Annexes** de ce manuscrit). Il représente la proportion de photons émis par une molécule excitée par rapport au nombre de photons absorbés pour l'exciter. Les deux mécanismes de photoluminescences ont lieu, pour chaque grandeur de multiplicité de *spin*, depuis les niveaux d'énergie les plus bas, c'est la règle de Kasha²⁰. Celle-ci stipule que tous les phénomènes photophysiques ou photochimiques de désactivations de l'état excité prennent place depuis ces niveaux. Il en va donc de même si le photocatalyseur excité (PC*) est mis en présence d'un autre réactif, c'est le cas de la désactivation intermoléculaire.

1.2.3. Troisième étape : considérer les désactivations intermoléculaires

Un réactif, lors de l'interaction avec le PC*, pourra inhiber sa luminescence en favorisant des voies de désactivations intermoléculaires²¹. C'est ce qu'on appelle un inhibiteur. L'interaction peut être un transfert de proton^{22, 23, 24, 25}, une formation d'un

²⁰ M. Kasha, Characterization of Electronic Transitions in Complex Molecules, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 14-19

²¹ J. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, **1983**

²² L. Arnaut, S. Formosinho, Excited-state proton transfer reactions I: Fundamentals and intermolecular reactions, *J. Photoch. Photobio. A* **1993**, 1-20

²³ S. Formosinho, L. Arnaut, Excited-state proton transfer reactions II: Intramolecular reactions, *J. Photoch. Photobio. A* **1993**, 21-48

²⁴ T. Förster, Die pH-Abhängigkeit der Fluoreszenz von Naphthalinderivaten, *Z. Elektrochem. Angew. P.* **1950**, 531-535

²⁵ D. Borgis, J. Hynes, A dynamical theory of nonadiabatic proton and hydrogen atom transfer reaction rates in solution, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 19-26

exciplexe/excimère (complexe/dimère à l'état excité)^{26, 27}, un transfert d'électron ou un transfert d'énergie. Les deux derniers²⁸, étant impliqués dans la conversion d'énergie solaire et la photothérapie, sont décrits dans la suite de ce manuscrit. Des combinaisons de transferts d'électron et proton sont également possibles (*proton-coupled electron transfer – PCET*)^{29, 30, 31, 32}.

Les transferts d'énergie

Les transferts d'énergie (*EnT*) sont classés en deux catégories principales : les radiatifs et les non-radiatifs.

Les *EnT* radiatifs sont observables dans les cas où le spectre d'émission du donneur recouvre celui d'absorption de l'accepteur. En effet, ce transfert peut être simplement décrit comme étant l'absorption d'un photon par une espèce (accepteur) ayant été émis par une autre espèce (donneur) préalablement excitée. Aucun contact entre les protagonistes n'est nécessaire comme c'est l'émission-absorption d'un photon qui permet le transfert d'énergie.

Les *EnT* non-radiatifs sont subdivisés en deux catégories en fonction du mécanisme impliqué : le Dexter et le Förster (**Figure 7**). Un *EnT*

²⁶ J. Birks, Excimers and Exciplexes, *Nature* **1967**, 1187-1190

²⁷ T. Förster, K. Kasper, Ein Konzentrationsumschlag der Fluoreszenz des Pyrens, *Z. Elektrochem.* **1955**, 976-980

²⁸ V. May, O. Kühn, *Charge and Energy Transfer Dynamics in Molecular Systems*, **2011**

²⁹ D. Miller, K. Tarantino, R. Knowles, Proton-Coupled Electron Transfer in Organic Synthesis: Fundamentals, Applications, and Opportunities, *Top. Curr. Chem. (Z)* **2016**

³⁰ R. Cukier, Mechanism for Proton-Coupled Electron-Transfer Reactions, *J. Phys. Chem.* **1994**, 2377-2381

³¹ R. Cukier, Proton-Coupled Electron Transfer Reactions: Evaluation of Rate Constants, *J. Phys. Chem.* **1996**, 15428-15443

³² S. Hammes-Schiffer, A. Stuchebrukhov, Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions, *Chem. Rev.* **2010**, 6939-6960

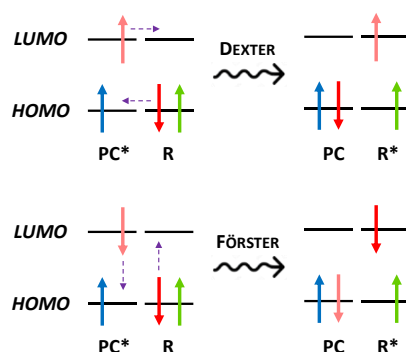


Figure 7 – Représentation des transferts d'énergie non-radiatifs sur un diagramme d'orbitales limites

selon un mécanisme de type Dexter peut être interprété comme un échange d'électrons. Par conséquent, ce type de transfert prend place sur des courtes distances (< 1 nm) et un bon recouvrement orbitalaire entre le PC* et l'accepteur (R) est nécessaire. Un *EnT* selon un mécanisme de type Förster implique une interaction dipôle-dipôle à travers l'espace. Ce transfert peut seulement arriver entre deux états singulets afin de respecter la règle de sélection de *spin* des transitions électroniques. Le mécanisme de type Dexter, lui, présente différents cas selon la multiplicité des espèces impliquées.

Les transferts d'électron

Les transferts d'électron (ET) photo-induits sont des processus communément rencontrés dans la nature, étant par exemple à la base de la photosynthèse. Ces ET permettent de convertir l'énergie lumineuse en une énergie électrique ou chimique. L'excitation du photocatalyseur améliore ses potentiels d'oxydoréduction (**Figure 8**). Ces potentiels exaltés à l'état excité peuvent être estimés en utilisant

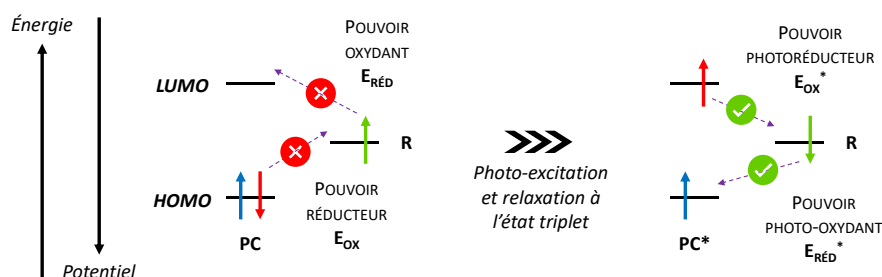


Figure 8 – Représentation des transferts d'électron photo-induits sur un diagramme d'orbitales limites

les **Équations 2 et 3**³³. Il en résulte une espèce qui est à la fois (i) un meilleur oxydant en se réduisant plus facilement (E_{red}^* plus élevé que E_{red}), on parlera d'un photo-oxydant, et (ii), à la fois un meilleur réducteur en s'oxydant plus facilement (E_{ox}^* plus faible que E_{ox}), on parlera d'un photoréducteur. Pour connaître la spontanéité d'une réaction photo-induite, sa force motrice peut être estimée par l'équation classique reliant la différence d'énergie libre à la différence de potentiels (**Équation 4**).

$$E_{red}^* = E_{red} + E_{00} \quad \text{Équation 2}$$

$$E_{ox}^* = E_{ox} - E_{00} \quad \text{Équation 3}$$

$$-\Delta G = nF\Delta E \quad \text{Équation 4}$$

E_{00} est l'énergie d'excitation adiabatique et représente l'énergie emmagasinée dans l'état excité. Elle correspond à la transition électronique entre les niveaux vibrationnels fondamentaux de l'état excité et de l'état fondamental (**Figure 4 – page 10**). En pratique, cette valeur est estimée en utilisant la longueur d'onde du pic d'intensité

³³ D. Rehm, A. Weller, Kinetics of fluorescence quenching by electron and H-atom transfer, *Isr. J. Chem.* **1970**, 259-262

maximale en émission. Cela fournit un λ_{00} approximatif exploité dans l'Équation 5.

$$E_{00} = \frac{c.h}{\lambda_{00}.e} \quad \text{Équation 5}$$

Comme expliqué plus haut, lors d'une désactivation intermoléculaire, la luminescence est inhibée. Il est donc possible de prouver qu'un photocatalyseur excité interagit avec un inhibiteur simplement en observant l'évolution de la luminescence du photocatalyseur en présence de l'inhibiteur. Les modèles de ces expériences de désactivation sont décrits par la suite et permettent notamment d'évaluer la cinétique des processus. En effet, l'inhibition de la luminescence peut être dynamique, statique ou présenter les deux composantes.

1.2.4. Quatrième étape : étudier les désactivations intermoléculaires

La désactivation dynamique

Lors d'une désactivation dynamique (cas le plus rencontré), le photocatalyseur excité et l'inhibiteur (*Q* pour *quencher*) doivent diffuser et se rencontrer. C'est cette étape de diffusion qui rend le processus dynamique. Un modèle pratique a été développé par Otto Stern et Max Volmer en 1919 pour étudier ce cas³⁴. Expérimentalement, leur approche repose sur le suivi de l'extinction de la photoluminescence par des techniques spectroscopiques stationnaire ou transitoire. Dans ces expériences, la concentration en photocatalyseur est maintenue constante tandis que celle de

³⁴ O. Stern, M. Volmer, Über die Abklingzeit der Fluoreszenz, *Physik. Zeitschr.* **1919**, 183-188

l'inhibiteur augmente. Des spectres d'émission sont relevés à chaque concentration en inhibiteur, ainsi qu'une mesure cinétique de l'émission à son maximum initial d'intensité. La première mesure permet d'obtenir l'intensité de la photoluminescence, PLI , l'aire sous la courbe (**Figure 9A**) et la seconde, une valeur moyenne du temps de vie à l'état excité du photocatalyseur, τ (**Figure 9B**). Des graphiques de PLI_0/PLI et de τ_0/τ en fonction de la concentration en inhibiteur produisent idéalement des relations linéaires (**Figure 9C**). Le coefficient angulaire de ces droites donne la constante de Stern-Volmer, K_{SV} (M^{-1}), qui peut être divisée par le temps de vie de l'état excité en l'absence d'inhibiteur, τ_0 , pour obtenir la constante cinétique de désactivation k_q ($M^{-1}.s^{-1}$). Cette relation est reprise dans l'Équation 6.

$$\frac{PLI_0}{PLI} = \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + K_{SV}[Q] = 1 + k_q\tau_0[Q] \quad \text{Équation 6}$$

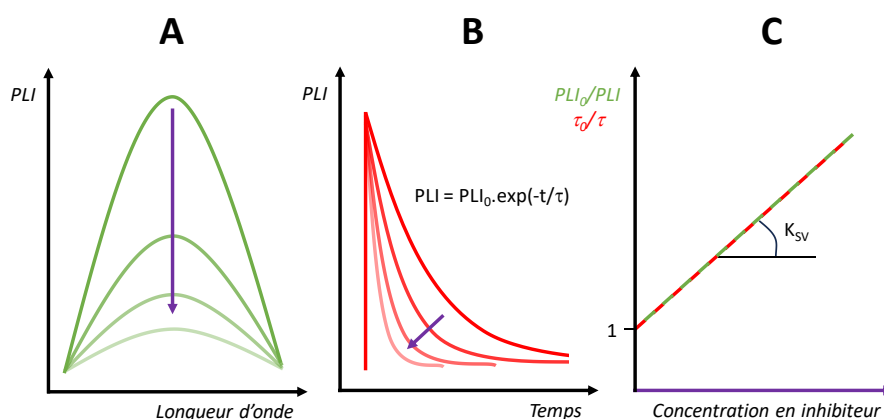


Figure 9 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation dynamique avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données

D'un point de vue chimique, k_q comprend deux processus³⁵ : (i) l'équilibre dynamique requis pour former le complexe de rencontre entre PC* et Q et (ii), la réaction entre ces espèces dans le complexe de rencontre. Le premier phénomène est caractérisé par la constante de vitesse de diffusion k_d . Tandis que le second est décrit par la constante de vitesse de réaction k_R (**Figure 10**).

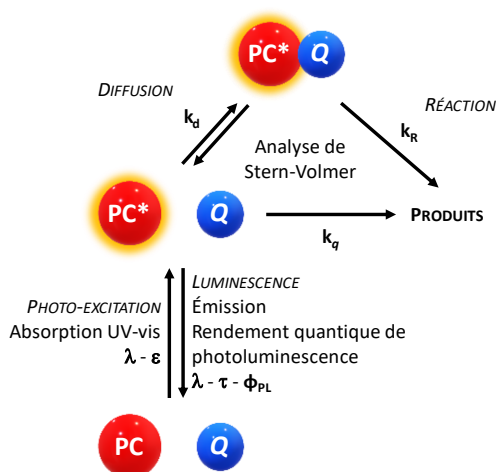


Figure 10 – Schéma réactionnel d'une désactivation dynamique avec les grandeurs et techniques expérimentales associées à chaque étape

La constante de diffusion de formation d'un complexe de rencontre est donnée par une relation adaptée de celles de Smoluchowski³⁶ et Stokes-Einstein³⁷ (**Équation 7**).

³⁵ B. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2001**

³⁶ M. von Smoluchowski, Study of a Mathematical Theory of the Coagulation Kinetics of Colloidal Solutions, *Z. Phys. Chem.* **1917**, 129-135

³⁷ A. Einstein, Über die von der Molekularkinetischen Theorie der Wärme Geforderte Bewegung von in Ruhenden Flüssigkeiten Suspensierten Teilchen, *Ann. Phys.* **1905**, 549-560

$$k_d = \frac{2000.RT.(r_{PC}+r_Q)^2}{3.\eta.r_{PC}.r_Q} \quad \text{Équation 7}$$

Dans les solvants non-visqueux, cette constante est habituellement comprise entre 10^9 et $10^{10} \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$. Dans certains cas, le processus de désactivation est limité par la diffusion ($k_R > k_d$) et par conséquent $k_q = k_d$. Des valeurs expérimentales de k_q plus élevées peuvent être dues à une interaction entre le PC et le Q qui favorise la formation du complexe de rencontre. Des valeurs plus basses reflètent le cas où la diffusion ne contrôle pas la désactivation dynamique ($k_R < k_d$) et donc $k_q = k_R$.

Le modèle de Stern-Volmer assume que k_d est constant dans le temps. Cependant, ce n'est pas le cas dans les solvants visqueux. Une correction pour tenir compte des effets transitoires a été amenée par le modèle de Smoluchowski décrit partiellement précédemment. De plus, les modèles précédents assument que la réaction impliquée entre les espèces a 100 % de probabilité de se passer. Le modèle de Collins-Kimbal³⁸ a introduit un facteur d'efficacité pour corriger cela. Enfin, un dernier modèle, celui de Wilemski-Fixman³⁹, permet de tenir compte d'une désactivation à distance, sans contact direct avec l'inhibiteur. D'un point de vue mathématique, ils ont introduit une exponentielle décroissante dépendante de la distance entre les espèces.

³⁸ F. Collins, G. Kimball, Diffusion-Controlled Reaction Rates, *J. Colloid. Sci.* **1949**, 425-437

³⁹ G. Wilemski, M. Fixman, General Theory of Diffusion-Controlled Reactions, *J. Chem. Phys.* **1973**, 4009-4019

La désactivation statique

Dans de rares cas, l'inhibition de la photoluminescence peut être complètement indépendante du processus de diffusion, c'est le mécanisme statique⁴⁰. Une analyse de Stern-Volmer fournira une pente positive en intensité de photoluminescence mais une pente nulle en temps de vie (**Figure 11**).

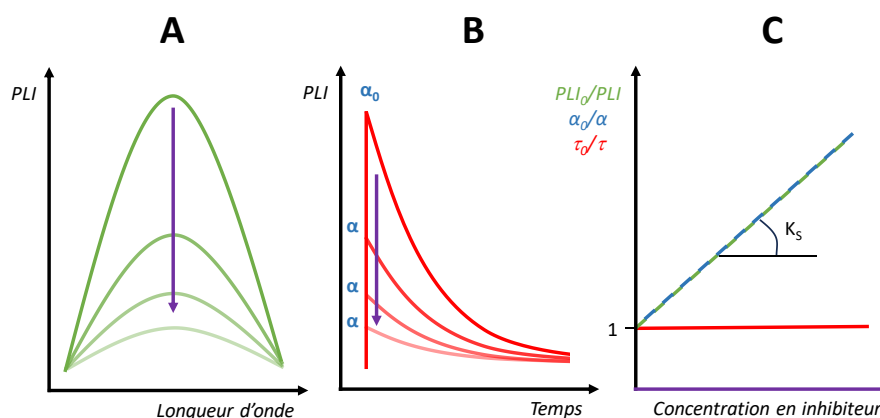


Figure 11 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation statique avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données

Si la formation d'un complexe stœchiométrique 1:1 est considérée entre le photocatalyseur à l'état fondamental et l'inhibiteur (**Figure 12A**), la luminescence observée peut seulement provenir des photocatalyseurs libres. Dans ce cas, le temps de vie de la population libre n'est pas affecté mais bien l'amplitude du signal α . La pente obtenue fournit la constante de désactivation statique K_S (**Équation 8**),

⁴⁰ D. Genovese, Static Quenching upon Adduct Formation: a Treatment without Shortcuts and Approximations, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 8414-8427

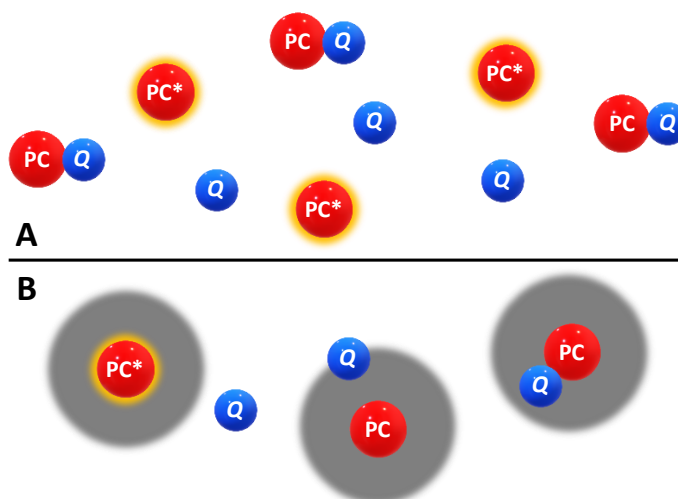


Figure 12 – Représentation schématique d'une désactivation statique selon (A) la formation d'un complexe de rencontre PC-Q à l'état fondamental et (B) la sphère d'inhibition de Perrin

qui n'est autre que la constante d'équilibre entre les espèces libres et le complexe formé à l'état fondamental.

$$\frac{PLI_0}{PLI} = \frac{\alpha_0}{\alpha} = 1 + K_S[Q] \quad \text{Équation 8}$$

L'apparition de l'adduit à l'état fondamental peut mener à des variations dans le spectre d'absorption du PC. Il est dès lors judicieux, lors d'une expérience de Stern-Volmer, d'enregistrer des spectres UV-visible à chaque étape du « titrage » pour identifier un éventuel point isosbestique (là où les photocatalyseurs libre et associé absorbent de manière équivalente) et exciter l'échantillon à cette longueur d'onde pour éviter d'impacter l'amplitude de la luminescence.

Enfin, il est à noter que le modèle de Perrin apporte une description plus fidèle à ce type de désactivation en introduisant une notion d'inhibition à distance comme le modèle de Wilemski-Fixman, c'est le modèle des sphères effectives de désactivation. D'après Perrin, on

considère que la désactivation de la luminescence est complète lorsque l'inhibiteur se trouve à l'intérieur d'une sphère entourant l'espèce excitée, appelée sphère de *quenching* efficace (de volume V_q) (**Équation 9 - Figure 12B**). En cas de faibles concentrations en inhibiteur, la dépendance exponentielle peut être simplifiée en se limitant aux deux premiers termes de la série de Taylor-Maclaurin. Cela conduit à la relation linéaire établie précédemment.

$$\frac{PLI_0}{PLI} = \frac{\alpha_0}{\alpha} = \exp(V_q N_A [Q]) \approx 1 + V_q N_A [Q] \quad \text{Équation 9}$$

La désactivation mixte

Dans de nombreux cas, une combinaison des deux mécanismes (dynamique et statique) est observée. Cette situation peut être correctement modélisée en multipliant les **Équations 6 et 8 (pages 20 et 24)** pour aboutir à l'**Équation 10** où K_D est la constante dynamique de Stern-Volmer. Une courbe ascendante est obtenue en intensité de photoluminescence mais des relations linéaires sont obtenues pour les mesures cinétiques, permettant d'en extraire les coefficients angulaires et donc les constantes associées (**Figure 13**).

$$\frac{PLI_0}{PLI} = \frac{\alpha_0}{\alpha} \times \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + (K_D + K_S)[Q] + K_D K_S [Q]^2 \quad \text{Équation 10}$$

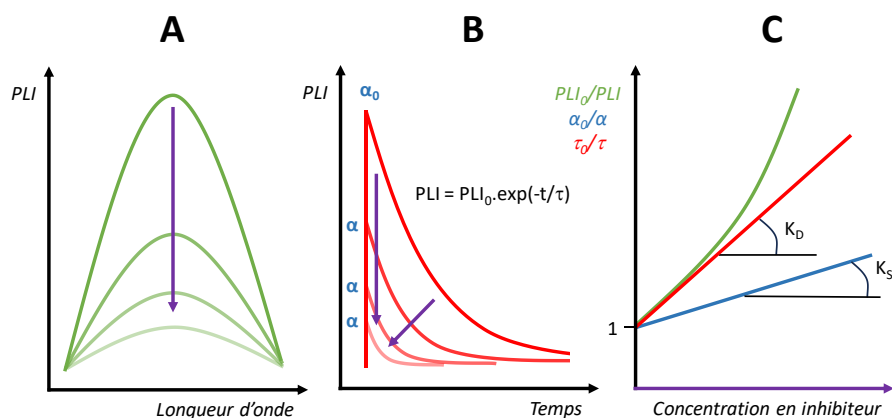


Figure 13 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation mixte avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données

1.2.5. Dernière étape : prouver le transfert d'électron

Bien qu'hautelement informatifs, les modèles cinétiques décrits précédemment ne fournissent pas de preuves directes sur la nature exacte du processus photochimique qui se produit lors de la rencontre entre l'inhibiteur et l'espèce lumineuse. Autrement dit, la constante cinétique réactionnelle k_R n'a pas été attribuée à un processus particulier : *EnT*, *ET*, transferts de protons... Différentes techniques peuvent être appliquées pour identifier les mécanismes en jeu. Pour le transfert d'électron, la théorie de Marcus^{41, 42} et la spectroscopie d'absorption transitoire sont idéales. Cette spectroscopie permet en effet l'observation d'espèces transitoires en solution comme un

⁴¹ E. Piechota, Introduction to Electron Transfer: Theoretical Foundations and Pedagogical Examples, *J. Chem. Educ.* **2019**, 2450-2466

⁴² R. Marcus, On the Theory of Oxidation-Reduction Reactions Involving Electron Transfer I, *J. Chem. Phys.* **1956**, 966-978

photocatalyseur oxydé/réduit ($PC^{+/-}$) ou un inhibiteur oxydé/réduit ($Q^{+/-}$).

La théorie de Marcus comme indice

Cette théorie, qui valut un Prix Nobel à son concepteur en 1992, permet de lier les grandeurs de la thermodynamique à celles de la cinétique pour une réaction de transfert d'électron. Autrement dit, Marcus développa un ensemble d'expressions mathématiques dont une articulant la force motrice d'une réaction, $-\Delta G^\circ$, et son énergie d'activation, E_a (**Équation 11**). Cette relation, rare et explicite, met en évidence l'importance de l'énergie de réorganisation atomique nécessaire lors d'un transfert d'électron, λ . Cette dernière est définie comme le coût énergétique associé à la réorganisation des réactifs en l'absence de transfert électronique (**Figure 14A**). Elle vaut environ 1 eV dans la plupart des réactions. Lorsque cette énergie est supérieure à la force motrice (**Figure 14B**), l'augmentation de cette dernière favorise la cinétique et donc diminue l'énergie d'activation, c'est le régime normal. Ensuite, lorsqu'elles s'égalent (**Figure 14C**), plus aucune barrière cinétique n'existe et un maximum cinétique, limité par la diffusion dans le milieu, est atteint. Enfin, de manière contre-intuitive, quand la force motrice devient plus importante que l'énergie de réorganisation (**Figure 14D**), l'énergie d'activation augmente, se traduisant par une diminution de la vitesse de la réaction, c'est le régime inverse.

$$E_a = \frac{(\Delta G^\circ + \lambda)^2}{4\lambda} \quad \text{Équation 11}$$

Sur base de la loi d'Arrhenius et de l'**Équation 11**, il est alors possible de proposer une nouvelle expression liant la cinétique, avec la constante cinétique du transfert d'électron k_{ET} , et la

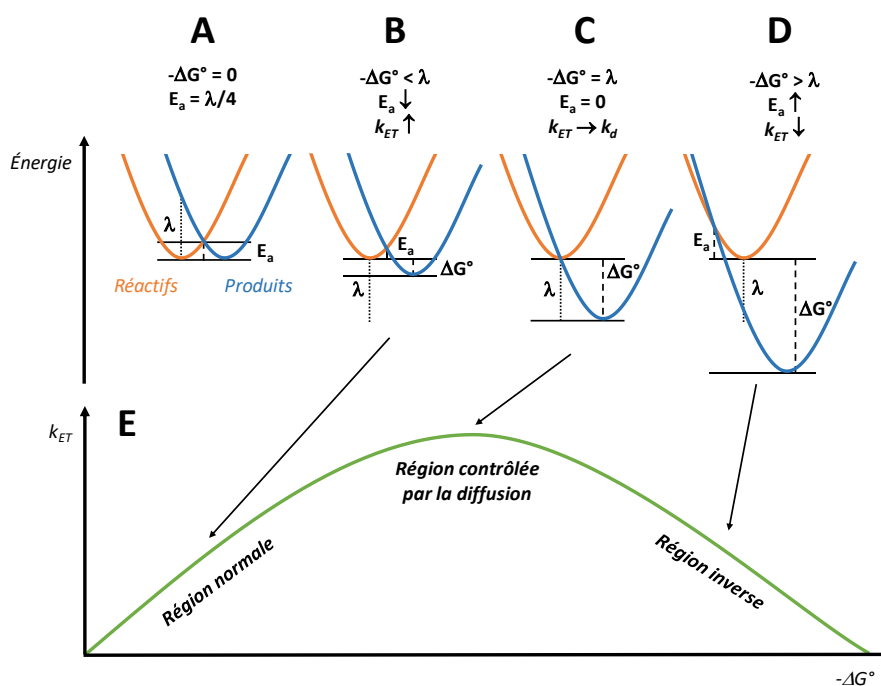


Figure 14 – Illustration de la théorie de Marcus : **(A)** réaction sans force motrice, **(B)** réaction en région normale, **(C)** réaction sans barrière d'activation limitée par la diffusion, **(D)** réaction en région inverse et **(E)** représentation des différents cas dans un diagramme de Rehm-Weller

thermodynamique, avec la force motrice (**Équation 12**). Dans celle-ci, Marcus fait apparaître le troisième paramètre (après ΔG et λ) influençant la cinétique : le couplage électronique entre le donneur et l'accepteur H_{DA} (l'ensemble du facteur pré-exponentiel a une valeur d'environ 10^{11} s^{-1}). Cette nouvelle relation mathématique, mise en graphique, met en évidence les régions normale et inverse de la théorie de Marcus, c'est le diagramme de Rehm-Weller (**Figure 14E**).

$$k_{ET} = \frac{2\pi \cdot H_{DA}}{\hbar \sqrt{4\pi\lambda k_b T}} \exp\left(-\frac{(\Delta G^\circ + \lambda)^2}{4\lambda k_b T}\right) \quad \text{Équation 12}$$

L'absorption transitoire comme preuve directe

La spectroscopie d'absorption transitoire est une technique pompe-sonde (*pump-probe* en anglais) où un échantillon est excité par un laser (la pompe) et une lampe analytique (la sonde) permet l'obtention d'un signal d'absorption⁴³. En mode spectral, un système de détection appelé caméra CCD (*Charge-Coupled Device*) relève plusieurs spectres d'absorption : avant et après l'excitation, aux temps choisis. Par la soustraction de ceux-ci, un spectre différence est obtenu. Ce spectre différence peut être complexe car plusieurs phénomènes influent sur celui-ci (**Figure 15**). Lors de l'excitation lumineuse, la molécule est amenée à un niveau excité d'énergie. Cette nouvelle espèce a ses propres caractéristiques d'absorption menant à un signal positif. Par cette excitation, l'état fondamental est dépeuplé et l'absorption correspondante diminue, conduisant à un signal négatif. Enfin, comme

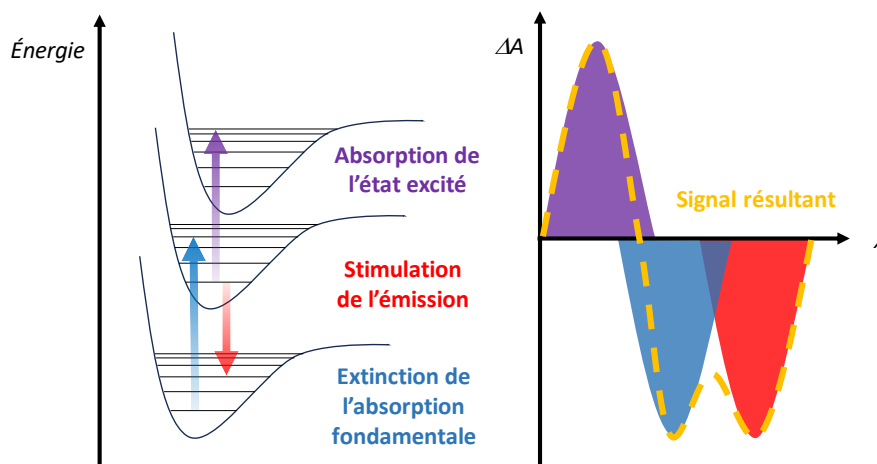


Figure 15 – Représentation simplifiée de l'obtention d'un spectre différence en spectroscopie d'absorption transitoire

⁴³ R. Berera, Ultrafast transient absorption spectroscopy: principles and application to photosynthetic systems, *Photosynth. Res.* **2009**, 105-118

l'état excité présente une surpopulation due au laser, on observe une émission stimulée depuis cet état donnant un signal négatif.

Une mesure cinétique des signaux est rendue possible par un autre détecteur : le tube photomultiplicateur (*PMT*). Dans ce cas, une longueur d'onde est choisie et la différence en absorption est calculée en fonction du temps. Cela fournit des signaux comme ceux pour les analyses de Stern-Volmer en émission. On peut donc en déduire également un temps de vie de l'état excité.

Lorsqu'il y a bien des signaux positifs et négatifs en mode spectral, des points isosbestiques apparaissent à certaines longueurs d'onde et permettent de venir investiguer la cinétique d'autres espèces après excitation ($PC/Q^{+/-}$) à ces longueurs d'onde sans contribution de l'état excité. À cet effet, des mesures similaires sont relevées mais en présence d'une molécule susceptible de donner ou accepter un électron lorsque le photocatalyseur se retrouve à l'état excité. C'est le cas du $Ru(bpz)_3^{2+}$ (**Figure 5 – page 11**) dont son état excité 3MLCT peut être désactivé par l'oxydation d'un iode. Sur la **Figure 16**, on peut apercevoir le spectre différence du complexe seul mais aussi en présence d'iode. Le complexe monoréduit et le radical de diiode $I_2^{\bullet-}$ (présent à la suite de la réaction entre le radical iode $I^{\bullet}$ formé et un iode I^- rencontré en solution) sont alors visibles. Le $PC^{\bullet-}$ montre une signature spectroscopique vers 525 nm tandis que la molécule $I_2^{\bullet-}$ apparaît vers 385 et 750 nm (ces spectres d'absorption peuvent être confirmés par spectro-électrochimie⁴⁴ ou photolyse s'ils ne sont pas disponibles dans la littérature). Le point isosbestique de l'état excité

⁴⁴ W. Kaim, J. Fiedler, Spectroelectrochemistry: the best of two worlds, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 3373-3382

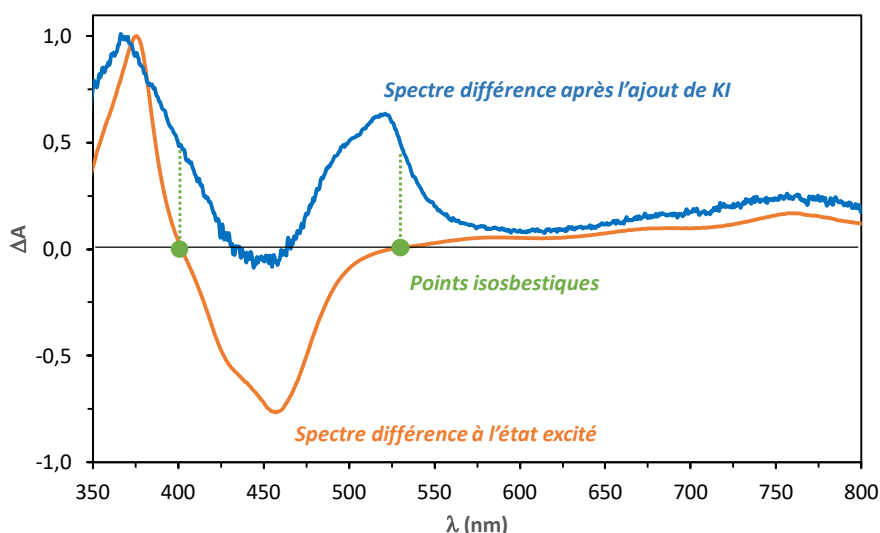


Figure 16 – Mesures en spectroscopie d'absorption transitoire du $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ dans l'eau (50 ns après le pulse à 450 nm)

vers 400 nm sera donc choisi pour investiguer l'apparition du diiodure à 385 nm et celui à 525 nm pour celle du photocatalyseur monoréduit.

Il est alors possible, par actinométrie (mesure quantitative et comparative des rayonnements), de calculer le rendement ϕ de photoproduction en $\text{PC}^{\bullet-}$ en combinant des mesures d'absorption stationnaire et transitoire (**Équation 13**). L'absorbance de la référence à la longueur d'onde d'excitation ainsi que celle du système photocatalytique sont mesurées en absorption UV-visible. Ensuite, les différences d'absorbance de la référence à l'état excité et du $\text{PC}^{\bullet-}$ sont relevées en absorption transitoire. Finalement, les $\Delta\epsilon$ impliqués sont calculés par photolyse ou spectro-électrochimie.

$$\phi_{\text{PC}^{\bullet-}} = \frac{\Delta A_{\text{PC}^{\bullet-}} \cdot \Delta \epsilon_{\text{réf}^*} \cdot (1 - 10^{-A_{\text{réf}}(\lambda_{\text{exc}})})}{\Delta A_{\text{réf}^*} \cdot \Delta \epsilon_{\text{PC}^{\bullet-}} \cdot (1 - 10^{-A_{\text{PC}}(\lambda_{\text{exc}})})} \quad \text{Équation 13}$$

Ce rendement peut être calculé pour toute concentration en donneur d'électron et donc pour tout pourcentage de désactivation de la photoluminescence $\%PL_q$. En divisant le rendement par ce pourcentage (obtenu par spectroscopie d'émission), on obtient le rendement en *cage-escape* ϕ_{CE} (Équation 14). Ce nouveau rendement correspond au rendement réel des photoproduits libérés de leur cage de solvant (*cage-escape*) (Figure 17). Cette grandeur est d'importance capitale comme elle représente la quantité de molécules effectivement disponibles pour poursuivre le schéma réactionnel. Il est aisément compréhensible que le type de solvant utilisé influence donc le rendement de *cage-escape*⁴⁵. Il est à noter que, pour obtenir une valeur de ϕ_{CE} plus représentative de la réalité, il est conseillé de procéder à une expérience pratiquement semblable à une analyse de

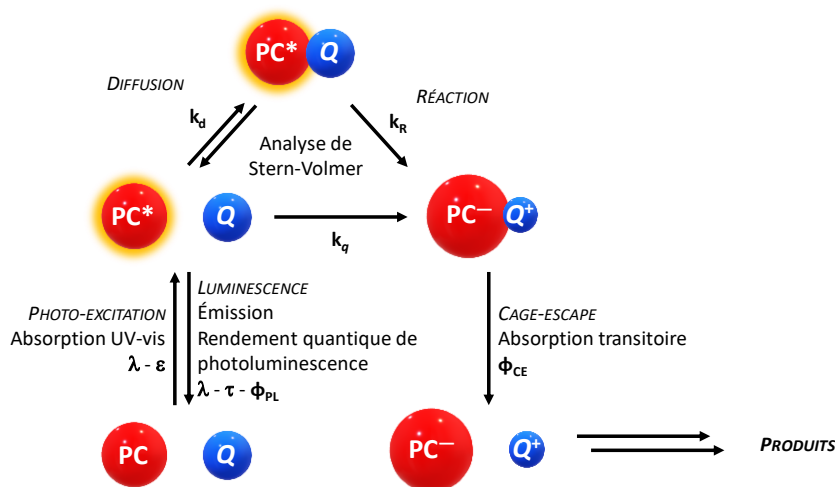


Figure 17 – Représentation schématique du cage-escape reprise dans un processus global de photo-oxydation avec les grandeurs et techniques expérimentales associées à chaque étape

⁴⁵ M.J. Goodwin, J.C. Dickenson, A. Ripak, A.M. Deetz, J.S. McCarthy, G.J. Meyer, L. Troian-Gautier, Factors that Impact Photochemical Cage Escape Yields, *Chem. Rev.* **2024**

Stern-Volmer⁴⁶. L'obtention d'un graphique du rendement de formation en photoproduits en fonction de la luminescence *quenchée* fournit une relation linéaire dont le coefficient angulaire équivaut au rendement de *cage-escape*.

$$\phi_{CE} = \frac{\phi_{PC^*}}{\%PL_q}$$

Équation 14

1.3. Conversion de l'énergie solaire

1.3.1. Faire face au problème de la demande mondiale en énergie

La population mondiale est en continuelle augmentation et a récemment dépassé les 8 milliards d'habitants. Cette croissance constante requiert de plus en plus de quantités d'énergie. Parmi toutes les sources d'énergie disponibles sur Terre, les plus exploitées sont les sources d'énergie fossiles⁴⁷. Outre l'épuisement inéluctable de ces ressources, leurs exploitations excessives ont mené à des conséquences désastreuses, comme nous pouvons le constater chaque année entre les inondations dévastatrices et les feux de forêts persistants. Selon le rapport spécial de 2018 du Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat (GIEC)⁴⁸, si d'ici 2030, les émissions globales de GES ne diminuent pas d'environ 45 % comparé à 2010, la température moyenne de la planète augmentera de plus de 1,5°C. D'après son dernier rapport de 2017-2023⁴⁹, les efforts actuels ne permettront pas d'atteindre cet objectif... Cela aura

⁴⁶ A. Ripak, S. De Kreijger, B. Elias, L. Troian-Gautier, A protocol for determining cage-escape yields using nanosecond transient absorption spectroscopy, *STAR Protoc.* **2023**, 102312-102325

⁴⁷ Energy Institute of BP, *Statistical Review of World Energy*, **2023**

⁴⁸ GIEC, *Rapport spécial sur la hausse de 1,5°C*, **2018**

⁴⁹ GIEC, *Rapport de synthèse*, **2023**

un impact négatif significatif sur les secteurs de la santé, de l'agriculture, de l'approvisionnement en eau...

Le besoin de développer de nouvelles technologies utilisant des sources d'énergie propres et renouvelables est donc primordial. Alors que des sources renouvelables d'électricité comme la géothermie ou l'hydro-électrique sont aussi fiables que les sources fossiles ou nucléaires, certaines sont plus imprévisibles et ne peuvent fournir de l'énergie sur demande car elles sont intermittentes. L'énergie solaire en est un exemple. Actuellement, cette source représente 5 % de l'électricité produite dans le monde selon l'Agence Internationale de l'Énergie (AIE)⁵⁰. L'AIE prévoit que cette proportion pourrait presque quadrupler d'ici 2040. Si tel est le cas, le stockage à bas coût de l'énergie solaire deviendra un enjeu majeur pour maintenir une stabilité du réseau électrique. En effet, le pic de production ne correspond pas aux pics de consommation (**Figure 18**).

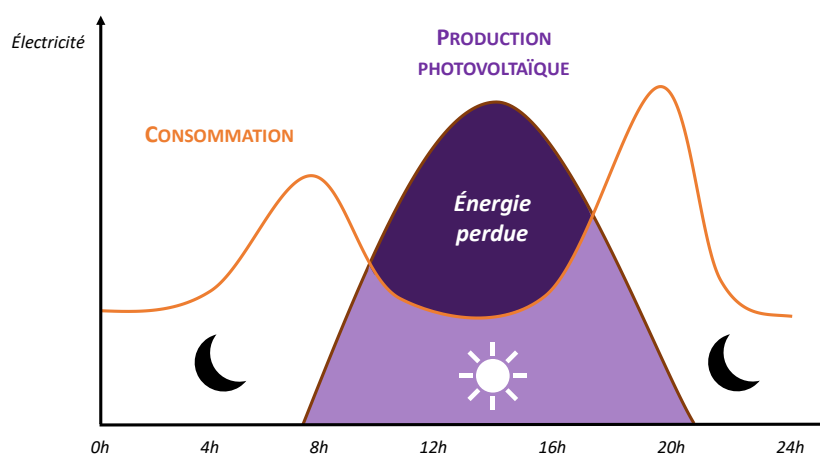


Figure 18 – Représentation simplifiée du pic de production d'énergie solaire et des pics de consommation en énergie de notre société

⁵⁰ Agence Internationale de l'Énergie, *Electricity Information*, 2023

De manière intéressante, une liaison chimique représente un volume très restreint dans lequel de l'énergie peut être « stockée », et ce, sur le long terme⁵¹. L'exemple le plus commun est l'essence qui possède une très haute densité énergétique (≈ 35 MJ/L). Dans le mix énergétique du futur, l'utilisation de sources carbonées est vouée à disparaître. Une alternative est l'hydrogène moléculaire qui, avec sa densité de 9,17 MJ/L à 700 bars, est une cible prometteuse pour le stockage d'énergie à grande échelle et à long terme. De plus, les technologies permettant l'exploitation de l'hydrogène pour en extraire de l'énergie, comme les piles à combustibles (PAC), sont déjà disponibles et utilisées couramment. Les recherches actuelles résident surtout dans le processus de production et de stockage de l'hydrogène^{52, 53}.

1.3.2. L'arc-en-ciel de la production d'hydrogène

L'hydrogène étant depuis longtemps indispensable au fonctionnement de l'industrie, une pléthore de méthodes de production a été inventée (**Figure 19**). Chaque méthode s'est vu attribuer une couleur pour aboutir à un arc-en-ciel⁵⁴. Le choix des processus industriels les plus respectueux de l'environnement reposent sur trois axes : (i) l'exploitation de ressources en atomes désirés non-fossiles, (ii) l'utilisation d'EnR et (iii), la production de substances non-toxiques et utiles. Pour la production de l'hydrogène

⁵¹ A. Jackson, *Environmental Science: The Natural Environment and Human Impact*, **2000**

⁵² Agence Internationale de l'Énergie, *Global Hydrogen Review*, **2023**

⁵³ H. Oh, N. Tumanov, V. Ban, X. Li, B. Richter, M. Hudson, C. Brown, G. Iles, D. Wallacher, S. Jorgensen, L. Daemen, R. Balderas-Xicohténcatl, Y. Cheng, A. Ramirez-Cuesta, M. Heere, S. Posada-Pérez, G. Hautier, M. Hirscher, T. Jensen, Y. Filinchuk, *Nat. Chem.* **2024**, 809-816

⁵⁴ E. Hand, Hidden Hydrogen: Does Earth hold vast stores of a renewable, carbon-free fuel?, *Nature* **2023**, 630-636

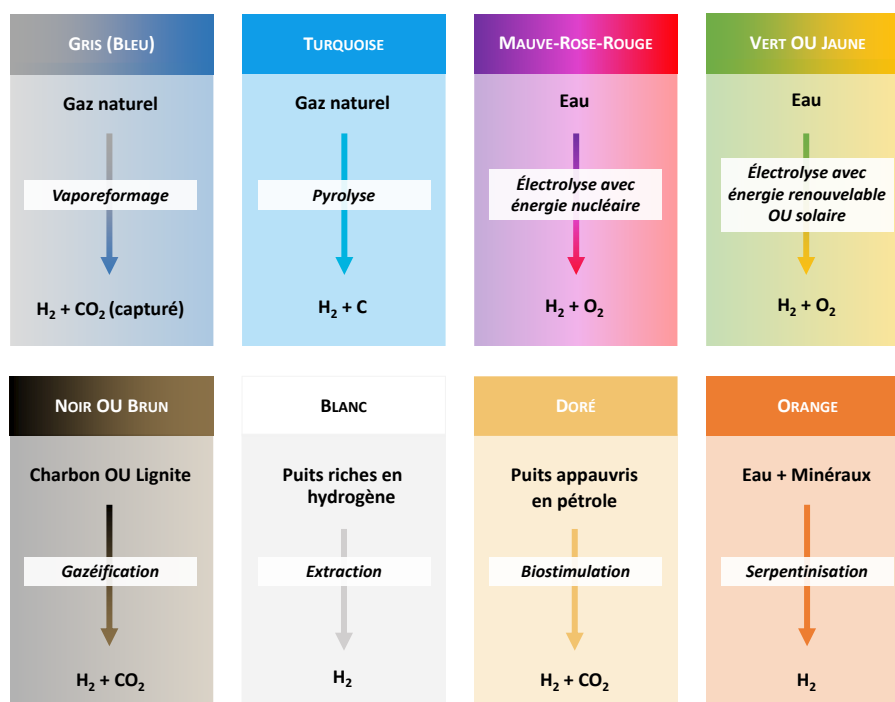


Figure 19 – Arc-en-ciel des méthodes de production de l'hydrogène

moléculaire, le premier critère mène au choix de l'eau comme source d'atomes d'hydrogène. Évidemment, des enjeux sociétaux majeurs de l'exploitation de l'eau sont à prendre en compte mais ne seront pas abordés dans ce manuscrit. Les deux autres critères impliquent le choix de l'électrolyse de l'eau avec de l'électricité provenant d'EnR. Les hydrogènes vert et jaune sont donc les meilleurs candidats.

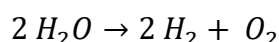
Cependant, ces voies de synthèse impliquent plusieurs étapes menant à un rendement faible. Pour l'hydrogène jaune, de la captation d'un photon à la formation d'un demi équivalent de H_2 , en passant par des panneaux photovoltaïques et un électrolyseur, un rendement de seulement 10 % est obtenu. De plus, la fabrication de ces technologies est également énergivore et polluante. Afin de pallier ce souci, il est

possible de directement passer du photon à l'hydrogène, sans électricité, c'est la photoproduction d'hydrogène⁵⁵.

1.3.3. La photoproduction d'hydrogène

La photolyse de l'eau

Dans certains processus, tels que la photosynthèse, la lumière est utilisée pour extraire des électrons de l'eau, provoquant ainsi son oxydation et la production d'oxygène. La plupart des organismes utilisent ensuite ces électrons pour réduire le dioxyde de carbone en sucres, protéines, lipides... Cependant, certains micro-organismes, tels que des cyanobactéries et des micro-algues, peuvent, dans des conditions très strictes, effectuer une photosynthèse de l'hydrogène par réduction de protons⁵⁶. La compréhension et l'imitation de ces processus biologiques constituent les bases du domaine de recherche connu sous le nom de photosynthèse artificielle⁵⁷. Le processus de photolyse de l'eau en hydrogène et oxygène en est un exemple (**Équation 15 - Figure 20**).



Équation 15

La photolyse de l'eau en phase homogène est un système catalytique complexe. Un catalyseur oxyde deux molécules d'eau pour former une molécule d'oxygène et libérer quatre protons tout en extrayant quatre électrons. Ces électrons, au cours de transferts successifs, atteignent un autre catalyseur qui réduit les quatre protons

⁵⁵ C. Konstantinos, Photocatalytic Hydrogen Production: A Rift into the Future Energy Supply, *ChemCatChem* **2017**, 1523-1544

⁵⁶ W. Khetkorn, R. Rastogi, Microalgal Hydrogen Production: a Review, *Bioresour. Technol.* **2017**, 1194-1206

⁵⁷ B. Zhang, Artificial Photosynthesis: Opportunities and Challenges of Molecular Catalysts, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 2216-2264

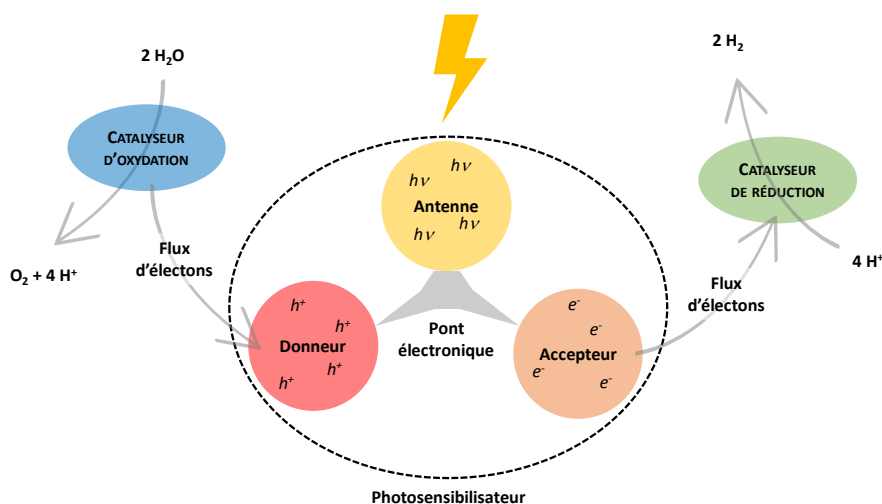


Figure 20 – Représentation schématique de la photolyse de l'eau en phase homogène

pour produire deux molécules d'hydrogène. Il est important de noter que cette réaction de scission est endergonique et nécessite une activation par la lumière. À cet effet, quatre photons $h\nu$ sont absorbés successivement par une antenne, provoquant une séparation de charges (quatre trous h^+ sur un donneur et quatre électrons e^- sur un accepteur). Cet ensemble antenne-donneur-accepteur est relié par un pont électronique et porte le nom de photosensibilisateur (PS) car il rend le système rédox sensible aux photons.

Le premier exemple de photolyse artificielle de l'eau a été décrit en 1972 par Honda et Fujishima (**Figure 21**)⁵⁸. Cette étude repose sur (i) une anode photosensibilisée (photo-anode) constituée d'oxyde de titane pour l'oxydation de l'eau et (ii) une cathode en platine pour la réduction des protons. Néanmoins, l'écart énergétique trop important

⁵⁸ A. Fujishima, K. Honda, Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode, *Nature* **1972**, 37-38

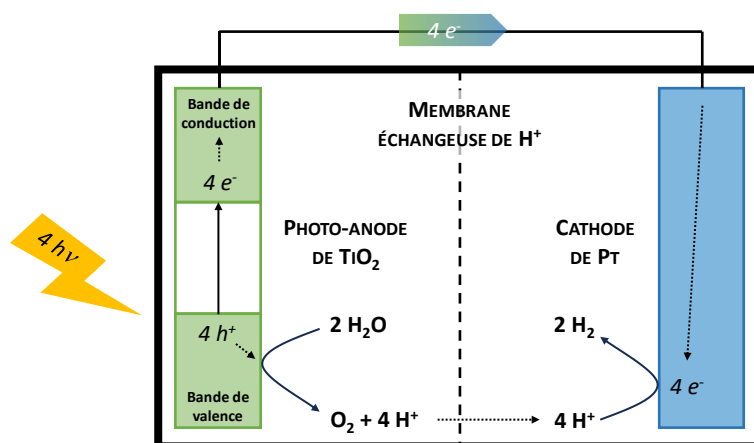


Figure 21 – Représentation schématique de la photolyse de l'eau d'Honda et Fujishima

entre les bandes de valence et de conduction nécessite l'utilisation de lumière ultraviolette de haute énergie (3,2 eV). L'usage de ce type de lumière est un inconvénient car il est peu abondant à la surface terrestre et il implique l'utilisation de verrerie en quartz. Un effort a donc été fait pour photosensibiliser les systèmes à d'autres longueurs d'onde.

La photosensibilisation

Parmi les différentes longueurs d'onde disponibles dans le spectre d'irradiance solaire à la surface terrestre (**Figure 22**), les lumières visible et infrarouge sont bien plus abondantes⁵⁹. En effet, le passage du spectre extraterrestre à travers l'atmosphère réduit drastiquement la quantité d'UV grâce à l'ozone stratosphérique. Le spectre visible est lui, légèrement réfléchi, diffusé, et absorbé par l'ozone. Enfin, une large partie des IR sont absorbés par l'oxygène, l'eau et le dioxyde de

⁵⁹ J. Muaddi, M. Jamal, Solar spectrum at depth in water, *Renew. Energy* **1991**, 31-35

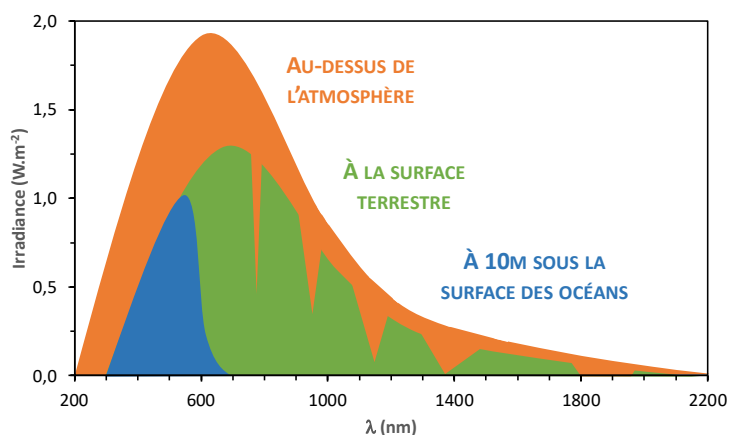


Figure 22 – Rayonnements solaires initial, terrestre et à 10 m de profondeur dans les océans

carbone. Ces derniers sont néanmoins les plus abondants à la surface terrestre. En revanche, ils ne sont tout de même pas une cible de choix pour la photosensibilisation. Il y a deux raisons à ce constat : (i) les IR ne pénètrent pas profondément l'eau, limitant les applications de photolyse de l'eau, et (ii), les photons correspondants sont de tellement basse énergie (selon la loi de Planck-Einstein) qu'il est nécessaire de développer des photocatalyseurs capables d'absorber plusieurs photons, c'est l'absorption multiphotonique^{60, 61, 62}. La lumière visible est donc bien le meilleur candidat pour la photoproduction artificielle d'hydrogène.

Le photolyseur de Fujishima et Honda doit donc être photosensibilisé à la lumière visible via des molécules absorbant les

⁶⁰ M. Göppert-Mayer, Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen, *Ann. Phys.* **1931**, 273-295

⁶¹ W. Kaiser, C. Garrett, Two-Photon Excitation in $\text{CaF}_2:\text{Eu}^{2+}$, *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 229-231

⁶² M. Pawlicki, H. Collins, R. Denning, H. Anderson, Two-Photon Absorption and the Design of Two-Photon Dyes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 3244-3266

photons correspondants. Il faut attendre 1991 et le génie réuni de Grätzel et O'Regan pour découvrir les cellules solaires à pigments photosensibles (*Dye-Sensitized Solar Cell* ou *DSSC*) (Figure 23)⁶³. Ces systèmes sont semblables à la cellule photo-électrochimique précédente mais ne permettent pas la synthèse de produits. En effet, les *DSSC* produisent un photocourant grâce à un photosensibilisateur ancré sur la photo-anode et à un médiateur rédox permettant les transferts de charges nécessaires pour boucler le circuit.

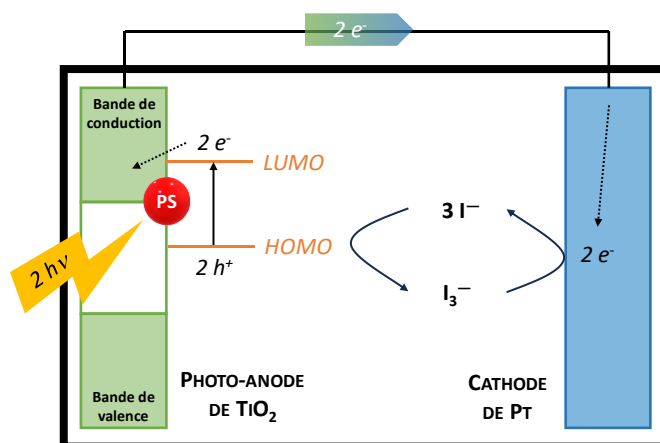


Figure 23 – Représentation schématique des DSSC

Si le couple rédox iodure/triiodure est remplacé par deux réactions distinctes de réduction et d'oxydation (comme pour la photolyse de l'eau), il est alors possible de stocker l'énergie des photons au sein de liaisons chimiques plutôt qu'un courant. Un tel système est une cellule

⁶³ J. Gong, K. Sumathya, Q. Qiaob, Z. Zhou, Review on dye-sensitized solar cells (DSSCs): Advanced techniques and research trends, *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2017**, 234-246

solaire électrochimique à pigments photosensibles (*Dye-Sensitized Photo-Electrosynthesis Cell* ou *DSPEC*) (Figure 24)⁶⁴.

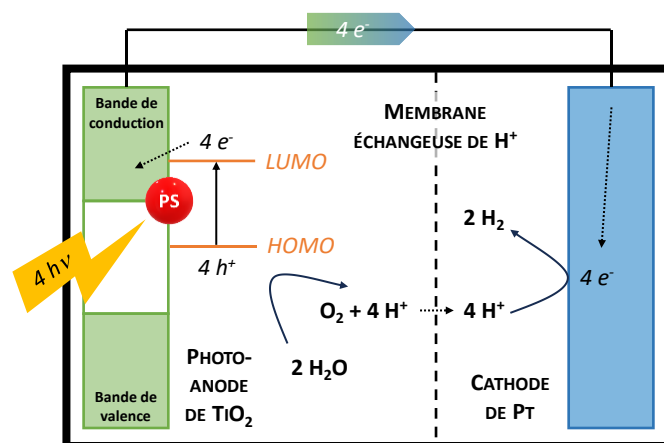


Figure 24 – Représentation schématique des DSPEC

Du premier exemple de photolyse de l'eau dans les années septante au développement des *DSPEC* en passant par les cellules de Grätzel, ce ne sont que des exemples en phase hétérogène. C'est un développement historique indispensable à la compréhension des problématiques liées au domaine de recherche de la photosynthèse artificielle. Néanmoins, il n'en est pas question dans cette thèse de doctorat. Les cellules électrochimiques prisent pour exemples font partie d'un champ d'investigations distinct de celui qui nous préoccupe ici en phase homogène.

Malgré ces avancées technologiques, la photolyse de l'eau reste limitée par une barrière cinétique : les processus de réduction et d'oxydation sont multi-électroniques. Par conséquent, l'efficacité du processus repose sur l'emploi de catalyseurs particuliers capables de

⁶⁴ S. Zhang, H. Ye, J. Hua, H. Tian, Recent advances in dye-sensitized Photoelectrochemical cells for water splitting, *EnergyChem* **2019**, 100015

stocker plusieurs électrons⁶⁵. Pour éviter la conception de composés capables de tels phénomènes, des réactions d'oxydation avec des donneurs sacrificiels d'électron peuvent être envisagées. La réaction de réduction des protons étant nécessaire à la production d'hydrogène, celle-ci est évidemment gardée intacte.

L'utilisation des donneurs sacrificiels d'électron

Actuellement, la photoproduction d'hydrogène en phase homogène à partir d'un acide (HA) se fait en présence de donneurs sacrificiels d'électron (DSE) grâce à un photosensibilisateur (PS) et un catalyseur réducteur de protons (Cat). La **Figure 20 (page 38)** de la photolyse de l'eau en phase homogène est adaptée pour aboutir à la **Figure 25A** décrivant le principe général de ces systèmes multi-composants^{66, 67}.

Le donneur sacrificiel est le plus souvent une molécule contenant un azote ou un oxygène, comme les amines et l'acide ascorbique⁶⁸. Ces composés sont présents en large excès et leur unique but est de régénérer le photosensibilisateur avant de se dégrader en produits secondaires. Dès lors, remplacer ces donneurs sacrificiels par des

⁶⁵ H. Ooka, K. Hashimoto, R. Nakamura, Design Strategy of Multi-electron Transfer Catalysts Based on a Bioinformatic Analysis of Oxygen Evolution and Reduction Enzymes, *Mol. Inform.* **2018**, 1700139

⁶⁶ A. Jacques, O. Schott, K. Robeyns, G.S. Hanan, B. Elias, Hydrogen Photoevolution from a Green-Absorbing Iridium(III)–Cobalt(III) Dyad, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 1779-1783

⁶⁷ C. Lentz, O. Schott, T. Auvray, G.S. Hanan, B. Elias, Photocatalytic Hydrogen Production Using a Red-Absorbing Ir(III)–Co(III) Dyad, *Inorg. Chem.* **2017**, 10875-10881

⁶⁸ Y. Pellegrin, F. Odobel, Sacrificial electron donor reagents for solar fuel production, *C. R. Chimie* **2017**, 283-295

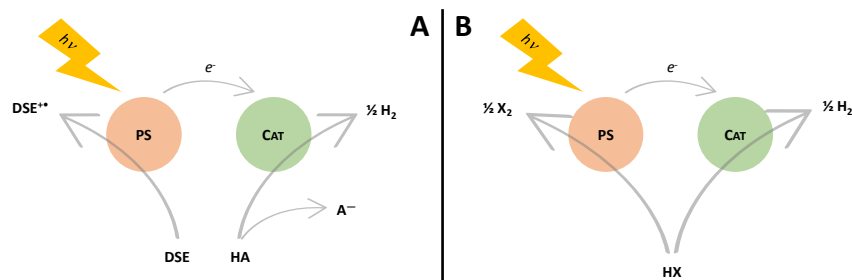


Figure 25 – Principe général des systèmes multi-composants en phase homogène pour la photoproduction d'hydrogène **(A)** grâce un donneur sacrificiel d'électron et **(B)** via une photolyse d'acide halohydrique

donneurs « utiles » serait judicieux pour que leur oxydation soit rentabilisée.

La photolyse d'acides halohydriques (HX où X = Cl⁻, Br⁻ ou I⁻) est une excellente cible dans ce domaine car c'est un processus impliquant seulement deux électrons (**Figure 25B – Équation 16**)⁶⁹. La réaction inverse libère une grande quantité d'énergie : 16200, 53300 et 95300 J/mol d'acide iodhydrique, bromhydrique et chlorhydrique respectivement. L'hydrogène et l'halogène peuvent donc être stockés et utilisés par la suite dans une PAC pour libérer de l'énergie électrique⁷⁰ ou utilisés comme réactifs pour des réactions à haute valeur ajoutée. Le processus global permet une économie d'atomes en supprimant le DSE et la base conjuguée de l'acide.



⁶⁹ Y.-J. Yuan, Z.-T. Yu, D.-Q. Chen, Z.-G. Zou, Metal-complex chromophores for solar hydrogen generation, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 603-631

⁷⁰ G. Soloveichik, Flow Batteries: Current Status and Trends, *Chem. Rev.* **2015**, 11533-11558

La photo-oxydation des halogénures

Bien que cinétiquement plus favorable, la réaction d'oxydation de l'halogénure est thermodynamiquement demandante (**Figure 26**)^{71, 72, 73, 74}. Les potentiels correspondants suivent les tendances périodiques. Parmi la série des halogénures, l'iodure a l'affinité électronique la plus faible et est donc le plus facilement oxydable en solution aqueuse. Ensuite, les potentiels des bromures et chlorures s'envolent car leur rapport charge/taille de plus en plus élevé structure un réseau de molécules d'eau autour d'eux.

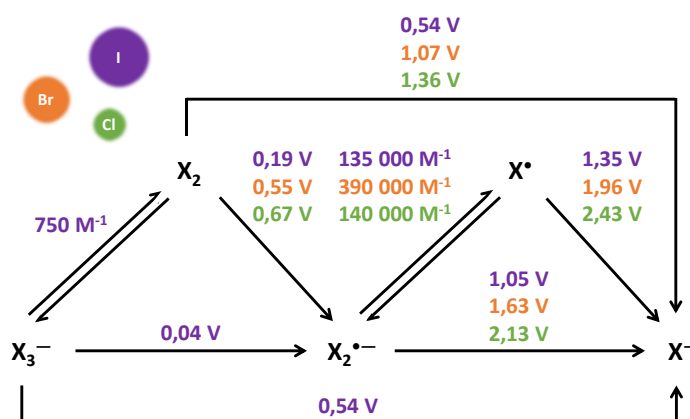


Figure 26 – Diagramme de type Latimer des potentiels de réduction (vs ENH) et des constantes d'équilibre des différentes espèces halogénées en phase aqueuse

⁷¹ L. Troian-Gautier, M. Turlington, S. Wehlin, A. Maurer, M. Brady, W. Swords, G. Meyer, Halide Photoredox Chemistry, *Chem. Rev.* **2019**, 4628-4683

⁷² P. Atkins, L. Jones, I. Laverman, *Principes de chimie*, **2017**

⁷³ G. Boschloo, A. Hagfeldt, Characteristics of the Iodide/Triiodide Redox Mediator in Dye-Sensitized Solar Cells, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 1819-1826

⁷⁴ D. Armstrong, R. Huie, W. Koppenol, S. Lyman, G. Merényia, P. Neta, B. Ruscic, D. Stanbury, S. Steenken, P. Wardman, Standard electrode potentials involving radicals in aqueous solution: inorganic radicals, *Pure Appl. Chem.* **2015**, 6961-7001

Le diagramme de Latimer montre également les équilibres possibles en milieu aqueux. Bien que les constantes d'équilibre soient en faveur de l'atome d'halogène, en milieu concentré en halogénures, du dihalogène, du dihalogénure et du trihalogénure peuvent être formés étant donné la cinétique très favorable des réactions impliquées (**Équations 17 et 18**).



Ce sont donc ces espèces qu'il faudra repérer spectroscopiquement pour prouver un transfert d'électron. Les maxima d'absorption des espèces multihalogénées (ayant des coefficients d'absorption molaires supérieurs au millier) ont été repris dans la **Figure 27**. On peut y apercevoir que, dans le visible, les dérivés chlorés ne sont pas franchement visibles et que seulement les di-/trihalogénures sont observables.

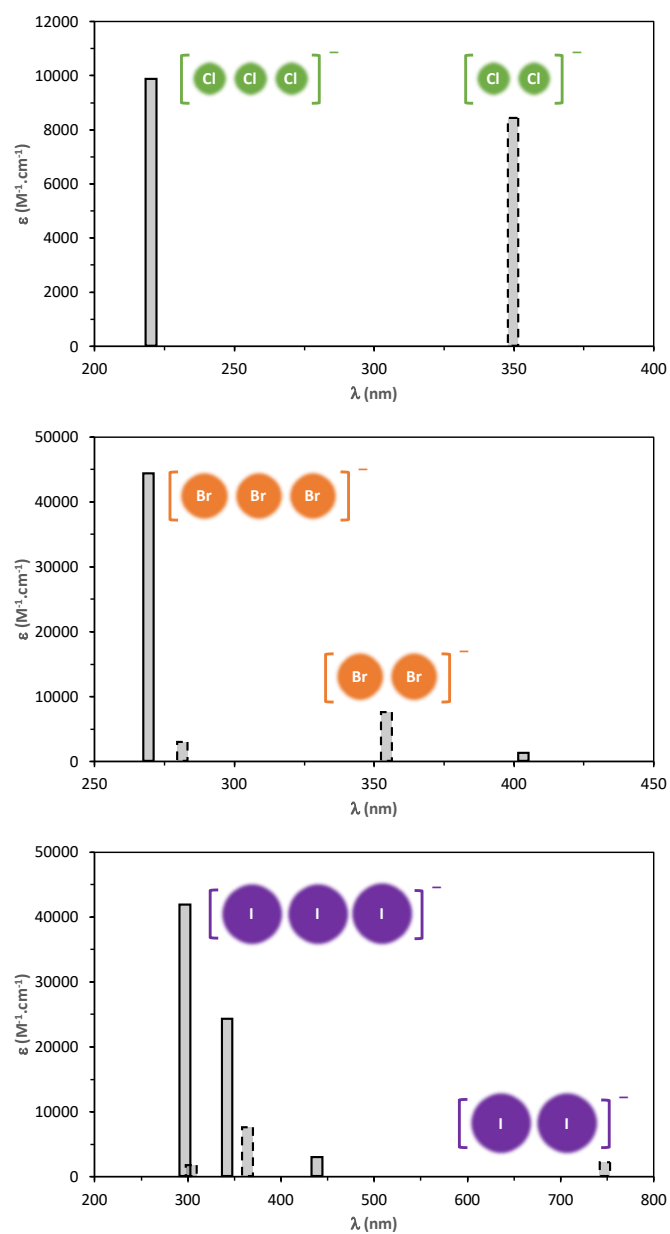


Figure 27 – Maxima d'absorption associés à leurs coefficients d'absorption molaires des di-/trihalogénures aqueux^{75, 76, 77, 78, 79}

Récemment, un complexe d'iridium tris-bidentat étant coordonné à quatre atomes d'azote et deux de carbone, l'Ir-bpph (**Figure 28**), a montré des propriétés intéressantes dans le domaine de la photo-oxydation des halogénures⁸⁰. Ce photosensibilisateur, grâce à une *ILCT*, absorbe des longueurs d'onde allant de l'UV jusqu'au vert (à plus de 500 nm) et autorise donc des applications en conversion de l'énergie solaire. Cette absorption est semblable à celle du complexe bien connu Ru(bpy)₃²⁺ mais grâce à une conception particulière des ligands, un pouvoir photo-oxydant de 1,76 V vs ENH (électrode normale à

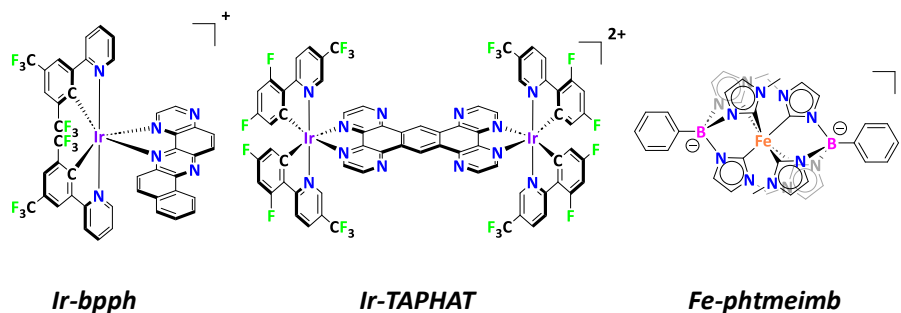


Figure 28 – Structures de complexes photo-oxydant des halogénures

⁷⁵ L. Grossweiner, M. Matheson, The Kinetics of the Dihalide Ions from the Flash Photolysis of Aqueous Alkali Halide Solutions, *J. Phys. Chem.* **1957**, 1089-1095

⁷⁶ M. Matheson, W. Mulac, J. Rabani, Formation of the Hydrated Electron in the Flash Photolysis of Aqueous Solutions, *J. Phys. Chem.* **1963**, 2613-2617

⁷⁷ R. Devonshire, J. Weiss, Nature of the Transient Species in the Photochemistry of Negative Ions in Aqueous Solution, *J. Phys. Chem.* **1968**, 3815-3820

⁷⁸ W. Gabes, D. Stufkens, Electronic Absorption Spectra of Symmetrical and Asymmetrical Trihalide Ions, *Spectrochim. Acta A-M* **1974**, 1835-1841

⁷⁹ T. Wang, M. Kelley, J. Cooper, R. Beckwith, D. Margerum, Equilibrium, Kinetic, and Uv-Spectral Characteristics of Aqueous Bromine Chloride, Bromine, and Chlorine Species, *Inorg. Chem.* **1994**, 5872-5878

⁸⁰ R. Bevernaegie, S. Wehlin, E. Piechota, M. Abraham, C. Philouze, G. Meyer, B. Elias, L. Troian-Gautier, Improved Visible Light Absorption of Potent Iridium(III) Photo-oxidants for Excited-State Electron Transfer Chemistry, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 2732-2737

hydrogène) est atteint, alors que le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est limité à 1,1 V vs ENH. Ce haut potentiel est seulement utile pour l'oxydation photo-induite des iodures dans l'eau mais de tous les halogénures dans l'acétonitrile. De plus, le complexe étant monochargé, sa solubilité reste limitée en milieu aqueux. D'autres composés, comme l'Ir-TAPHAT⁸¹ avec un E_{red}^* de 2,09 V vs ENH (**Figure 28**) et le Fe-phtmeimb⁸² avec un E_{red}^* de 1,60 V vs ENH (**Figure 28**) ont été exploités dans notre laboratoire pour photo-oxyder des halogénures dans des mélanges 50:50 eau/acétonitrile. Les rendements en *cage-escape* étaient très faibles pour le cas des chlorures, 4 et 0 % respectivement pour l'Ir-TAPHAT et le Fe-phtmeimb. Le groupe de G.J. Meyer travaille également à la photo-oxydation des halogénures et ils ont décrits quelques exemples de photo-oxydation des chlorures dans des solvants organiques^{83, 84, 85, 86, 87}. Ces multiples exemples montrent les limitations atteintes dans le domaine de la photolyse de HX, et surtout de l'acide chlorhydrique en milieu aqueux. Il y a donc un besoin de développement de matériel photo-oxydant dans l'eau sous lumière visible pour convertir l'énergie

⁸¹ S. De Kreijger, B. Elias, L. Troian-Gautier, Chloride, Bromide, and Iodide Photooxidation in Acetonitrile/Water Mixtures Using Binuclear Iridium(III) Photosensitizers, *Inorg. Chem.* **2023**, 16196-16202

⁸² S. De Kreijger, A. Ripak, B. Elias, L. Troian-Gautier, Investigation of the Excited-State Electron Transfer and Cage Escape Yields Between Halides and a Fe(III) Photosensitizer, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 10286-10292

⁸³ S. Wehlin, L. Troian-Gautier, G. Li, G. Meyer, Chloride Oxidation by Ruthenium Excited-States in Solution, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 12903-12906

⁸⁴ P. Li, A. Deetz, J. Hu, G. Meyer, K. Hu, Chloride Oxidation by One- or Two-Photon Excitation of N-Phenylphenothiazine, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 17604-17610

⁸⁵ A. Deetz, L. Troian-Gautier, S. Wehlin, E. Piechota, G. Meyer, On the Determination of Halogen Atom Reduction Potentials with Photoredox Catalysts, *J. Phys. Chem. A* **2021**, 9355-9367

⁸⁶ A. Deetz, G. Meyer, Resolving Halide Ion Stabilization through Kinetically Competitive Electron Transfers, *JACS Au* **2022**, 985-995

⁸⁷ A. Deetz, M. Goodwin, E. Kober, G. Meyer, Nanosecond Intra-Ionic Chloride Photo-Oxidation, *Inorg. Chem.* **2023**, 11414-11425

solaire. Le **Chapitre II** de ce manuscrit s'attellera aux objectifs à atteindre par rapport à cette problématique et aux moyens employés pour y arriver.

1.4. Photothérapie contre le cancer

1.4.1. Le besoin en thérapies antinéoplasiques ciblées

Élargir la palette des traitements contre le cancer est devenu une nécessité. Nos modes de vie actuels et l'augmentation de l'espérance de vie ont en effet participé à la promotion de cette maladie dans les premiers rangs de causes de décès. De plus, elle présente un caractère redoutable par sa diversité et l'incompréhension de certains mécanismes par lesquels elle opère. Aussi, le développement des thérapies antinéoplasiques doit être pensé en parallèle d'un bien-être minimum des patients. Les effets secondaires sont bien connus dans ce domaine mais le besoin en traitements ciblés tant dans le temps qu'au niveau local est indispensable.

Basées sur le Prix Nobel de Médecine de 1903 et les travaux de Niels Finsen sur une thérapie lumineuse contre une maladie cutanée, des thérapies antinéoplasiques photo-activées afin de mieux cibler les cellules cancéreuses à traiter ont été développées au siècle passé. Il a montré que la combinaison entre la lumière, un photosensibilisateur et l'oxygène présent naturellement dans les cellules conduisait à la mort cellulaire. Cet effet sera qualifié de photodynamique et sera à la base des photothérapies dynamiques (PDT)⁸⁸.

⁸⁸ J. Correia, J. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, Z. Yang, Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions, *Pharmaceutics*. **2021**, 1332-1347

1.4.2. L'effet photodynamique en milieu normoxique

En situation où le taux d'oxygène circulant dans les vaisseaux sanguins est normal (la normoxie), la PDT est donc possible. Les trois composantes essentielles citées plus haut aboutissent à une synergie lorsqu'elles sont en présence l'une de l'autre : c'est la photocytotoxicité. Si une seule manque, l'effet photodynamique n'a pas lieu. Le principe de cet effet repose sur des mécanismes photo-induits entre le photosensibilisateur et l'oxygène moléculaire à son état fondamental, à savoir, l'oxygène triplet ($^3\text{O}_2$). La **Figure 29** propose un diagramme simplifié de ces mécanismes.

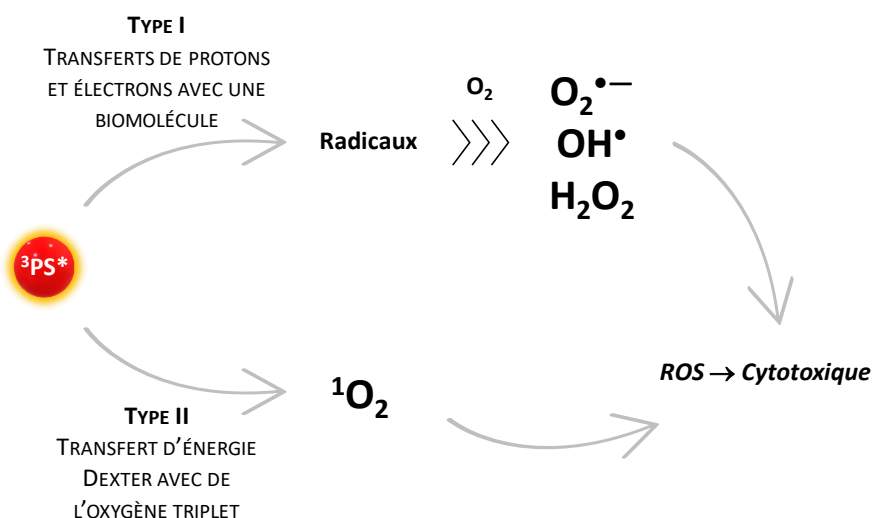


Figure 29 – Principe de la PDT

Une fois le photosensibilisateur à l'état excité triplet, il peut interagir avec l'oxygène par deux mécanismes générant des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces espèces très réactives peuvent alors réagir avec des composantes de la cellule (protéines, membrane, ADN...) pour entraîner sa mort.

Un premier mécanisme (type I) s'opère via un *ET* depuis un substrat biologique pour former le photosensibilisateur monoréduit. Ce dernier réduira alors l'oxygène en anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$). Cet anion radicalaire est une espèce provoquant des dommages oxydatifs au sein des cellules. D'autre part, un second processus (type II) passe par un *EnT* via un mécanisme de Dexter pour exciter l'oxygène triplet à son état singulet (1O_2). Cette molécule activée est bien plus réactive que son homologue triplet.

1.4.3. Le transfert d'électron en milieu hypoxique

La présence d'oxygène est donc d'importance capitale pour la *PDT*. Il arrive néanmoins que, dans des tissus profonds ou dans des tumeurs, celle-ci soit limitée et empêche l'effet photodynamique, c'est l'hypoxie (saturation sanguine en oxygène inférieure à 90 %). Fort heureusement, des stratégies innovantes ont été conçues pour pallier ce manque^{89, 90, 91}. Si l'oxygène n'est pas suffisamment disponible pour former des *ROS* qui induiront un stress oxydatif auprès des cibles biologiques, il est possible d'exploiter l'état excité du photosensibilisateur pour oxyder directement ces cibles et induire une cytotoxicité. Ce mécanisme indépendant de l'oxygène peut être considéré comme de la chimiothérapie photo-activée (*PACT*)⁹². Le développement de ce traitement antinéoplasique nécessite donc la conception de photosensibilisateurs photo-oxydants absorbant dans le

⁸⁹ X. Li, N. Kwon, T. Guo, Z. Liu, J. Yoon, Innovative Strategies for Hypoxic-Tumor Photodynamic Therapy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, 11522-11531

⁹⁰ J. Dang, H. He, D. Chen, L. Yin, Manipulating tumor hypoxia toward enhanced photodynamic therapy (PDT), *Biomater. Sci.* **2017**, 1500-1511

⁹¹ R. Bevernaegie, B. Doix, E. Bastien, A. Diman, A. Decottignies, O. Feron, B. Elias, Exploring the Phototoxicity of Hypoxic Active Iridium(III)-Based Sensitizers in 3D Tumor Spheroids, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 18486-18491

⁹² F. Reeßing, W. Szymanski, Beyond Photodynamic Therapy: Light-Activated Cancer Chemotherapy, *Curr. Med. Chem.* **2017**, 4905-4950

visible. En effet, les UV doivent être évités pour la santé du patient et les IR nécessitent de réaliser de l'absorption multiphotonique. Pour le caractère photo-oxydant, les potentiels de réduction à l'état excité doivent dépasser les potentiels d'oxydation des cibles visées dans la cellule, comme les bases de l'ADN (**Figure 30A**)⁹³. À notre connaissance, des exemples de photo-oxydation des purines (guanine et adénine) dans l'ADN existent mais aucun pour les pyrimidines (cytosine et thymine)⁹⁴. Par exemple, dans notre laboratoire, un complexe d'iridium s'est montré particulièrement intéressant par son

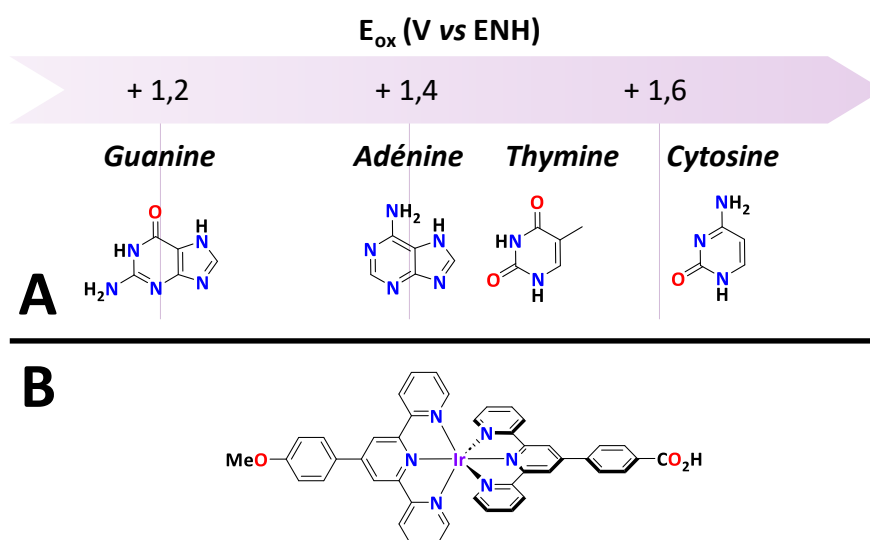


Figure 30 – (A) Potentiels d'oxydation approximatifs des bases de l'ADN et (B) structure d'un complexe photo-oxydant les purines

⁹³ J. Lucia-Tamudo, G. Cárdenas, N. Anguita-Ortiz, S. Díaz-Tendera, J. Nogueira, Computation of Oxidation Potentials of Solvated Nucleobases by Static and Dynamic Multilayer Approaches, *J. Chem. Inf. Model.* **2022**, 3365-3380

⁹⁴ R. Bevernaegie, L. Marcélis, B. Laramée-Milette, J. De Winter, K. Robeyns, P. Gerbaux, G. Hanan, B. Elias, Trifluoromethyl-Substituted Iridium(III) Complexes: From Photophysics to Photooxidation of a Biological Target, *Inorg. Chem.* **2018**, 1356-1367

potentiel de réduction à l'état excité de 1,58 V vs ENH (**Figure 30B**)⁹⁵. Ils ont prouvé, par des analyses de Stern-Volmer, qu'une interaction avait lieu entre le complexe excité et les purines. À cette époque, ils n'ont pas prouvé le transfert d'électron. Les équipes de S.J. Quinn et J.M. Kelly travaillent aussi à la photo-oxydation des bases de l'ADN et ils ont décrits quelques exemples de photo-oxydation des purines^{96, 97, 98}. De plus, les études comme celles-ci se limitent toujours à un seul aspect de la photothérapie. Dans ce cas, c'était la photo-oxydation des bases de l'ADN pour réaliser de la *PACT*. Dans d'autres, c'est la génération de *ROS* pour la *PDT*⁹⁹. Pourtant, développer des photo-agents antinéoplasiques polyvalents serait un atout majeur dans le domaine de la photothérapie pour faire face à la diversité des cancers rencontrés.

⁹⁵ A. Jacques, A. Kirsch-De Mesmaeker, B. Elias, Selective DNA Purine Base Photooxidation by Bis-terdentate Iridium(III) Polypyridyl and Cyclometalated Complexes, *Inorg. Chem.* **2014**, 1507-1512

⁹⁶ J. Hall, F. Poynton, P. Keane, S. Gurung, J. Brazier, D. Cardin, G. Winter, T. Gunnlaugsson, I. Sazanovich, M. Towrie, C. Cardin, J. Kelly, S. Quinn, Monitoring one-electron photo-oxidation of guanine in DNA crystals using ultrafast infrared spectroscopy, *Nat. Chem.* **2015**, 961-967

⁹⁷ F. Baptista, D. Krizsan, M. Stitch, I. Sazanovich, I. Clark, M. Towrie, C. Long, L. Martinez-Fernandez, R. Improta, N. Kane-Maguire, J. Kelly, S. Quinn, Adenine Radical Cation Formation by a Ligand-Centered Excited State of an Intercalated Chromium Polypyridyl Complex Leads to Enhanced DNA Photo-oxidation, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 14766-14779

⁹⁸ P.M. Keane, J. Tory, M. Towrie, I.V. Sazanovich, C.J. Cardin, S.J. Quinn, F. Hartl, J.M. Kelly, C. Long, Spectro-electrochemical Studies on [Ru(TAP)2(dppz)]2+ — Insights into the Mechanism of its Photosensitized Oxidation of Oligonucleotides, *Inorg. Chem.* **2019**, 663-671

⁹⁹ B. Liu, S. Monro, Z. Li, M. Javed, D. Ramirez, C. Cameron, K. Colón, J. Roque, S. Kilina, J. Tian, S. McFarland, W. Sun, New Class of Homoleptic and Heteroleptic Bis(terpyridine) Iridium(III) Complexes with Strong Photodynamic Therapy Effects, *ACS Appl. Bio Materials* **2019**, 2964-2977

Il y a donc un besoin de développement de matériel photo-oxydant dans l'eau sous lumière visible pour provoquer de la cytotoxicité et de prouver les mécanismes empruntés pour y arriver. Les pyrimidines comme cibles pourraient élargir l'éventail des possibilités. Les objectifs visés par rapport à ce domaine et les stratégies pour les atteindre sont décrits dans le **Chapitre II** de cette thèse de doctorat.

CHAPITRE II - OBJECTIFS ET STRATÉGIES

« Un objectif sans plan s'appelle un vœu. »

ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

2.1. Du problème à la solution

Il a été démontré que des cibles de photo-oxydation dans l'eau telles que des chlorures ou des pyrimidines n'avaient pas encore été conquises. Pourtant, ces dernières ont un intérêt notoire dans des applications diverses comme la conversion de l'énergie solaire ou la photochimiothérapie antinéoplasique. Ces applications ont en effet la modeste possibilité de contribuer à l'atteinte des ambitieux ODD pour 2030.

Afin de parvenir à photo-oxyder ces espèces en milieu aqueux, il faut concevoir des photosensibilisateurs photo-oxydants puissants dont les potentiels de réduction à l'état excité atteignent les 2,5 V vs ENH. Évidemment, atteindre de tels potentiels ne doit pas se faire au détriment de l'absorption dans le visible du photosensibilisateur. Dans un cas idéal, celle-ci doit même être optimisée pour couvrir un maximum du spectre visible dont le rouge qui pénètre mieux les tissus humains et le bleu qui parcourt plus l'eau. Finalement, ces composés doivent idéalement rejoindre un état triplet excité et être solubles dans l'eau.

Les complexes de métaux de transition ont indiscutablement fait leurs preuves et remplissent, au moins partiellement, les critères cités précédemment¹⁰⁰. Ces composés sont largement utilisés en chimie et en technologie¹⁰¹ en raison de leur réactivité variable, de leur stabilité thermique, de leurs propriétés catalytiques, magnétiques et électroniques, ainsi que de leurs applications dans les matériaux,

¹⁰⁰ V. Balzani, G. Bergamini, S. Campagna, F. Puntoriero, *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Overview and General Concepts*, **2007**

¹⁰¹ J. Malinowski, D. Zych, D. Jacewicz, B. Gawdzik, J. Drzeżdżon, Application of Coordination Compounds with Transition Metal Ions in the Chemical Industry: A Review, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 5443

l'optique, la biomédecine et le stockage d'énergie. Ils sont polyvalents et jouent un rôle clé dans la conception de matériaux avancés, l'amélioration des processus chimiques et le développement de nouvelles technologies.

Parmi l'abondance de complexes existants, il y a lieu de réaliser un tri pour sélectionner les meilleurs candidats au vu des applications en photo-oxydation visées. La **Figure 31** décrit la gamme typique de potentiels d'oxydation (pouvant être apparentés à des potentiels de réduction à l'état excité) de différents photosensibilisateurs communs. L'analyse de ce diagramme montre que les complexes d'osmium, de cuivre et de fer sont peu oxydants et ne sont donc pas adaptés pour la photo-oxydation d'espèces tels que les chlorures ou les pyrimidines. Le rhodium serait un bon candidat mais son prix est malheureusement très élevé. Les complexes de ruthénium et d'iridium représentent des candidats intéressants car ils possèdent généralement des temps de vie de l'état excité compatibles avec des processus de transfert d'électron et possèdent également des potentiels d'oxydation très positifs. Les complexes d'iridium possèdent des avantages considérables par rapport aux complexes de ruthénium, à savoir : ils sont davantage photostables et leurs caractéristiques spectroscopiques et photorédox sont plus facilement modulables^{102, 103}. Cette souplesse aboutit à cette large gamme de potentiels accessibles.

¹⁰² L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Iridium*, **2007**

¹⁰³ C. Lentz, L. Marcélis, L. Troian-Gautier, K. Robeyns, Emilie Cauët, B. Elias, Excited-state behavior and photoinduced electron transfer of pH-sensitive Ir(III) complexes with cyclometallation (C/N-) ratios between 0/6 and 3/3, *J. Photochem. Photobiol. A* **2021**, 112957

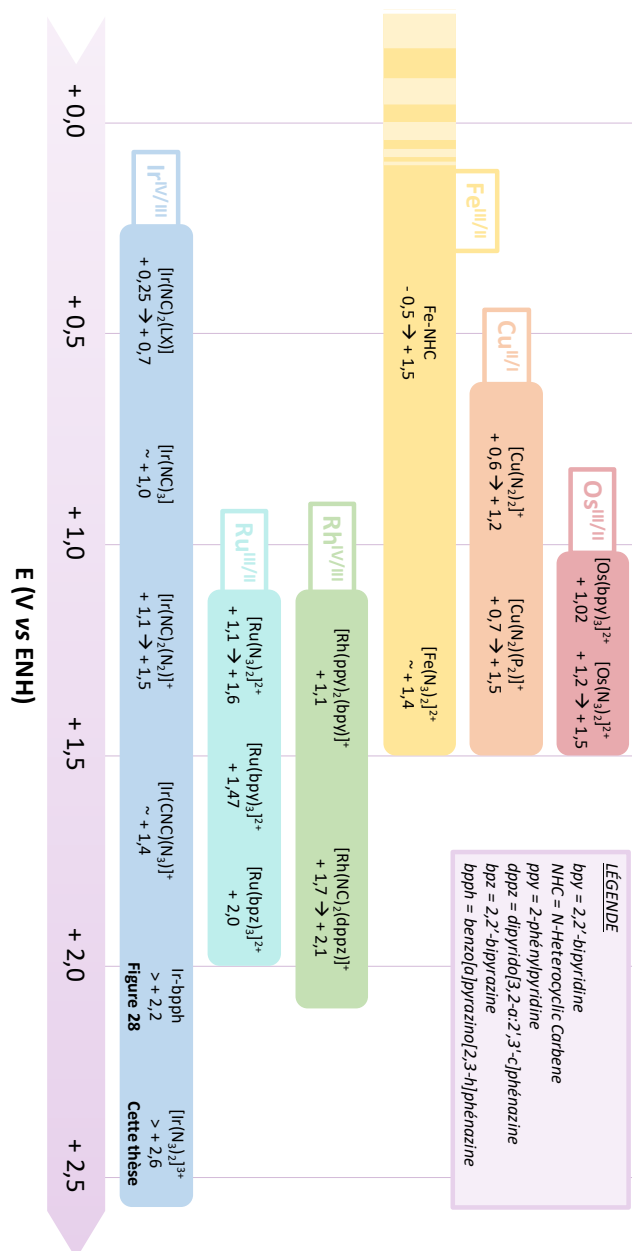


Figure 31 – Gammes de potentiels d'oxydation de photosensibilisateurs typiques¹⁰⁴,
 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113

Les complexes d'iridium les plus oxydants n'ont toujours pas fait l'objet de recherches intenses dans les domaines visés : les centres métalliques iridium (III) portant deux ligands de type terpyridine (tpy – où trois pyridines sont liées entre elles par les positions *ortho*). Ce type de composés s'oxyde à plus de 2,6 V vs ENH. En effet, sans liaison Ir-C, la densité électronique autour du centre métallique est assez faible

¹⁰⁴ E. Figgemeier, L. Merz, B. Hermann, Y. Zimmermann, C. E. Housecroft, H.-J. Güntherodt, E. Constable, Self-Assembled Monolayers of Ruthenium and Osmium Bis-Terpyridine Complexes: Insights of the Structure and Interaction Energies by Combining Scanning Tunneling Microscopy and Electrochemistry, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 1157-1162

¹⁰⁵ E. Constable, E. Figgemeier, C. Housecroft, J. Olsson, Y. Zimmermann, Electrochemical probing of ground state electronic interactions in polynuclear complexes of a new heteroditopic ligand, *Dalton Trans.* **2004**, 1918-1927

¹⁰⁶ M. Ruthkosky, F. Castellano, G. Meyer, Photodriven Electron and Energy Transfer from Copper Phenanthroline Excited States, *Inorg. Chem.* **1996**, 6406-6412

¹⁰⁷ B.-T. Ahn, D. McMillin, Studies of photoinduced electron transfer from bis(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)copper(I), *Inorg. Chem.* **1978**, 2253-2258

¹⁰⁸ C. Minozzi, A. Caron, J.-C. Grenier-Petel, J. Santandrea, S. Collins, Heteroleptic Copper(I)-Based Complexes for Photocatalysis: Combinatorial Assembly, Discovery, and Optimization, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 5477-5481

¹⁰⁹ B. Michelet, C. Deldaele, S. Kajouj, C. Moucheron, G. Evano, A General Copper Catalyst for Photoredox Transformations of Organic Halides, *Org. Lett.* **2017**, 3576-3579

¹¹⁰ L. Lindh, P. Chábera, N. Rosemann, J. Uhlig, K. Wärnmark, A. Yartsev, V. Sundström, P. Persson, Photophysics and Photochemistry of Iron Carbene Complexes for Solar Energy Conversion and Photocatalysis, *Catalysts* **2020**, 315

¹¹¹ M. Maestri, D. Sandrini, V. Balzani, U. Maeder, A. Von Zelewsky, Absorption spectra, electrochemical behavior, luminescence spectra, and excited-state lifetimes of mixed-ligand ortho-metalated rhodium(III) complexes, *Inorg. Chem.* **1987**, 1323-1327

¹¹² H. Liang, T. Hao, C. Yin, X. Yang, H. Fu, X. Zheng, R. Li, D. Xiao, H. Chen, Cyclometalated Rhodium(III) Complexes Based on Substituted 2-Phenylpyridine Ligands: Synthesis, Structures, Photophysics, Electrochemistry, and DNA-Binding Properties, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 4149-4157

¹¹³ S. Bhat, V. Revankar, R. Pinjari, S. Naveen, N. Lokanath, V. Kumbar, K. Bhate, D. Kokarea, Phosphorescent cyclometalated iridium(III) complexes: synthesis, photophysics, DNA interaction, cellular internalization, and cytotoxic activity, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 16846-16854

avec des azotes coordinants, ce qui résulte en de hauts potentiels d'oxydation.

Le peu d'intérêt pour ces photosensibilisateurs réside principalement dans deux raisons : (i) l'absorption dans le visible de ces composés est inexistante et peu convaincante dans l'UV ($\lambda_{\text{max abs}} = 374$ nm ; $\epsilon = 1300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et (ii), les conditions de synthèse pour les obtenir ne sont pas attrayantes (températures élevées et rendements faibles).

Le premier inconvénient est critique pour les applications souhaitées et il est indispensable d'absorber raisonnablement au moins de la lumière bleue. Des stratégies de modifications de ligands des complexes d'iridium ont donc été développées dans la littérature pour résoudre cela¹¹⁴ :

- (i) Ajouter des groupes fonctionnels : donneurs ou capteurs ;
- (ii) Étendre la conjugaison des systèmes π : systèmes polycycliques soudés ou liés ;
- (iii) Modifier la nature même des ligands : hétéro-atomes, taille des cycles ou liaisons cyclométalées ;
- (iv) Ajouter des chromophores organiques : coumarine, pyrène, etc.

Les terpyridines sont des ligands polycycliques et profitent donc déjà de la stratégie (ii). La (iii) impliquerait de remplacer des azotes coordinants par des liens cyclométalés. Cela améliorerait effectivement l'absorption mais au détriment du pouvoir photo-oxydant. Il faut donc écarter cette stratégie. La (iv) a déjà été abordée

¹¹⁴ R. Bevernaegie, S. Wehlin, B. Elias, L. Troian-Gautier, A Roadmap Towards Visible Light Mediated Electron Transfer Chemistry with Iridium(III) Complexes, *ChemPhotoChem* **2021**, 217-234

dans la littérature mais pose parfois des soucis à la solubilité des complexes. La piste la plus simple et qui a déjà fait ses preuves est la (i). En effet, lorsque les terpyridines sont substituées en position 4' (position *para* de la pyridine centrale), les propriétés d'absorption de lumière des complexes associés sont drastiquement influencées et améliorées.

La **Figure 32** montre une série d'Ir-tpy fonctionnalisés en position 4',^{115, 116, 117, 118, 119, 120, 121}. Ces complexes sont classés en fonction de leur efficacité à absorber de la lumière. La plupart ont un maximum d'absorption compris entre 360 et 380 nm. Le moins convaincant en termes d'absorption, à 360 nm, est le complexe portant des pyridines. Néanmoins, il présente un spectre d'émission de haute énergie, présageant d'un excellent pouvoir photo-oxydant. Cette famille de

¹¹⁵ W. Leslie, R.A. Poole, P.R. Murray, L.J. Yellowlees, A. Beeby, J.A.G. Williams, Near infra-red luminescence from bis-terpyridyl iridium (III) complexes incorporating electron-rich pendants, *Polyhedron* **2004**, 2769-2777

¹¹⁶ L. Flamigni, B. Ventura, F. Barigelletti, E. Baranoff, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, Luminescent Iridium(III)-Terpyridine Complexes – Interplay of Ligand Centred and Charge Transfer States, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1312-1318

¹¹⁷ D. Goldstein, Y. Cheng, T. Schmidt, M. Bhadbhade, P. Thordarson, Photophysical properties of a new series of water soluble iridium bisterpyridine complexes functionalised at the 4' position, *Dalton Trans.* **2011**, 2053-2061

¹¹⁸ J.-P. Collin, I. Dixon, J.-P. Sauvage, J. Williams, F. Barigelletti, L. Flamigni, Synthesis and Photophysical Properties of Iridium(III) Bisterpyridine and Its Homologues: a Family of Complexes with a Long-Lived Excited State, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 5009-5016

¹¹⁹ M. Licini, J.A.G. Williams, Iridium(III) bis-terpyridine complexes displaying long-lived pH sensitive luminescence, *Chem. Commun.* **1999**, 1943-1944

¹²⁰ B. Liu, S. Monro, Z. Li, M. Javed, D. Ramirez, C. Cameron, K. Colón, J. Roque, S. Kilina, J. Tian, S. McFarland, W. Sun, New Class of Homoleptic and Heteroleptic Bis(terpyridine) Iridium(III) Complexes with Strong Photodynamic Therapy Effects, *ACS Appl. Bio Materials* **2019**, 2964-2977

¹²¹ A. Jacques, A. Kirsch-De Mesmaeker, B. Elias, Selective DNA Purine Base Photooxidation by Bis-terdentate Iridium(III) Polypyridyl and Cyclometalated Complexes, *Inorg. Chem.* **2014**, 1507-1512

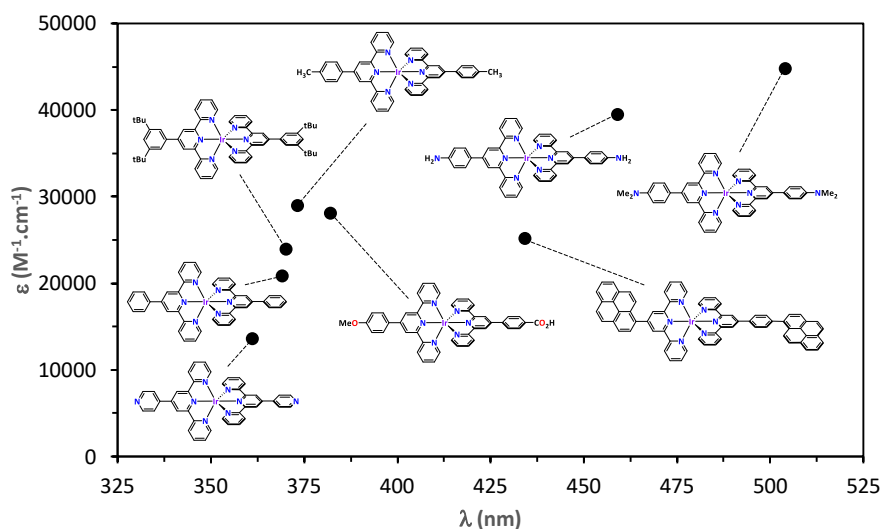


Figure 32 – Maxima d'absorption et coefficients d'extinction molaires associés de complexes d'Ir-tpy décrits dans la littérature

composés autour de 370 nm a des états excités majoritairement *LC* avec parfois un caractère *MLCT*. C'est le cas du complexe hétéroleptique développé dans notre laboratoire avec un ligand portant un groupement anisole (méthoxybenzène). Ce complexe a un $\lambda_{\text{max abs}}$ à plus de 380 nm. Les Ir-tpy absorbant plus franchement dans le visible (maxima compris entre 430 et 500 nm) y parviennent grâce à l'apparition d'une *ILCT* qui trouve son origine dans la fonction amine ou le chromophore pyrényle. Bien qu'intéressant au premier regard, le complexe avec des amines méthylées a un spectre d'émission de basse énergie, frôlant les IR, ce qui impliquerait des E_{red}^* faibles. Le complexe portant des groupements aniline absorbe au mieux à 460 nm avec un coefficient d'extinction molaire de près de 40000 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. À nouveau, un facteur vient limiter son intérêt, son rendement quantique de photoluminescence atteint les 0,1 %, là où les autres complexes présentés sont 22 à 45 fois plus luminescents. C'est un paramètre important pour les analyses cinétiques ou la microscopie confocale.

L'iridium-bis-terpyridine avec des pyrènes, quant à lui, a montré des problèmes de solubilité dans l'eau.

La littérature présentée dans le paragraphe précédent n'est évidemment pas exhaustive mais il en ressort que les études menées sur les Ir-tpy ne sont que partielles malgré le potentiel et la modulabilité de ces photosensibilisateurs. Une étude approfondie de ces composés représente donc une étape importante dans la mise au point de dispositifs capables de réaliser : (i) la photolyse de HX en phase homogène aqueuse à l'aide de lumière visible et sans donneur sacrificiel d'électron et (ii), une photothérapie contre le cancer indépendante de l'oxygène par oxydation de toutes les bases de l'ADN (**Figure 33**). Le développement de tels systèmes serait une innovation dans ces domaines et un nouveau pas vers des applications à longs termes. C'est dans cette optique que se situent les objectifs à atteindre avec les recherches menées au cours de cette thèse de doctorat.

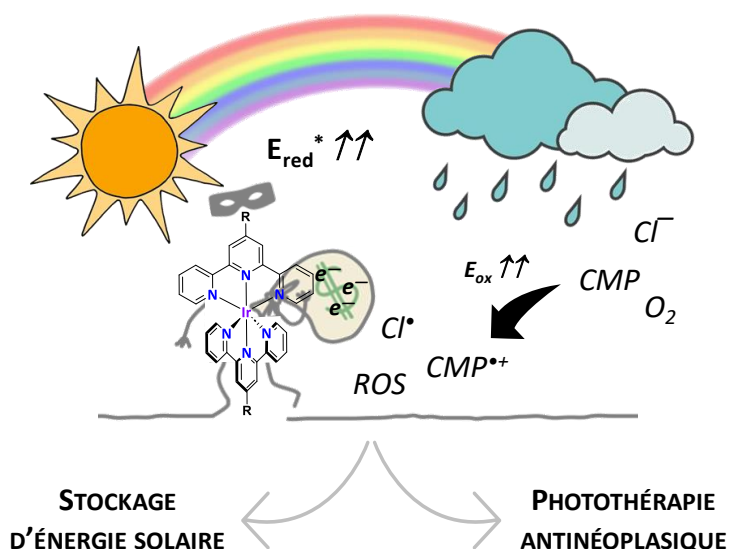


Figure 33 – Objectifs illustrés de cette thèse

2.2. Opérationnaliser les objectifs

En premier lieu, notre stratégie a été de développer une série de trois ligands différents d'un point de vue électronique avec : (i) une pyridine en position 4' pour appauvrir la terpyridine en électrons et rendre les complexes plus photo-oxydants, (ii) un anisole en position 4' pour améliorer l'absorption des complexes et (iii), un toluène en position 4' pour obtenir des complexes intermédiaires non-protonables référencés dans la littérature. Ceux-ci ont mené à un panel de six complexes distincts dont ceux avec des groupements anisole qui sont inédits (**Figure 34**). Ces Ir-tpy décorés en position 4' ont fait l'objet d'une étude avancée pour la photo-oxydation des halogénures aqueux (**Chapitre III**). Outre l'optimisation de la synthèse et les caractérisations classiques, les photosensibilisateurs ont été étudiés d'un point de vue électrochimique et spectroscopique, et ce, notamment en milieu acide. Enfin, la spectroscopie d'absorption transitoire a permis d'obtenir plus d'informations sur les mécanismes impliqués.

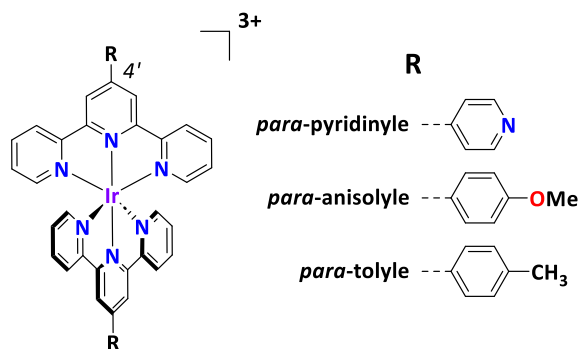


Figure 34 – Structure générale des Ir-tpy pour la photo-oxydation des halogénures aqueux

Au vu des résultats encourageants avec cette première série de complexes et le comportement particulier en milieu acide, un nouveau

complexe (**Figure 35**) a été pensé pour aller encore plus haut sur l'échelle de la photo-oxydation en atteignant les chlorures aqueux (**Chapitre IV**). Ce dernier a subi les mêmes études que les précédents mais au vu de ses capacités importantes, il a été emmené plus loin et notamment dans des études de photocytotoxicité par l'oxydation des pyrimidines (**Chapitre V**).

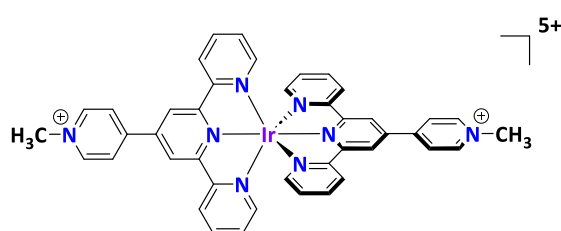


Figure 35 – Structure de l'Ir-tpy pour la photo-oxydation des chlorures aqueux et pyrimidines

En plus du promoteur de cette thèse, le Professeur Benjamin Elias, l'ensemble des recherches ont été conduites en étroite collaboration avec le Professeur Ludovic Troian-Gautier, expert dans la photo-oxydation des halogénures et les techniques spectroscopiques résolues dans le temps.

Le chapitre de cette thèse portant sur un pan plus biologique que chimique a nécessité une collaboration forte avec d'autres chercheurs de l'équipe. Noémie Chantry et Martin Daenen ont largement été impliqués dans les études *in cellulo* (pénétration cellulaire et photocytotoxicité). De plus, Alexia Ripak et Noémie Chantry ont été d'une aide précieuse pour les études *in vitro* (photoproduction d'oxygène singulet et photoclivage d'ADN).

Chaque chapitre est accompagné de données supplémentaires pour appuyer les études entreprises mais toutes les techniques expérimentales utilisées sont décrites en annexes. Ces dernières

comportent également une liste des figures et publications. Ce manuscrit se clôture par des conclusions et perspectives (**Chapitre VI**).

**CHAPITRE III – CONCEPTION DE PHOTO-OXYDANTS
PUISSANTS POUR L'OXYDATION DES HALOGÉNURES DANS
L'EAU**

*« Dans le champ de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits
préparés. »*

LOUIS PASTEUR

3.1. Contexte de l'étude

Depuis le début des années 2000, les complexes d'iridium (III) cyclométalés ($\text{IrN}_x\text{C}_{6-x}$) (**Figure 36A**) se sont imposés comme des matériaux émetteurs de lumière puissants, avec une photostabilité exceptionnelle et des propriétés opto-électroniques aisément modulables¹²². Ils ont d'ailleurs trouvé de nombreuses applications dans des domaines variés : matériaux¹²³, énergie¹²⁴, santé¹²⁵, catalyse¹²⁶... Cependant, leur faible absorption de la lumière visible et leur pouvoir photo-oxydant modéré ont largement limité leur utilisation dans la conversion de l'énergie solaire. Le besoin de combiner ces deux propriétés pour des composés à base d'iridium a été au centre de recherches intenses car ils possèdent des orbitales frontières spatialement séparées¹²⁷. Cet avantage permet l'optimisation indépendante des orbitales limites : l'*HOMO* et la *LUMO*.

Bien que moins attractifs à ce niveau, les photosensibilisateurs d'iridium sans cyclométilation (IrN_6) (**Figure 36B**) montrent un pouvoir

¹²² C. Lentz, L. Marcélis, L. Troian-Gautier, K. Robeyns, Emilie Cauët, B. Elias, Excited-state behavior and photoinduced electron transfer of pH-sensitive Ir(III) complexes with cyclometallation (C/N-) ratios between 0/6 and 3/3, *J. Photochem. Photobiol. A* **2021**, 112957

¹²³ Y. Chi, P.-T. Chou, Transition-Metal Phosphors with Cyclometalating Ligands: Fundamentals and Applications, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 638-655

¹²⁴ A. Hagfeldt, G. Boschloo, L. Sun, L. Kloo, H. Pettersson, Dye-Sensitized Solar Cells, *Chem. Rev.* **2010**, 6595-9663

¹²⁵ L. Cho-Cheung Lee, K. Kam-Wing Lo, Luminescent and Photofunctional Transition Metal Complexes: From Molecular Design to Diagnostic and Therapeutic Applications, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 14420-14440

¹²⁶ M. Raza, A. Noor, P. Samantaray, Ir(III) and Ru(II) Complexes in Photoredox Catalysis and Photodynamic Therapy: A New Paradigm towards Anticancer Applications, *ChemBioChem* **2021**, 3270-3272

¹²⁷ L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelli, *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Iridium*, **2007**

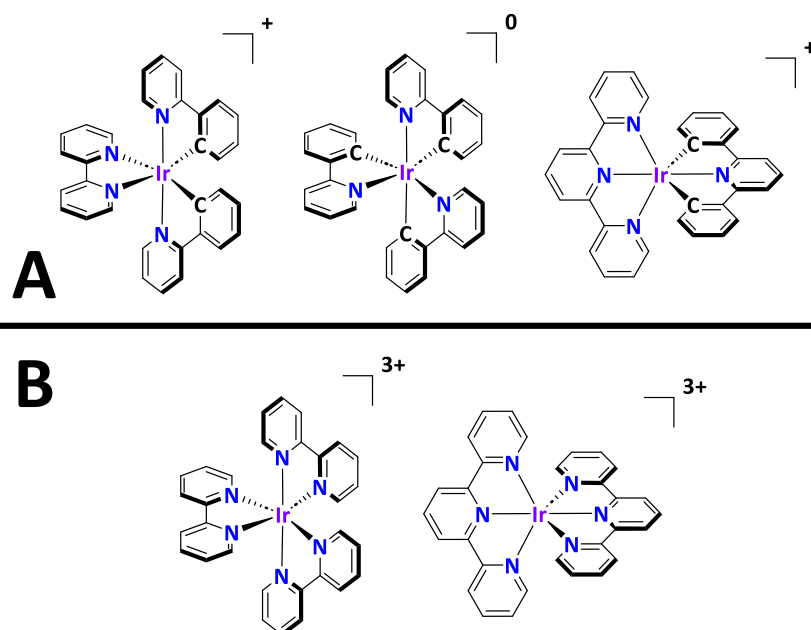


Figure 36 – Structures des complexes classiques d'iridium (A) cyclométalés ou (B) non-cyclométalés

photo-oxydant extrêmement élevé¹²⁸. Ce type de molécules est recherché pour des applications telles que l'oxydation de l'eau ou des acides halohydriques¹²⁹. Cette dernière finalité est fortement intéressante d'un point de vue cinétique pour la production de carburants solaires car elle ne nécessite aucun transfert d'électron couplé à un proton, comme pour l'oxydation de l'eau. Le chlorure, très abondant sur Terre¹³⁰, serait une cible de choix. Néanmoins, au niveau thermodynamique, la réaction est assez défavorable. En effet, les

¹²⁸ R. Bevernaegie, S. Wehlin, B. Elias, L. Troian-Gautier, A Roadmap Towards Visible Light Mediated Electron Transfer Chemistry with Iridium(III) Complexes, *ChemPhotoChem* **2021**, 217-234

¹²⁹ S. Baiju, U. Masuda, S. Datta, K. Tarefder, J. Chaturvedi, S. Ramakrishna, L.N. Tripathi, Photo-electrochemical green-hydrogen generation: Fundamentals and recent developments, *Int. J. Hydrogen Energy* **2024**, 779-808

¹³⁰ P.L. Clay, *Halogen Abundances and Isotopes*, **2021**

chlorures s'oxydent à 2,43 V vs ENH dans l'eau¹³¹. À 1,96 V, l'oxydation des bromures en phase aqueuse est plus atteignable. De plus, pour des applications nécessitant un stockage à long terme, comme dans le cas des piles à combustibles, ces derniers offrent de réels avantages étant donné la nature liquide du brome formé par rapport au chlore gazeux (dans les conditions normales de température et de pression). Enfin, les iodures sont les plus abordables avec un potentiel d'oxydation mono-électronique de 1,35 V vs ENH.

Avec un pouvoir photo-oxydant pouvant dépasser les 2 V, les IrN₆ sont donc d'excellents candidats pour l'oxydation photo-induite des halogénures en milieu aqueux. Malheureusement, en raison d'une absorption limitée de la lumière visible, ces complexes n'ont pas convaincu dans le cadre d'applications. De plus, une difficulté synthétique vient s'ajouter à cela. Dans ce chapitre, nous proposons une synthèse rapide et efficace de complexes particuliers : les iridium-bis-terpyridines (Ir-tpy). Ces complexes ont de multiples avantages. Premièrement, la géométrie conséquente aux terpyridines offre une symétrie plus élevée, éliminant ainsi la formation de stéréo-isomères. En outre, ces complexes possèdent trois charges positives qui améliorent la solubilité dans l'eau comparée à celle d'autres photosensibilisateurs d'iridium. À partir de trois terpyridines différentes, six photosensibilisateurs ont été conçus (**Figure 37**) et étudiés profondément à différents points de vue : photophysique, électrochimie, études mécanistiques du transfert d'électron par des méthodes spectroscopiques diverses... Finalement, une exploration

¹³¹ D. Armstrong, R. Huie, W. Koppenol, S. Lyman, G. Merényia, P. Neta, B. Ruscic, D. Stanbury, S. Steenken, P. Wardman, Standard electrode potentials involving radicals in aqueous solution: inorganic radicals, *Pure Appl. Chem.* **2015**, 1139-1150

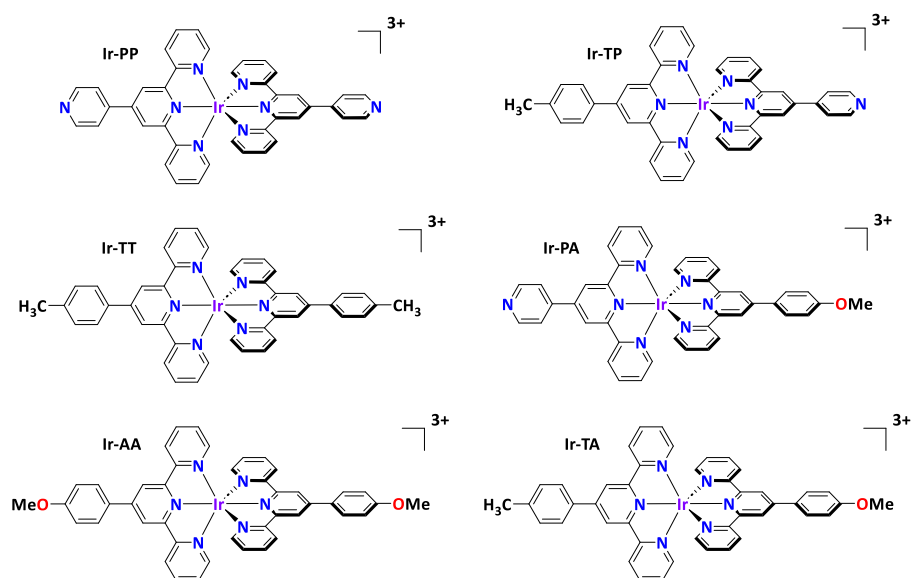


Figure 37 – Structures des six Ir-tpy développés et étudiés

plus précise a été réalisée en milieu acide, afin de juger de la robustesse des composés pour le photoclivage d'acides halohydriques.

3.2. Synthèse, photophysique et électrochimie

La synthèse (**détails dans la Section 3.7**) des trois ligands s'est faite selon une procédure moderne de Kröhnke (**Figure 38**)¹³². La complexation de ces ligands sur l'iridium se fait en deux étapes à partir d'un sel adéquat d'iridium. Le choix de ce sel est d'importance capitale. Nous avons pu constater que la conversion était moindre, voire nulle, lors de réactions avec du trichlorure d'iridium (III). Lorsque la réaction s'était produite, une purification sur colonne chromatographique laborieuse était alors nécessaire pour aboutir à un rendement médiocre. En utilisant un sel activé, l'hexachloroiridate (III)

¹³² J. Wang, G. Hanan, A Facile Route to Sterically Hindered and Non-Hindered 4'-Aryl-2,2':6',2''-Terpyridines, *Synlett* **2005**, 1251-1254

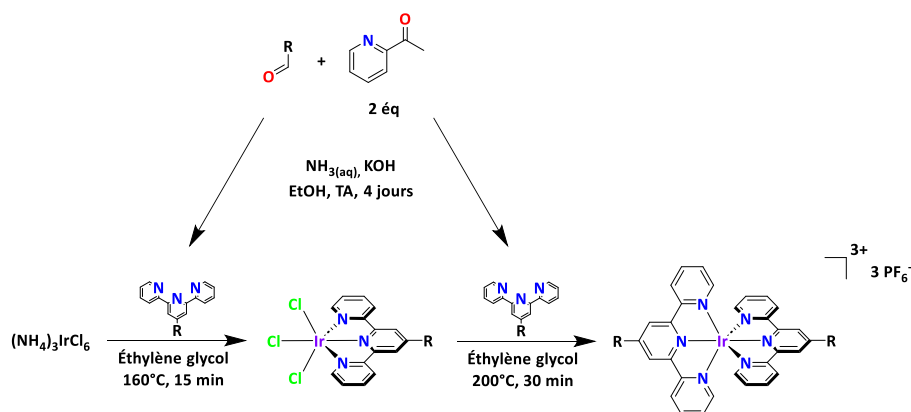


Figure 38 – Voie de synthèse optimisée des Ir-tpy

d'ammonium, aucune purification n'a été nécessaire et des rendements excellents de plus de 60 % ont été obtenus. Les intermédiaires monosubstitués sont engagés bruts dans la seconde étape. Les durées et températures de complexation ont également été optimisées. Cela était indispensable pour éviter la formation d'un complexe homoleptique lorsqu'un hétéroleptique était désiré. Les complexes souhaités sont obtenus sous contre-anions hexafluorophosphates, ions inertes permettant la solubilisation dans les solvants organiques. Au vu des applications d'oxydation visées, il n'a pas été envisagé de convertir ces composés en sels d'halogénures pour les rendre solubles dans l'eau. Une dissolution préalable dans l'acétonitrile suivie d'une dilution dans l'eau pour passer sous les 1 %vol a été préférée. La réactivité est dès lors considérée en milieu aqueux bien que les complexes ne soient pas solubles dans l'eau pure. La solubilité n'a pas été quantifiée.

Pour obtenir des informations sur les énergies des orbitales frontières, les caractéristiques électrochimiques des Ir-tpy ont été relevées par voltampérométrie cyclique dans l'acétonitrile. Les potentiels d'oxydation étant supérieurs à 2,2 V vs ENH, ils n'ont pas pu

être déterminés. Les potentiels de réduction sont tous proches de -0,5 V vs ENH (**détails dans la Section 3.7**). De façon surprenante, les substituants en position 4' de la terpyridine ne semblent pas avoir une influence majeure sur les potentiels de réduction des complexes. Nous concluons donc que ces vagues de réduction, et donc la localisation des *LUMOs*, se situent sur la partie terpyridine des ligands. Cette interprétation peut également être faite grâce à des modèles théoriques de simulation¹³³. De plus, la plupart des vagues montre une certaine irréversibilité, probablement issue d'une adsorption des complexes hautement chargés sur l'électrode de travail¹³⁴. Par rapport à des complexes classiques¹³⁵, comme le Ru(bpy)₃²⁺ ou l'Ir(ppy)₂(bpy)⁺, ces complexes sont donc d'excellents oxydants et a fortiori, de potentiels bons photo-oxydants.

Les spectres d'absorption des six composés ont été relevés dans l'eau à température ambiante (**Figure 39 – lignes pleines**). Les profils des spectres sont caractérisés par des coefficients d'extinction molaires de 10⁴-10⁵ M⁻¹.cm⁻¹, typiques de transitions majoritairement centrées sur les ligands (*LC*)¹³⁶. Les maxima d'absorption de plus basse énergie diffèrent distinctement dans la série en fonction de la nature du groupe en position 4'. Lorsque la position 4' des ligands tpy n'est

¹³³ B. Liu, S. Monro, Z. Li, M. Javed, D. Ramirez, C. Cameron, K. Colón, J. Roque, S. Kilina, J. Tian, S. McFarland, W. Sun, New Class of Homoleptic and Heteroleptic Bis(terpyridine) Iridium(III) Complexes with Strong Photodynamic Therapy Effects, *ACS Appl. Bio Materials* **2019**, 2964-2977

¹³⁴ N. Elgrishi, K.J. Rountree, B.D. McCarthy, E.S. Rountree, T.T. Eisenhart, J.L. Dempsey, A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry, *J. Chem. Educ.* **2018**, 197-206

¹³⁵ V. Balzani, G. Bergamini, S. Campagna, F. Puntoriero, *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Overview and General Concepts*, **2007**

¹³⁶ D. Goldstein, Y. Cheng, T. Schmidt, M. Bhadbhade, P. Thordarson, Photophysical properties of a new series of water soluble iridium bisterpyridine complexes functionalised at the 4' position, *Dalton Trans.* **2011**, 2053-2061

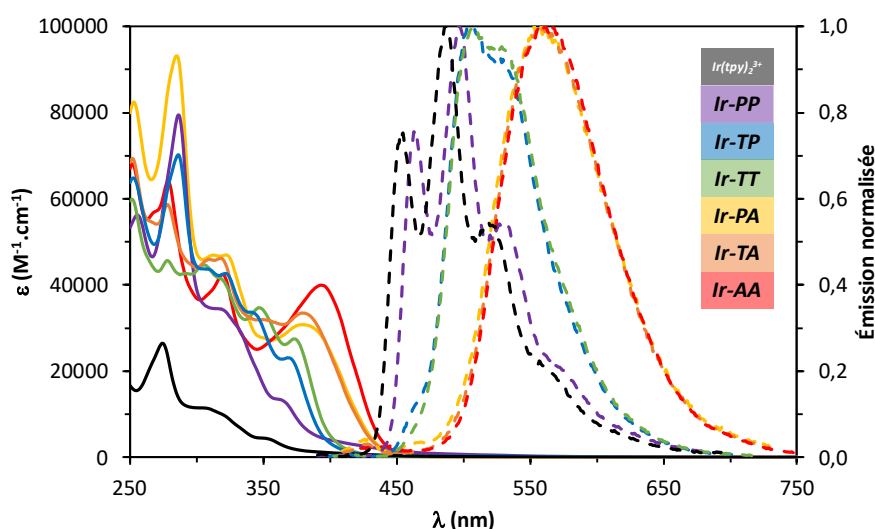


Figure 39 – Spectres d'absorption UV-visible (lignes pleines) et d'émission (tirets) des Ir-tpy dans l'eau à température ambiante (dans l'acétonitrile pour l'Ir(tpy)₂³⁺)

pas substituée, le complexe résultant, l'Ir(tpy)₂³⁺, possède un ϵ très faible ($10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et n'absorbe pas dans le visible. Notre nouvelle série de complexes substitués en position 4' absorbe beaucoup plus, et dans le visible. L'ajout de ces groupements a, dans tous les cas, amélioré l'absorption des Ir-tpy. On remarque que plus les terpyridines sont enrichies par des groupements électrodonneurs (A > T > P), plus les complexes correspondants présentent des spectres bathochromes, autrement dit vers des basses énergies, et hyperchromes, autrement dit vers des hauts coefficients d'absorption molaires. Une suite logique d'aptitude à absorber la lumière est donc observée comme suit : Ir-AA > Ir-TA > Ir-PA > Ir-TT > Ir-TP > Ir-PP.

Les spectres d'émission des six composés ont été relevés dans l'eau à température ambiante (**Figure 39 - tirets**). En excitant à 400 nm (lumière visible), trois profils différents selon le substituant en position 4' sont observés. Les trois complexes portant des anisoles montrent

des spectres très semblables, non-résolus, larges et centrés sur 555 nm. L'Ir-PP montre un spectre bien résolu de haute énergie centré sur 500 nm. Enfin, les émissions des deux derniers complexes sont résolues mais dans une moindre mesure que pour l'Ir-PP. Ces derniers sont centrés autour de 520 nm. Le complexe non-substitué, l'Ir(tpy)₂³⁺, possède un profil d'émission semblable à l'Ir-PP. Ces observations peuvent être expliquées de différentes manières^{137, 138}. Premièrement, si l'émission est de plus basse énergie, c'est certainement que l'état excité situé sur la terpyridine est plus stabilisé. Il en résulte donc que les complexes avec des anisoles sont plus « stabilisants » que l'Ir-PP qui se comporte comme le complexe non-substitué en termes d'émission. Le groupement pyridinyle ne permet donc pas de délocaliser l'état excité comme le fait le tolyle ou l'anisolye. La littérature explique cela par un angle dièdre entre la terpyridine et son substituant plus ou moins favorable. Ensuite, l'émission moins résolue peut provenir de l'intervention à la luminescence totale du complexe d'un nouvel état excité accessible de type transfert de charge (CT), ce qui est en accord avec les spectres d'absorption pour les trois complexes concernés. En effet, ces complexes auront certainement plus tendance à transférer une charge d'une localisation à une autre grâce à la densité électronique augmentée par l'anisole.

Les temps de vie associés à ces états excités sont de très longues durées, bien plus que pour le Ru(bpy)₃²⁺ ($\tau_{Ar} = 1,1 \mu s$) ou l'Ir(ppy)₂(bpy)⁺ ($\tau_{Ar} = 0,3 \mu s$), même sous air (**Figure 40**). Ces valeurs élevées sont

¹³⁷ J.-P. Collin, I. Dixon, J.-P. Sauvage, J. Williams, F. Barigelletti, L. Flamigni, Synthesis and Photophysical Properties of Iridium(III) Bisterpyridine and Its Homologues: a Family of Complexes with a Long-Lived Excited State, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 5009-5016

¹³⁸ M. Licini, J.A.G. Williams, Iridium(III) bis-terpyridine complexes displaying long-lived pH sensitive luminescence, *Chem. Commun.* **1999**, 1943-1944

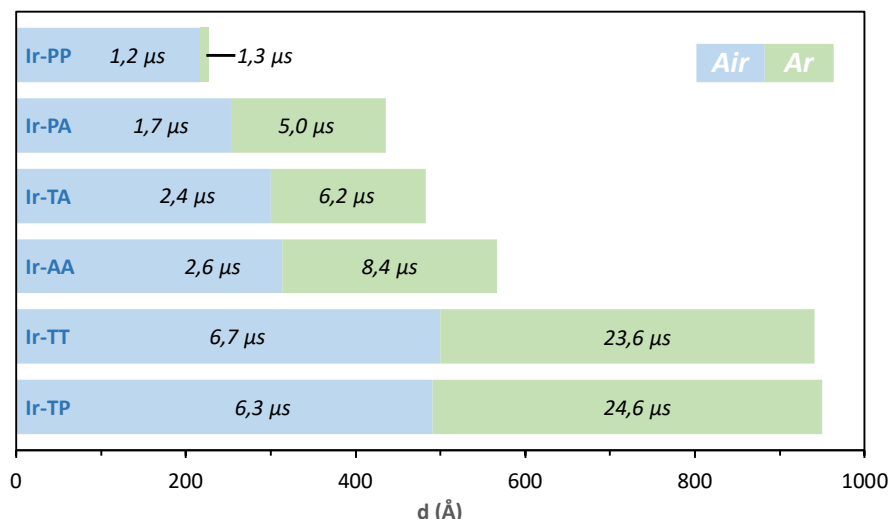


Figure 40 – Temps de vie et distance parcourue moyenne à l'état excité des complexes dans l'eau sous air et argon à température ambiante ($r \approx 10 \text{ Å}$)

cruciales en chimie photorédox. En effet, plus ces durées moyennes à l'état excité sont longues, plus l'état excité a l'occasion de rencontrer le réactif nécessaire à la photoréaction. Selon Einstein, la distance parcourue peut être décrite en fonction du temps de vie, du rayon du soluté, de la viscosité dynamique du solvant et de constantes (Équation 19)¹³⁹.

$$d = \sqrt{\frac{k_B \cdot T \cdot \tau}{3\pi\eta \cdot r}} \quad \text{Équation 19}$$

Les premiers maxima des spectres d'émission fournissent également une information sur l'énergie stockée par l'état excité (E_{00}) (Équation 5 – page 19). Ces valeurs associées par l'Équation 2 (page 18) aux potentiels de réduction (page 118) nous procurent les pouvoirs

¹³⁹ A. Einstein, Über die von der Molekularkinetischen Theorie der Wärme Geforderte Bewegung von in Ruhenden Flüssigkeiten Suspensierten Teilchen, *Ann. Phys.* **1905**, 549-560

photo-oxydants, soit E_{red}^* (**abscisses de la Figure 41**). Les potentiels de réduction à l'état excité s'étendent sur une gamme très large de 600 mV. Ces différences entre les composés trouvent leurs origines principalement dans l'énergie stockée à l'état excité, les potentiels de réduction à l'état fondamental étant assez proches. En mettant en relation les E_{red}^* avec les potentiels d'oxydation mono-électronique des halogénures aqueux, $E_{\text{X}^\bullet/\text{X}^-}$, nous faisons le constat que tous les photosensibilisateurs peuvent théoriquement photo-oxyder les iodures, trois peuvent atteindre les bromures mais aucun les chlorures. Par l'ajout de chromophores en position 4' des terpyridines, nous avons ainsi diminué le pouvoir photo-oxydant au profit de l'efficacité d'absorption dans tous les cas, sauf un, l'Ir-PP, pour lequel les deux aspects ont été amélioré. Il est important de noter qu'une suite logique est observable dans ces E_{red}^* : plus il y a de groupements électrodonneurs en position 4', moins le composé est photo-oxydant.

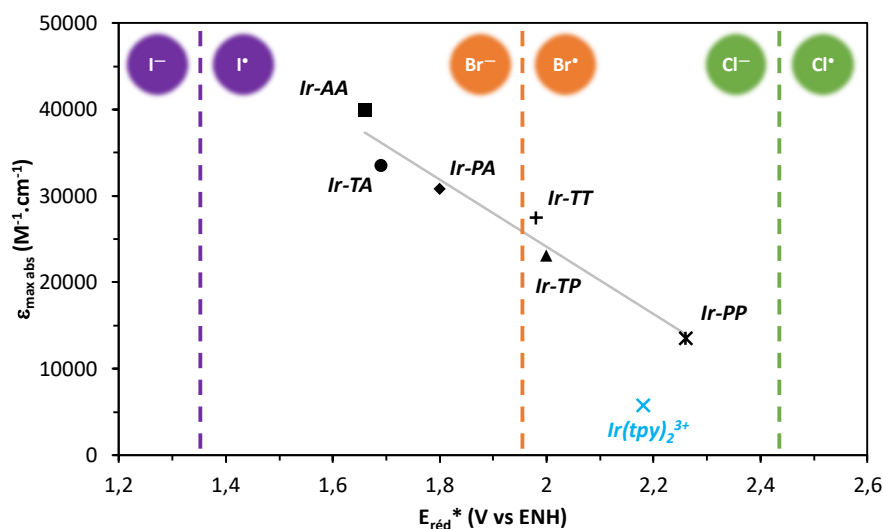


Figure 41 – Corrélation structure-activité : coefficients molaires d'absorption des transitions de plus basse énergie des Ir-tpy vis-à-vis de leurs potentiels de réduction à l'état excité et des potentiels d'oxydation des halogénures dans l'eau

On observe également que, pour la gamme développée, les coefficients d'absorption molaires des transitions de plus basse énergie (**ordonnées de la Figure 41**) sont directement proportionnels, et opposés, aux pouvoirs photo-oxydants.

L'ensemble des données photorédox exploitées dans la **Section 3.2** de ce manuscrit sont répertoriées dans un **tableau de la page 118**. Ces résultats préliminaires sont très encourageants pour photolyser des acides halohydriques et donc photoproduire de l'hydrogène en phase homogène sans donneur sacrificiel d'électron. Les propriétés des six complexes ont dès lors été étudiées en présence d'iodures et bromures.

3.3. Études cinétiques : analyses de Stern-Volmer

Par des expériences de Stern-Volmer (**Figure 42**), des désactivations efficaces de l'état excité ont été confirmées pour les six complexes en présence de concentrations croissantes en iodures, pour les trois complexes les plus photo-oxydants en présence de bromures (Ir-PP > Ir-TP > Ir-TT), et pour aucun en présence de chlorures. Comme mentionné dans l'introduction, peu d'exemples existent à ce jour concernant la photo-oxydation aqueuse des bromures et aucun pour les chlorures. Cette tendance cinétique, coïncidant avec les valeurs thermodynamiques, fournit le premier faisceau d'indices de l'existence d'un transfert d'électron photo-induit. Les relations linéaires obtenues en émission stationnaire, couplées à une stabilité des spectres d'absorption, indiquent que le processus est gouverné par un

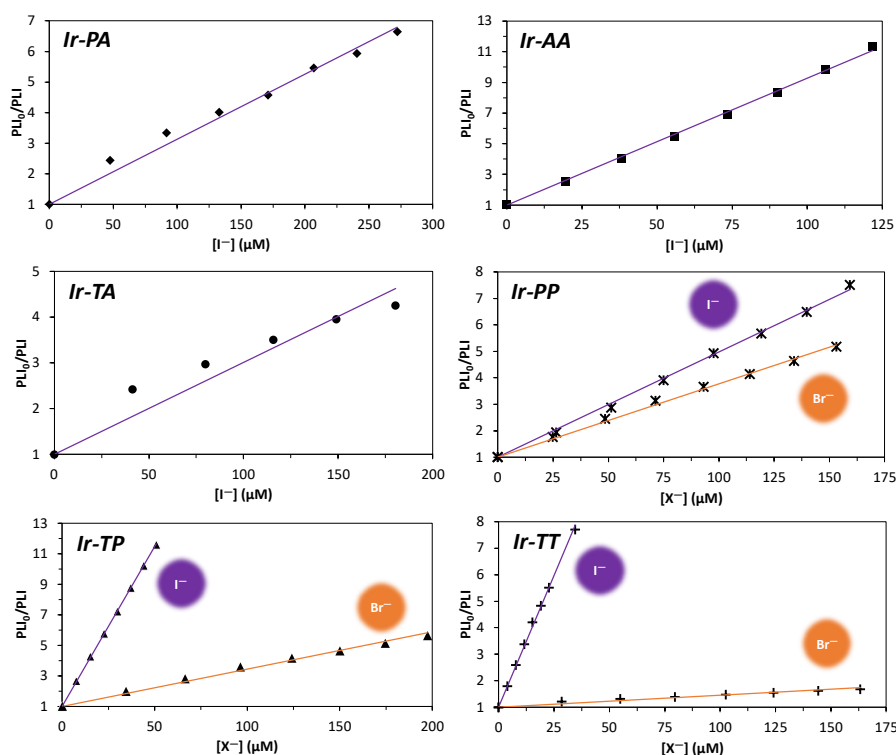


Figure 42 – Analyses de Stern-Volmer des Ir-tpy en présence d'halogénures dans l'eau ($A_{exc} \approx 0,1$)

mécanisme d'inhibition dynamique (**détails dans la Section 3.7**). Excepté deux, toutes les valeurs des constantes cinétiques sont supérieures à la limite de diffusion (**Figure 43 – Équation 7 – page 22**). Les photosensibilisateurs étant trois fois positifs et les halogénures une fois négatifs, une interaction forte entre eux permet ce léger dépassement de k_d . Les deux valeurs inférieures, celles correspondant à l'inhibition des états excités des Ir-TP et Ir-TT par les bromures, sont plus faibles car les forces motrices le sont, respectivement 40 et 20 meV. Tandis que le couple Ir-PP*/ Br^- présente une force motrice de 300 meV et donc un k_q élevé limité par k_d . Cette évolution laisse présager d'un processus photorédox régi par la théorie de Marcus

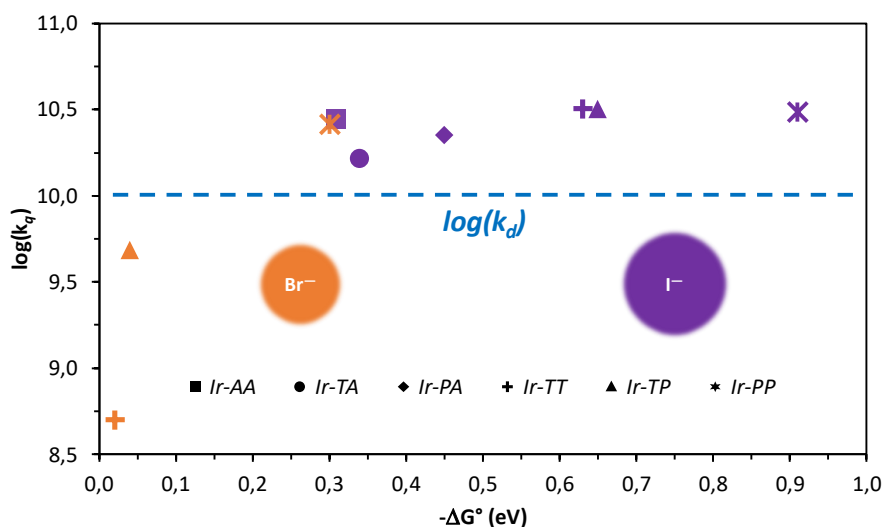


Figure 43 – Diagramme de Rehm-Weller des transferts d'électron photo-induits entre les halogénures et les Ir-tpy dans l'eau vis-à-vis de la limite de diffusion ($r_{Ir} \approx 10 \text{ \AA}$ et $r_{X-} \approx 2 \text{ \AA}$)

(Figure 14 – page 28). Dans la gamme des iodures, cette évolution est moins évidente mais comme le transfert d'électron se trouve dans la zone contrôlée par la diffusion, il est difficile d'en tirer des conclusions. L'ensemble des données photorédox exploitées dans la Section 3.3 de ce manuscrit sont répertoriées dans le tableau de la page 118.

3.4. Investigations mécanistiques : absorption transitoire et spectro-électrochimie

Pour confirmer les transferts d'électron photo-induits suspectés entre nos complexes excités et les halogénures, des mesures en spectroscopie d'absorption résolue dans le temps ont été entreprises (Figure 44). L'objectif est d'y repérer la signature des produits d'oxydation des halogénures (Figure 27 – page 47) et celle des complexes monoréduits, obtenus en spectro-électrochimie (Figure 45).

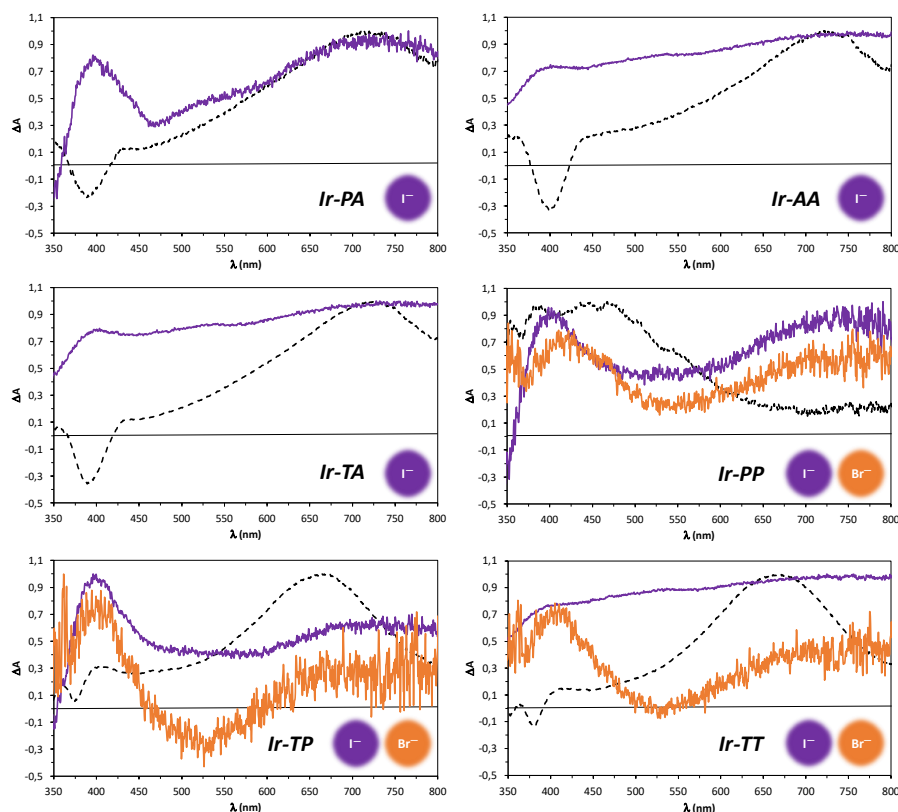


Figure 44 – Absorption transitoire des Ir-tpy sans halogénure (tirets noirs) et avec halogénures (lignes pleines colorées) dans l'eau (50 ns après le pulse à 355 nm) ($A_{exc} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{X-} \approx 400$ mM)

Concernant les états excités, ceux-ci montrent d'intenses bandes d'absorption dans le spectre du visible et le dépeuplement de l'état fondamental peut parfois être observé. Après l'ajout d'un halogénure en suffisance, l'entièreté de l'état excité est désactivée et le spectre différence observé représente donc le signal résultant des photoproduits formés après une excitation. Dans le cadre d'une réaction d'oxydoréduction, nous devrions donc observer les signaux caractéristiques du $I_2^{\bullet-}$ (385 et 750 nm), du $Br_2^{\bullet-}$ (360 nm et, dans une moindre mesure, 700 nm) et du monoréduit (signal positif sur

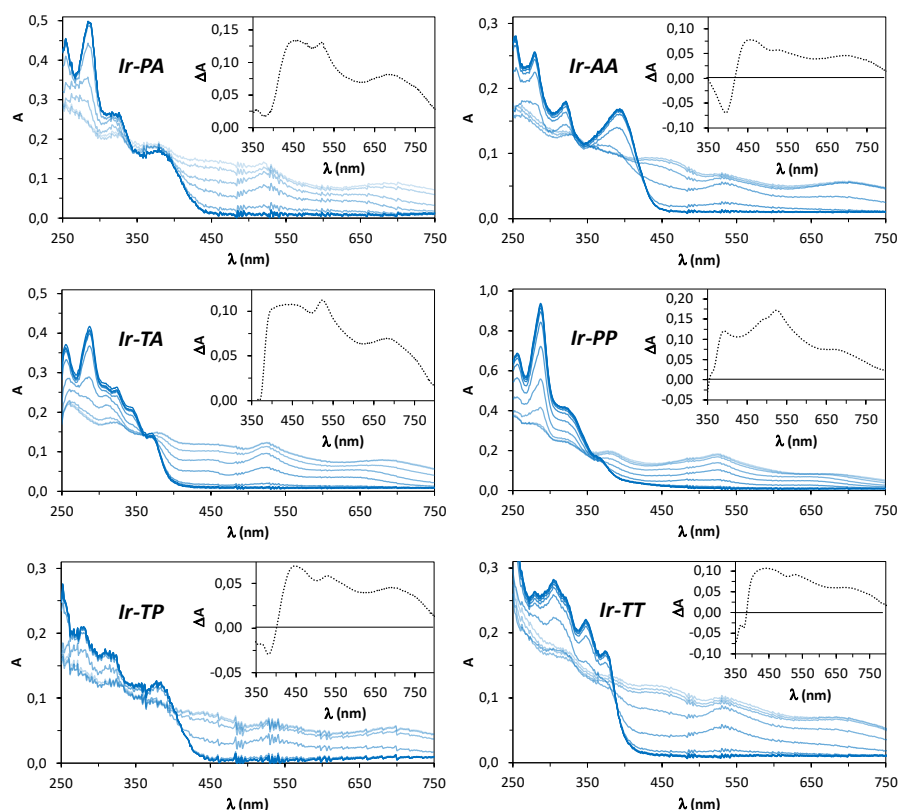


Figure 45 – Spectro-électrochimie par incrément de 100 mV de 0 (bleu foncé) à -1 V (bleu clair) vs Ag des Ir-tpy ($C < 1$ mM) avec 0,3 M de TBAPF₆ comme électrolyte dans l'acétonitrile anhydre (insert : différence entre -1 V et 0 V)

l'ensemble du spectre et parfois un signal négatif en-dessous de 400 nm). Il n'est pas aisé de faire ces observations bien que des pics apparaissent dans les zones d'intérêt.

En effet, le large signal du monoréduit empêche d'observer distinctement les signaux des $X_2^{\bullet-}$. Dans les cas avec l'Ir-AA, l'Ir-TA et l'Ir-TT en présence d'iodures, $I_2^{\bullet-}$ et le complexe monoréduit se chevauchent à priori et le spectre différence résultant est peu interprétable. Pour l'Ir-PA, l'Ir-PP et l'Ir-TP avec les iodures, le signal est plus résolu et l'apparition de $I_2^{\bullet-}$ est observée. Tout comme dans le cas

de l'inhibition de l'état excité des trois complexes les plus photo-oxydants par les bromures, des signaux dans l'UV et dans le rouge, correspondant au $\text{Br}_2^{\bullet-}$, sont observables mais vraisemblablement modifiés par la présence du complexe monoréduit.

Il ne serait donc pas rigoureux de conclure avec certitude à un transfert d'électron photo-induit dans toutes les expériences. Malgré tout, nous avons bien une suspicion de cette réactivité via les analyses cinétiques et la disparition de l'état excité.

3.5. Exploration des propriétés en milieu acide

En vue d'applications où ces composés participeraient à la photolyse d'acides, il faut évaluer leur capacité à résister à de bas pH. Tous nos candidats résistent à un pH = 1. Durant cette exploration, un complexe a montré un comportement inattendu qui a attiré toute notre attention : l'Ir-PP.

Lors d'un titrage par de l'acide sulfurique suivi par spectroscopie stationnaire, l'intensité d'émission a évolué de façon inattendue (**Figure 46**) alors que les spectres d'absorption sont invariables. Jusqu'à un pH = 4, celle-ci n'est pas modifiée. Ensuite, elle diminue jusqu'à un pH = 2, indiquant probablement la protonation des pyridines libres. Cependant, un plateau n'est pas obtenu après cela et l'intensité d'émission augmente sans atteindre de maximum dans la gamme de pH accessible en milieu aqueux. Nous avons alors supposé qu'une seule pyridine en position 4' avait été protonée autour d'un pH = 3 et que la seconde se protonait autour d'un pH = 1. Comme une valeur plateau n'a pas été atteinte dans ces conditions, nous nous sommes

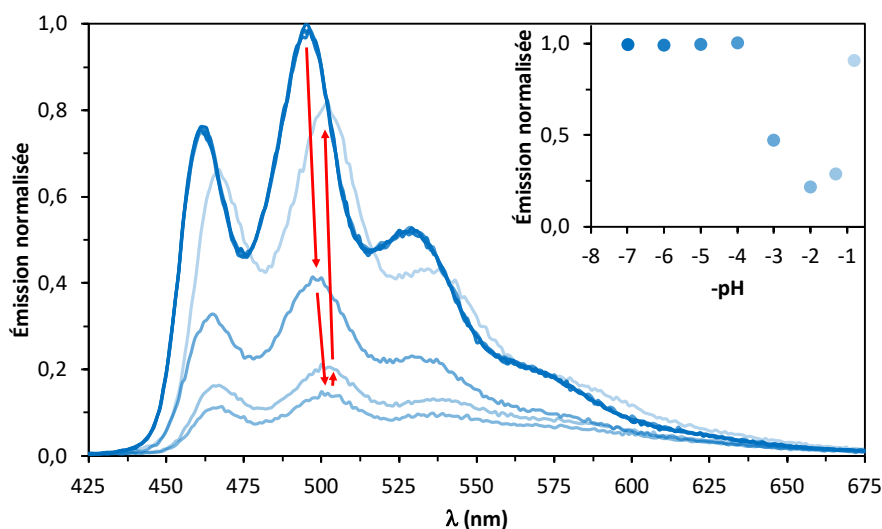


Figure 46 – Titration de Ir-PP (7 μ M) dans l'eau par H_2SO_4 suivi par émission à température ambiante

écartés de la théorie de Brönsted¹⁴⁰ pour continuer le titrage acide avec la fonction d'acidité d'Hammett¹⁴¹.

Cette théorie explique que, lorsque la proportion d'acide (ou de base) devient très importante dans l'eau, ce n'est plus l'ion hydronium (ou hydroxyde) qui est l'acide actif (ou la base active) mais un ion directement lié à la nature de l'acide (ou de la base). Dans le cas du H_2SO_4 , ce serait donc $H_3SO_4^+$, bien plus acide que H_3O^+ . Comme ce cation est plus acide, il existe une autre échelle pour définir l'acidité : H_0 (H_- pour les bases). H_0 dépend de la fraction molaire en acide dans l'eau et de la température. Pour un mélange eau-acide ayant une fraction molaire en acide donnée, H_0 est calculé par l'Équation 20 en

¹⁴⁰ J.N. Brönsted, Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1923**, 718-728

¹⁴¹ L.P. Hammett, A.J. Deyrup, A series of simple basic indicators. I. The acidity functions of mixtures of sulfuric and perchloric acids with water, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 2721-2739

déterminant un rapport de concentrations d'anilines protonées (AnH^+) ou non (An) dans ce mélange. Il est alors possible de tracer des courbes pour chaque acide (**Figure 47**)¹⁴². Ces courbes sont utilisées pour préparer les mélanges désirés. Alors que cette théorie permet de descendre à un $H_0 = -12$ pour l'acide sulfurique, il est possible de descendre jusque -63 avec l'hélonium (HeH^+)¹⁴³.

$$H_0 = pK_{\text{AnH}^+} + \log\left(\frac{[\text{An}]}{[\text{AnH}^+]}\right) \quad \text{Équation 20}$$

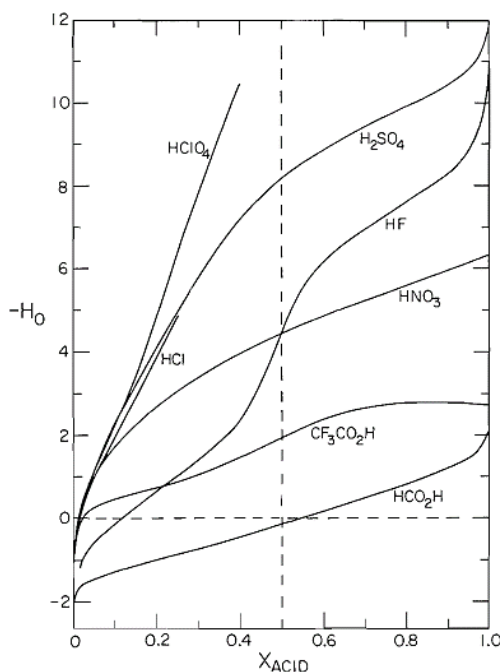


Figure 47 – Relation entre H_0 et la fraction molaire en acide pour quelques acides (repris de *Modern Physical Organic Chemistry*)

¹⁴² E.V. Anslyn, D.A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, 2006

¹⁴³ S.G. Lias, J.F. Liebman, R.D. Levin, Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules; Heats of Formation of Protonated Molecules, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1984**, 695-808

Le titrage a donc été réalisée pour l'Ir-PP avec des fractions molaires croissantes en acide sulfurique (H_0 décroissant) (**Figure 48**). Nous avons constaté que, de manière spectaculaire, l'intensité de photoluminescence explosait alors que les spectres d'absorption sont invariables. Alors que l'intensité d'émission avait septuplé, le temps de vie à l'état excité était désormais de 5,8 μ s sous air (1,2 μ s initialement). Il faut mettre en évidence que la presque invariance dans les spectres d'émission et d'absorption nous fait penser que les orbitales limites impliquées dans les processus photorédox (*HOMO* et *LUMO*) ne sont pas impactées par l'acidité plus ou moins grande du milieu. Nous faisons la supposition que cette variation d'intensité de photoluminescence est d'origine multifactorielle. Tout d'abord, le changement de contre-anions, dû à la présence de sulfates en milieu aqueux, a pu influencer la photophysique du complexe. Aussi, la viscosité croissante doit également jouer un rôle dans l'intensité de la luminescence.

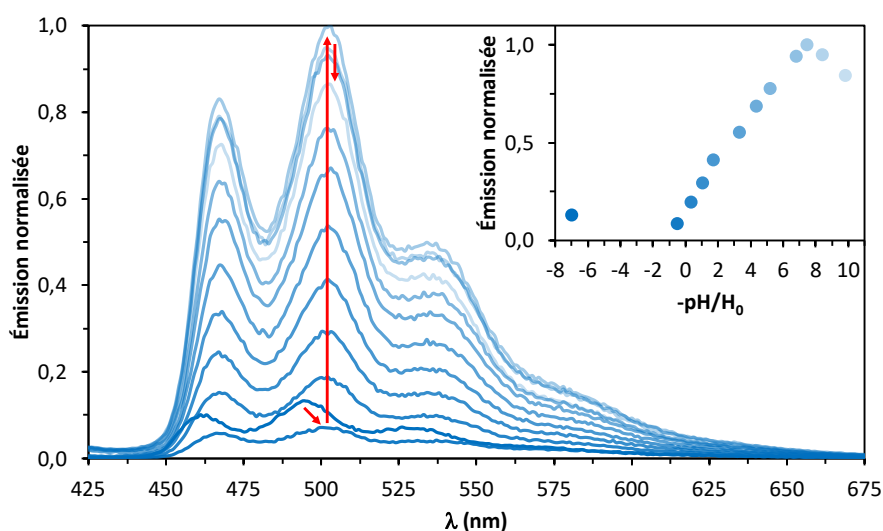


Figure 48 – Titrage Hammett de Ir-PP (7 μ M) dans l'eau par H_2SO_4 suivi par émission à température ambiante

Nous n'avons à ce jour pas encore pu rationaliser ces observations mais nous avons tenté une analyse de Stern-Volmer au H_0 proposant l'émission la plus intense : -7,46 (~40 %mol H_2SO_4) (**Figure 49**). Avec des chlorures, jusqu'ici jamais oxydés en milieu aqueux, nous avons observé une nette extinction de la luminescence avec un k_q de $1,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Cela peut sembler faible mais la limite de diffusion (**Équation 7 – page 22**) dans l'acide sulfurique est de l'ordre du $10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Nous sommes donc en présence d'une désactivation dynamique efficace non limitée par la diffusion (**détails dans la Section 3.7**).

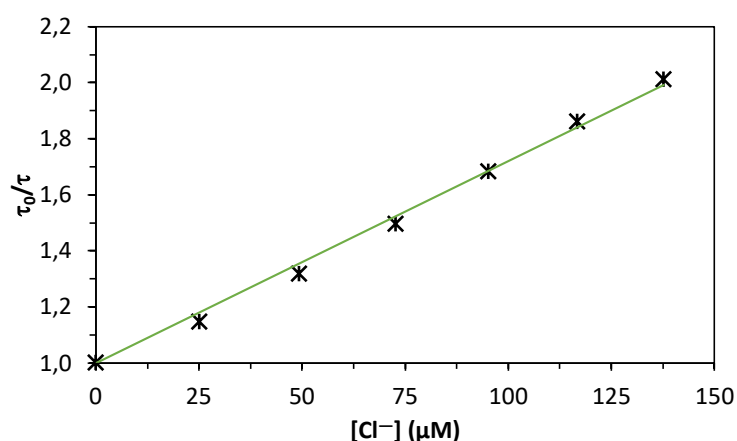


Figure 49 – Analyse de Stern-Volmer de Ir-PP (7 μM) en présence de chlorures dans une solution de H_2SO_4 à $H_0 = -7,46$

Bien que ce résultat préliminaire soit encourageant, il nous a été impossible de prouver la présence d'un transfert d'électron entre un complexe protoné et les chlorures. En outre, travailler dans l'acide sulfurique est inenvisageable pour les applications visées. C'est pourquoi nous avons conçu un photosensibilisateur, qui, en milieu neutre, mime la structure de l'Ir-PP en milieu acide grâce à des pyridines méthylées en position 4' des terpyridines (**Chapitre IV**).

3.6. Conclusion

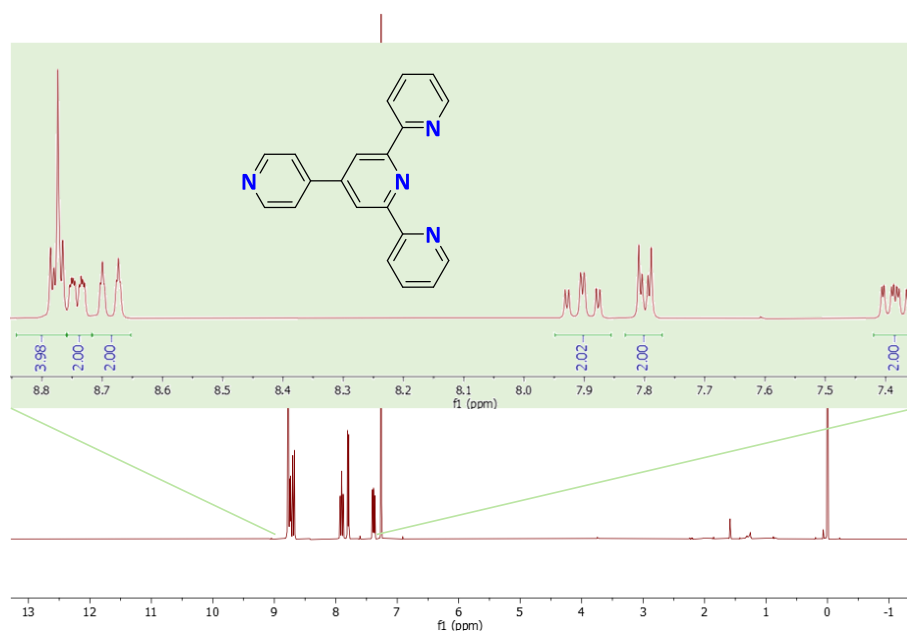
Une gamme de complexes Ir-tpy, dont certains inédits, a été synthétisée via une procédure courte et efficace. Ces photosensibilisateurs ont montré des absorptions drastiquement augmentées vis-à-vis d'un composé de référence non substitué. Par rapport aux Ir-tpy fonctionnalisés présents dans la littérature, notre série de photosensibilisateurs se trouve dans la moyenne en termes d'absorption mais elle a l'avantage d'avoir de longs temps de vie de l'état excité permettant de la photoréactivité et des luminescences de haute énergie. Il en résulte des espèces hautement photo-oxydantes. Une corrélation entre la structure des complexes et leur activité photorédox a été mise en évidence : plus les complexes portent des groupements électrodonneurs, mieux ils absorbent et moins ils sont photo-oxydants. Le *quenching* de l'état excité du photosensibilisateur par des iodures et bromures a été investigué par des méthodes spectroscopiques. Les constantes cinétiques correspondant à ces processus semblent limitées par la diffusion (k_q de l'ordre du $10^{11} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Des expériences de spectro-électrochimie couplées à des expériences de spectroscopie d'absorption transitoire dans la nanoseconde en présence de bromures et iodures sont un faisceau d'indices prouvant l'existence d'un transfert d'électron photo-induit. La photo-oxydation des bromures aqueux est une rareté intéressante dans le domaine de la conversion de l'énergie solaire. Une exploration du comportement des photosensibilisateurs en milieu acide a démontré qu'une photo-oxydation des chlorures était possible pour un complexe particulier. Compte tenu de son potentiel, ce composé a été adapté dans sa structure afin d'atteindre le sommet de la photo-oxydation des halogénures (**Chapitre IV**). L'ensemble de ces résultats sont déjà prometteurs pour les applications souhaitées mais ne sont qu'un pas vers de nouvelles avancées.

3.7. Données supplémentaires

Synthèse des ligands tpy P – A – T¹⁴⁴. Dans un ballon de 250 mL, la 2-acétylpyridine (4,52 mL – 40 mmol), l'aldéhyde souhaité (P : 1,88 mL – 20 mmol ; A : 2,43 mL – 20 mmol ; T : 2,36 mL – 20 mmol), 58 mL d'ammoniaque 25 %vol, 3 g d'hydroxyde de potassium en poudre et 100 mL d'éthanol ont été introduits. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 4 jours à température ambiante. Après cela, un précipité a été récupéré et lavé généreusement à l'éthanol refroidi à 0°C sur un Büchner. La poudre a été séchée dans un dessiccateur sous vide. Le ligand P – A – T a été obtenu pour un rendement de 50 – 40 – 40 % (P : 3 g – 10 mmol ; A : 2,7 g – 8 mmol ; T : 2,6 g – 8 mmol).

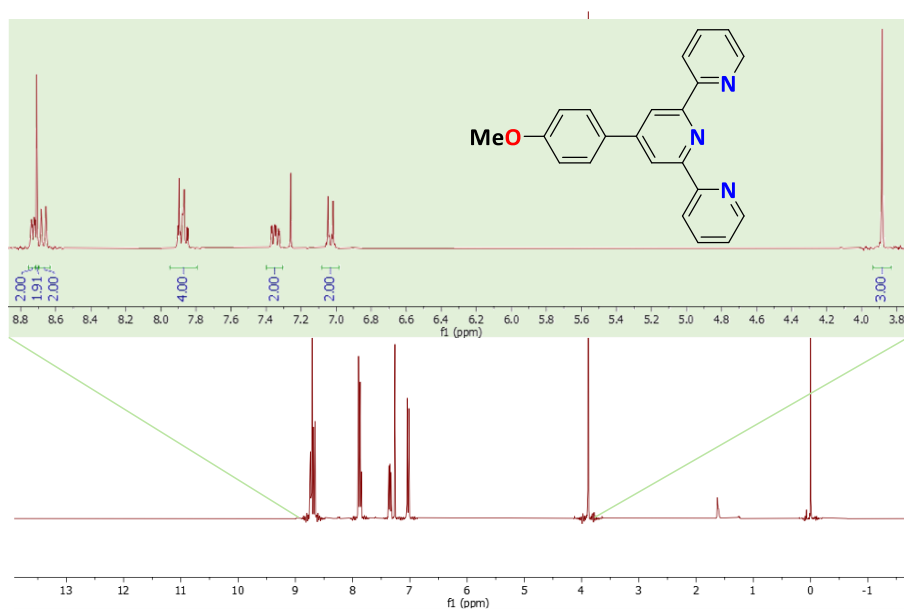
¹⁴⁴ J. Wang, G. Hanan, A Facile Route to Sterically Hindered and Non-Hindered 4'-Aryl-2,2':6',2''-Terpyridines, *Synlett* **2005**, 1251-1254

Ligand P. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 – 8,76 (m, 4H), 8,74 (ddd, $J = 4,8 - 1,8 - 0,9$ Hz, 2H), 8,69 (dt, $J = 8,0 - 1,1$ Hz, 2H), 7,90 (td, $J = 8,0 - 1,8$ Hz, 2H), 7,83 – 7,77 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J = 7,5 - 4,8 - 1,2$ Hz, 2H).



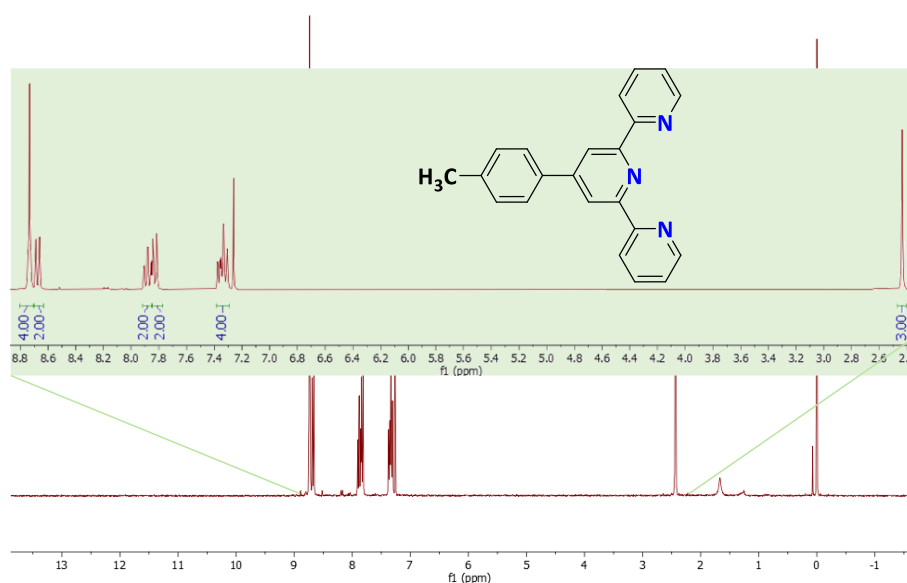
Spectre RMN ^1H du ligand P enregistré dans le chloroforme à 293 K et 300 MHz

Ligand A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (ddd, $J = 4,8 - 1,8 - 0,9$ Hz, 2H), 8,71 (s, 2H), 8,67 (dt, $J = 8,0 - 1,1$ Hz, 2H), 7,95 – 7,79 (m, 4H), 7,35 (ddd, $J = 7,5 - 4,8 - 1,2$ Hz, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).



Spectre RMN ^1H du ligand A enregistré dans le chloroforme à 293 K et 300 MHz

Ligand T. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 – 8,70 (m, 4H), 8,67 (dt, J = 7,9 - 1,1 Hz, 2H), 7,88 (td, J = 7,8 - 1,8 Hz, 2H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).



Spectre RMN ^1H du ligand T enregistré dans le chloroforme à 293 K et 300 MHz

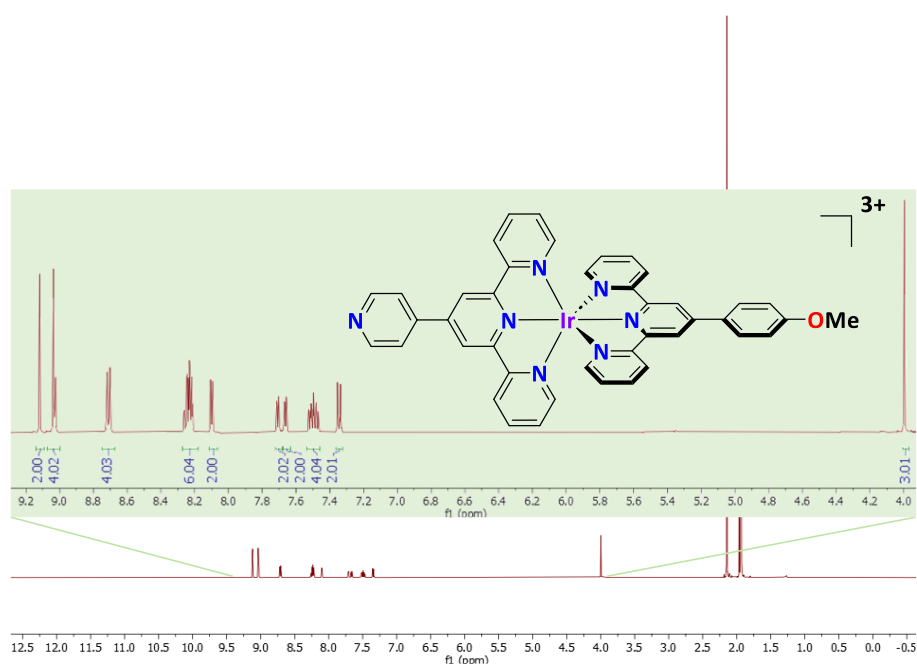
Synthèse des complexes Ir-tpy.

1^{ère} complexation. Dans un tube scellé de 100 mL, l'hexachloroiridate (III) d'ammonium (210 mg – 0,44 mmol), le ligand souhaité (P : 136,6 mg – 0,44 mmol ; A : 149,3 mg – 0,44 mmol ; T : 142,3 mg – 0,44 mmol) et 40 mL d'éthylène glycol dégazé ont été introduits. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 15 minutes à 160°C dans l'obscurité et sous argon. Après réaction, une fois à température ambiante, 40 mL d'eau mQ ont été ajoutés sous agitation. Le précipité rouge a été recueilli et lavé (3x à l'eau mQ, 1x à l'acétonitrile, 1x au chloroforme, 1x à l'éthanol et 1x à

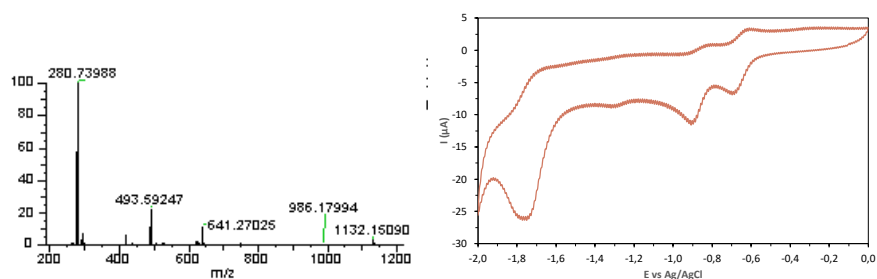
l'éther diéthylique). La poudre a été séchée dans un dessiccateur sous vide.

2^{ème} complexation. Dans un tube scellé de 50 mL, la moitié du stock de l'intermédiaire souhaité, le ligand souhaité (P : 68,3 mg – 0,22 mmol ; A : 74,7 mg – 0,22 mmol ; T : 71,2 mg – 0,22 mmol) et 12 mL d'éthylène glycol dégazé ont été introduits. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 30 minutes à 200°C dans l'obscurité et sous argon. Après réaction, une fois à température ambiante, 12 mL d'eau mQ ont été ajoutés ainsi que 220 mg de NH_4PF_6 sous agitation. Le précipité jaune a été recueilli, lavé abondamment avec de l'eau mQ et dissous dans une quantité minimale d'acétonitrile (Ir-TT : diméthylformamide). Le complexe a ensuite été précipité sous agitation avec de l'éther diéthylique (équivalent à 5 volumes d'acétonitrile/diméthylformamide). La poudre a été isolée, lavée abondamment avec de l'éther diéthylique et séchée dans un dessiccateur sous vide. Le complexe Ir-PA – Ir-TA – Ir-TP – Ir-AA – Ir-PP – Ir-TT a été obtenu avec des contre-anions hexafluorophosphates pour un rendement sur deux étapes de 72 – 63 – 70 – 60 – 66 – 57 % (Ir-PA : 202,3 mg – 0,16 mmol ; Ir-TA : 178,7 mg – 0,14 mmol ; Ir-TP : 194,2 mg – 0,16 mmol ; Ir-AA : 172,4 mg – 0,13 mmol ; Ir-PP : 181,2 mg – 0,15 mmol ; Ir-TT : 159,8 mg – 0,13 mmol). Les spectres RMN ^1H , les spectres de masse, les voltampérométries cycliques et les émissions des analyses de Stern-Volmer pour chaque complexe sont classées par complexe ci-après.

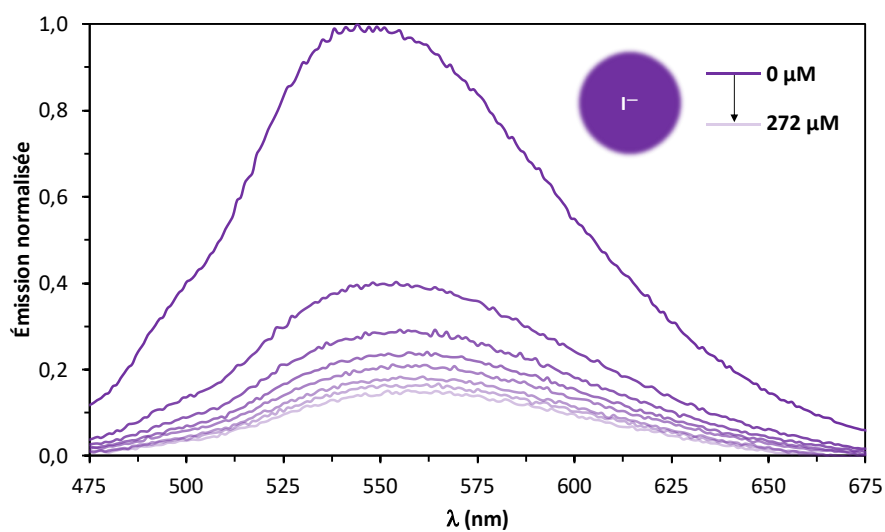
Ir-PA. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,12 (s, 2H), 9,08 – 9,00 (m, 4H), 8,71 (dt, $J = 8,2 - 1,4$, 4H), 8,27 – 8,18 (m, 6H), 8,12 – 8,06 (m, 2H), 7,71 (ddd, $J = 5,8 - 1,5 - 0,7$ Hz, 2H), 7,66 (ddd, $J = 5,7 - 1,4 - 0,6$ Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{ON}_7\text{Ir}]^{3+} = 280,07265$; 280,07359 détecté.



Spectre RMN ^1H du complexe Ir-PA enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz

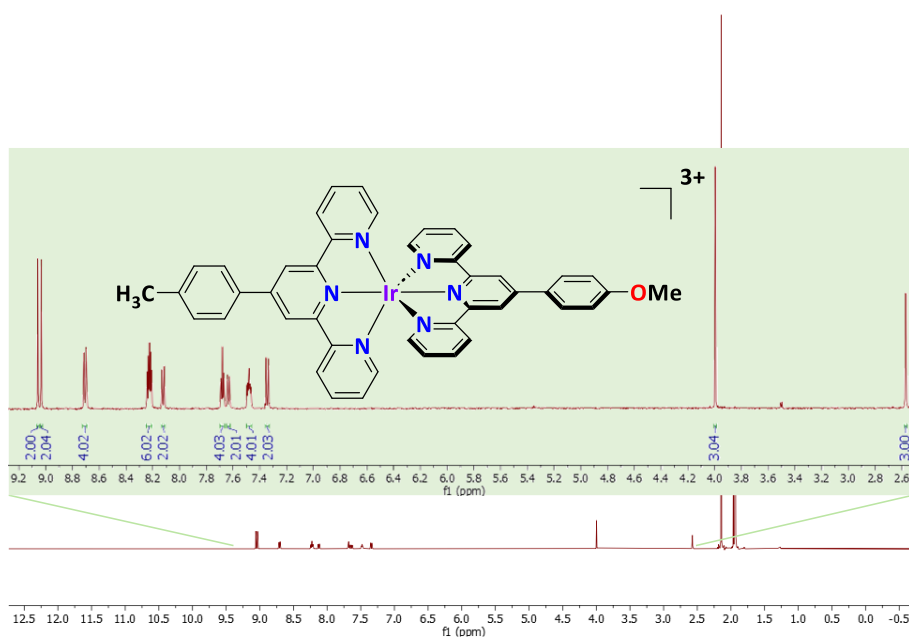


HRMS (ESI) du complexe Ir-PA (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-PA vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)

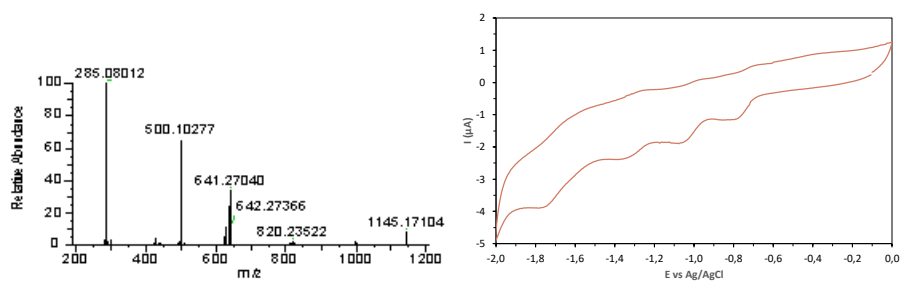


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-PA excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau

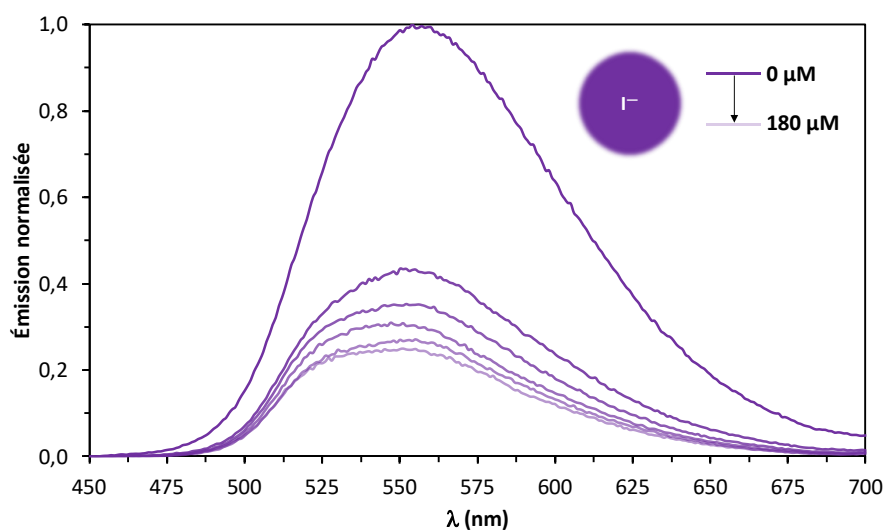
Ir-TA. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,06 (s, 2H), 9,03 (s, 2H), 8,71 (dq, $J = 8,1 - 1,2$ Hz, 4H), 8,25 – 8,21 (m, 6H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,68 (td, $J = 5,5 - 1,4$ Hz, 4H), 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 4H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{ON}_6\text{Ir}]^{3+} = 284,41279$; 284,41356 détecté.



Spectre RMN ^1H du complexe Ir-TA enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz

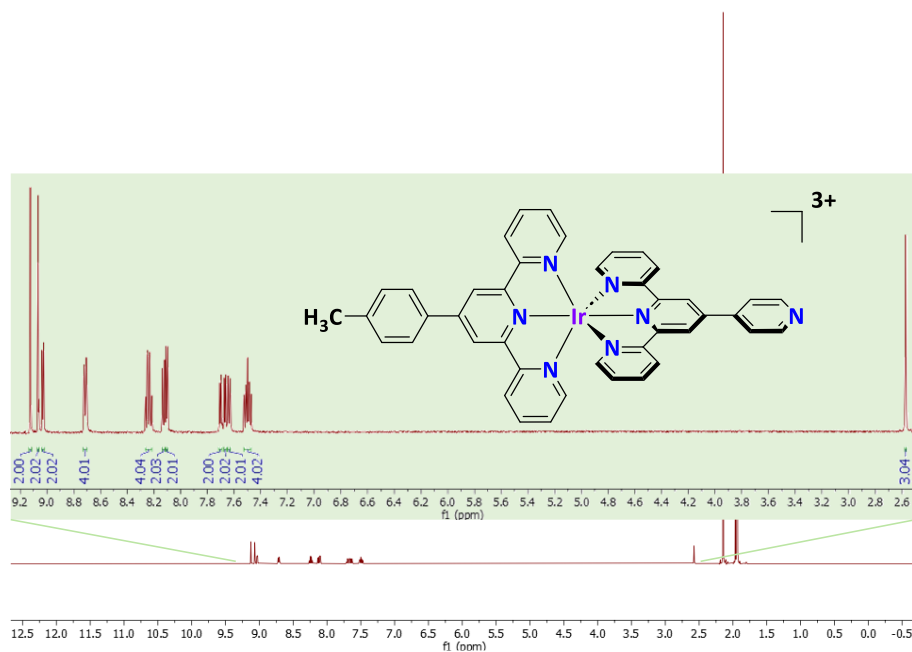


HRMS (ESI) du complexe Ir-TA (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-TA vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)

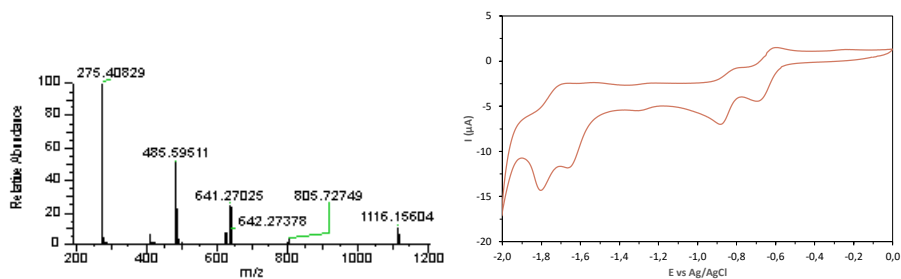


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-TA excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau

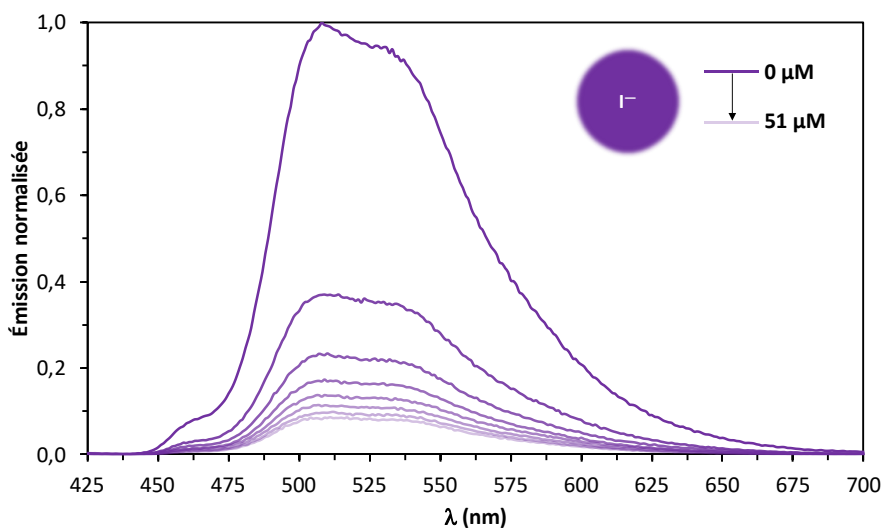
Ir-TP. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,12 (s, 2H), 9,07 (s, 2H), 9,04 – 9,02 (m, 2H), 8,74 – 8,69 (m, 4H), 8,26 – 8,22 (m, 4H), 8,14 – 8,12 (m, 2H), 8,11 – 8,10 (m, 2H), 7,70 (ddd, $J = 5,7 - 1,5 - 0,6$ Hz, 2H), 7,67 (ddd, $J = 5,8 - 1,5 - 0,7$ Hz, 2H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 4H), 2,57 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{Ir}]^{3+} = 274,74101$; 274,74170 détecté.



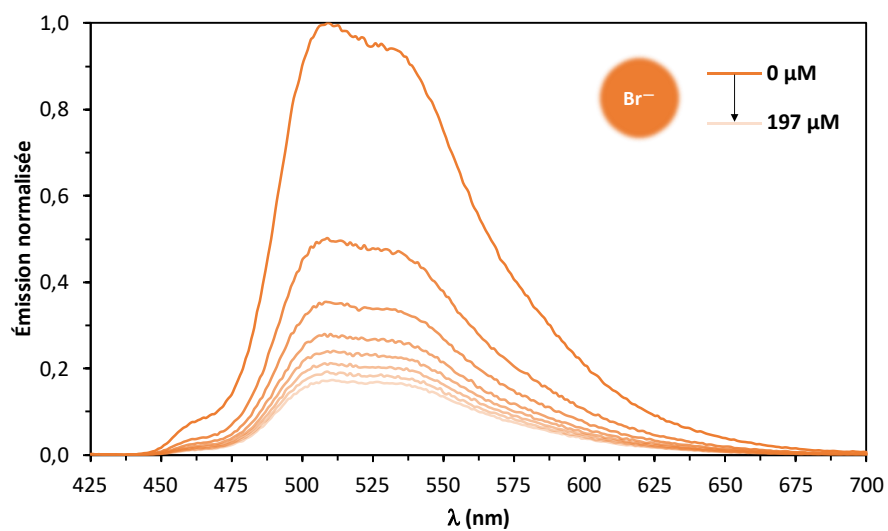
Spectre RMN ^1H du complexe Ir-TP enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz



HRMS (ESI) du complexe Ir-TP (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-TP vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)

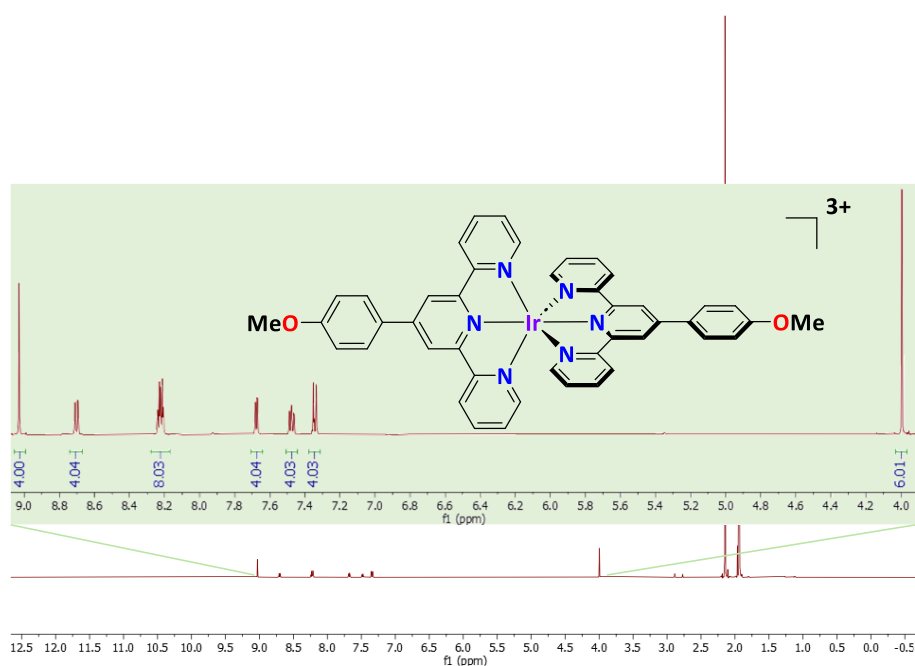


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-TP excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau

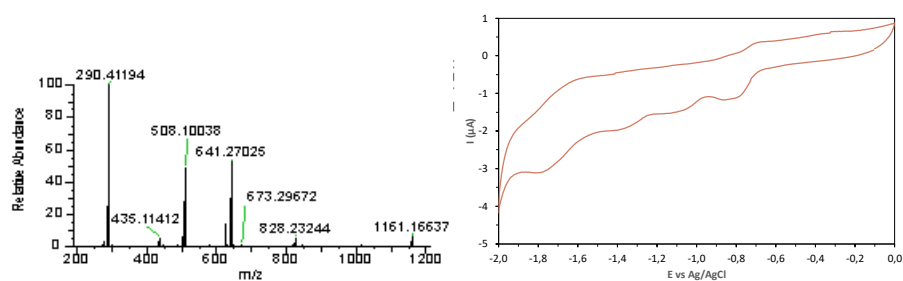


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-TP excité à 365 nm lors de l'ajout de bromure dans l'eau

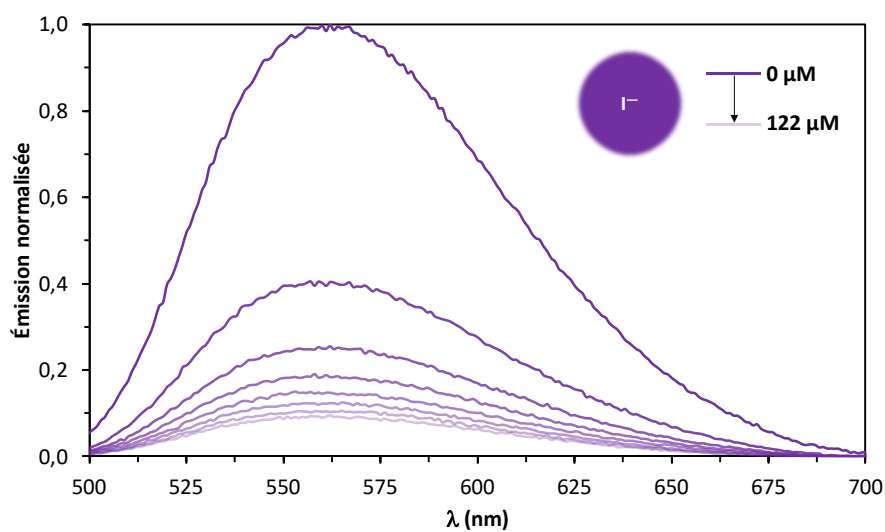
Ir-AA. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,03 (s, 4H), 8,70 (ddd, $J = 8,1 - 1,4 - 0,7$ Hz, 4H), 8,28 – 8,17 (m, 8H), 7,68 (ddd, $J = 5,7 - 1,4 - 0,7$ Hz, 4H), 7,48 (ddd, $J = 7,8 - 5,7 - 1,4$ Hz, 4H), 7,38 – 7,31 (m, 4H), 4,00 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_6\text{Ir}]^{3+} = 289,74442$; 289,74495 détecté.



Spectre RMN ^1H du complexe Ir-AA enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz

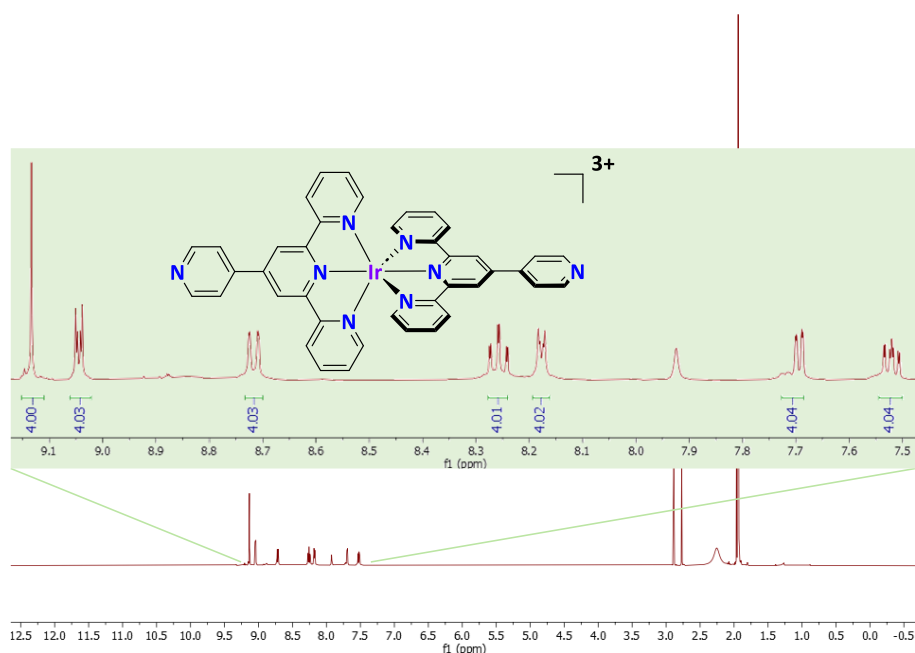


HRMS (ESI) du complexe Ir-AA (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-AA vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)

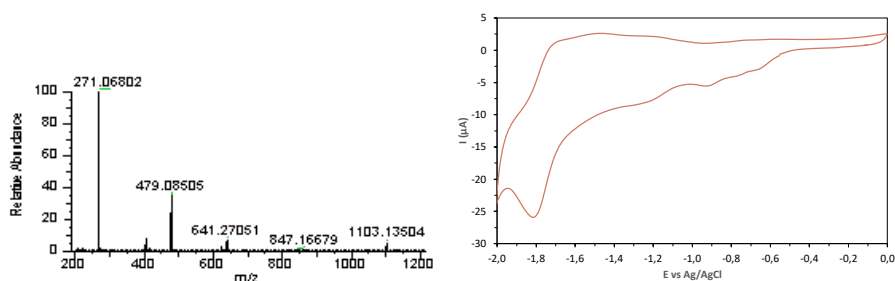


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-AA excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau

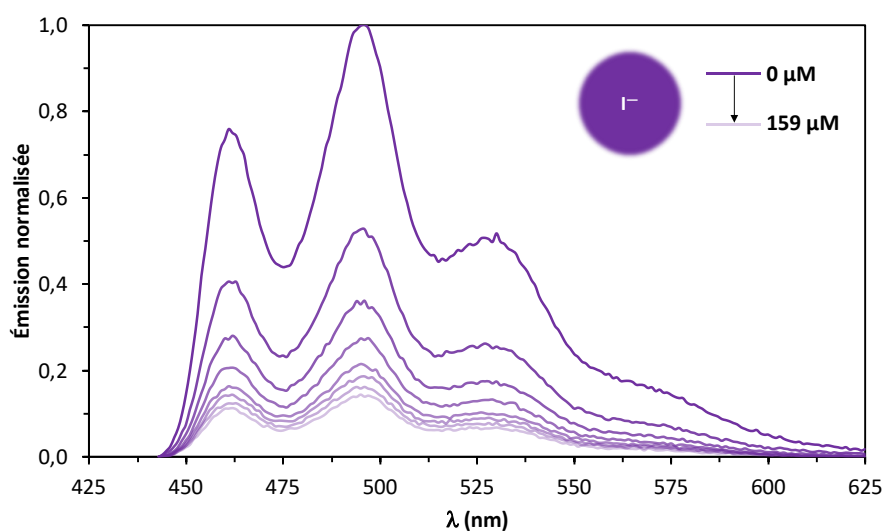
Ir-PP. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,13 (s, 4H), 9,06 – 9,02 (m, 4H), 8,72 (ddd, $J = 8,2 - 1,5 - 0,7$ Hz, 4H), 8,26 (td, $8,0 - 1,4$ Hz, 4H), 8,19 – 8,16 (m, 4H), 7,69 (ddd, $J = 5,7 - 1,5 - 0,7$ Hz, 4H), 7,52 (ddd, $J = 7,8 - 5,7 - 1,4$ Hz, 4H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{40}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{Ir}]^{3+} = 270,40088$; 270,40140 détecté.



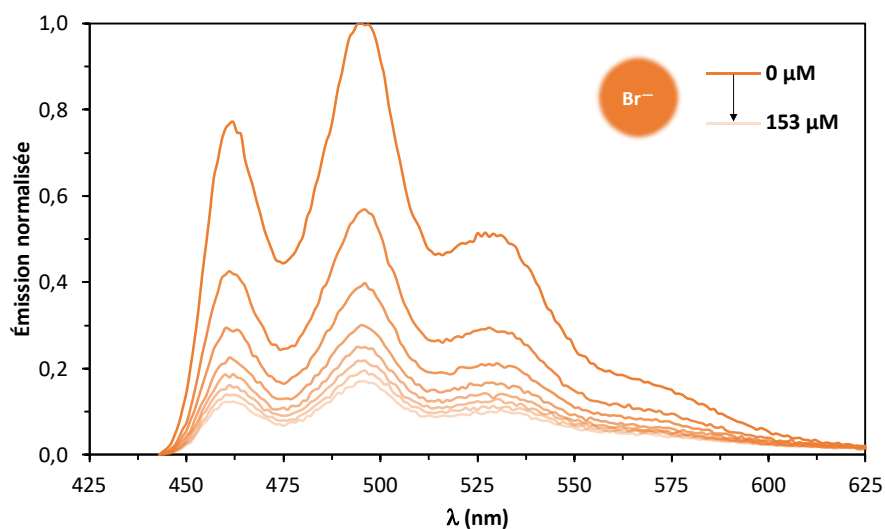
Spectre RMN ^1H du complexe Ir-PP enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz



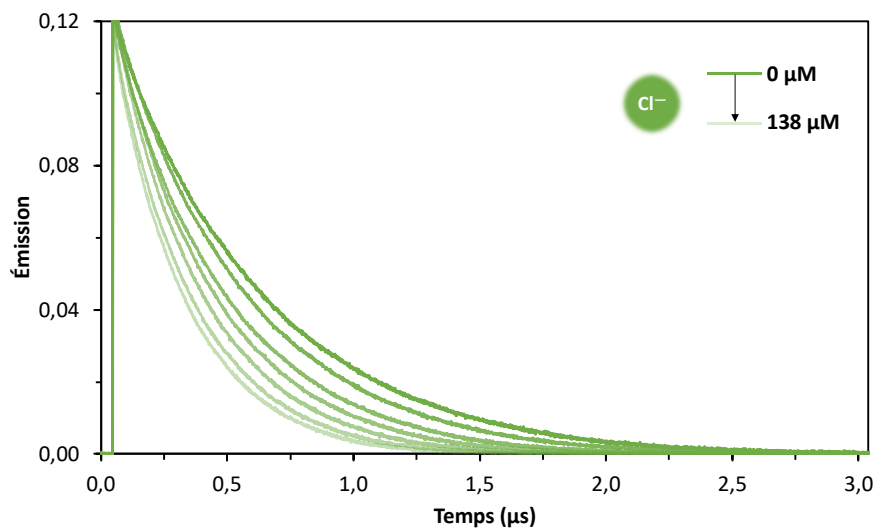
HRMS (ESI) du complexe Ir-PP (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-PP vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)



Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-PP excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau

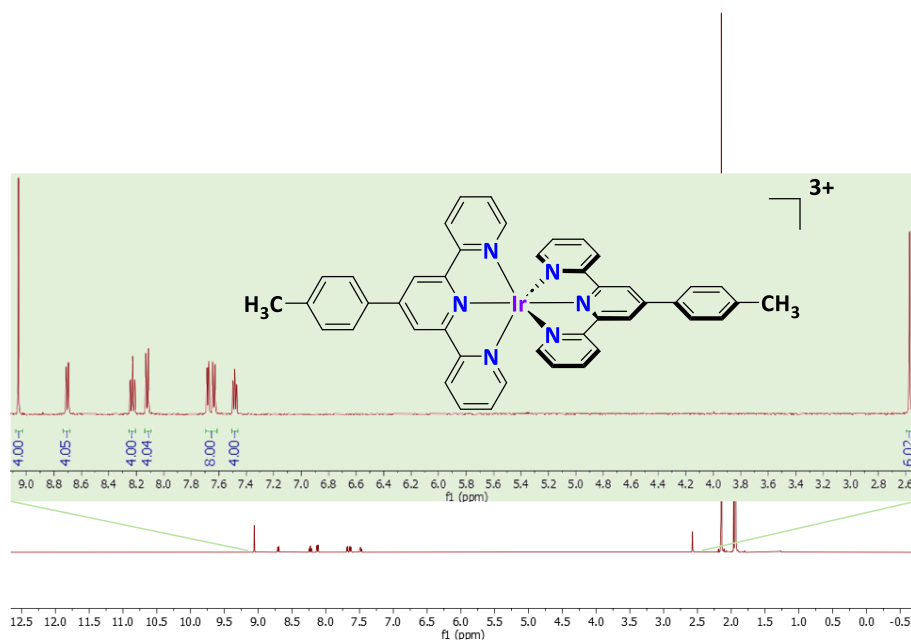


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-PP excité à 365 nm lors de l'ajout de bromure dans l'eau

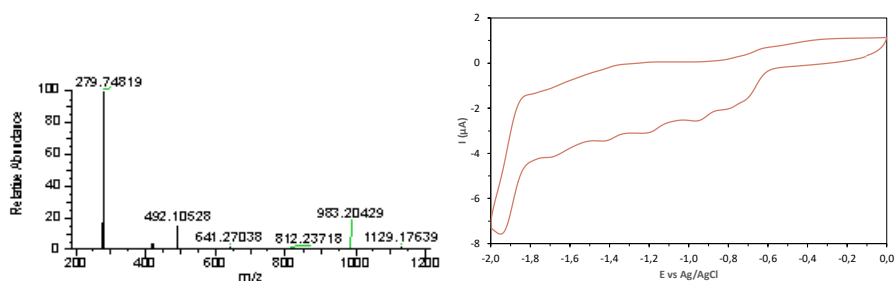


Suivi de l'inhibition de la photoluminescence à 505 nm du complexe Ir-PP excité à 355 nm lors de l'ajout de chlorure dans du H_2SO_4 $H_0 = -7,46$

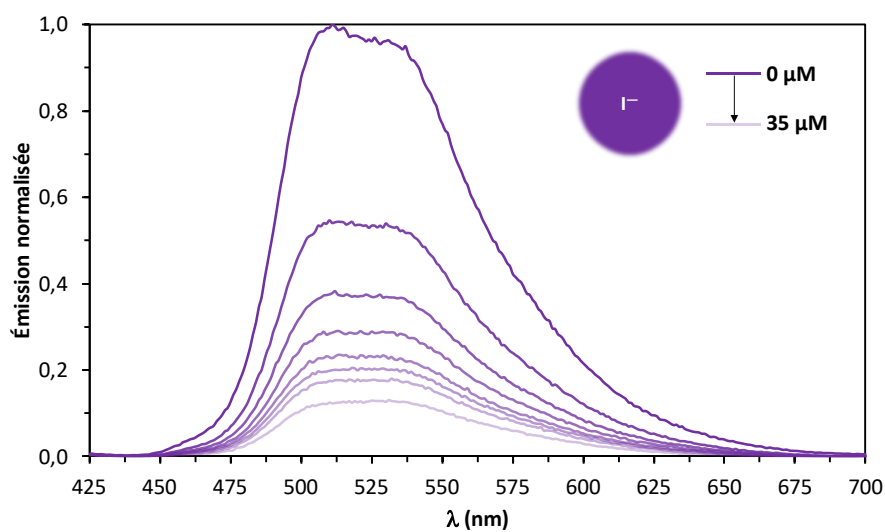
Ir-TT. RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 9,06 (s, 4H), 8,70 (dt, $J = 8,1 - 1,0$ Hz, 4H), 8,23 (td, $J = 7,9 - 1,5$ Hz, 4H), 8,14 – 8,09 (m, 4H), 7,69 – 7,61 (m, 8H), 7,48 (ddd, $J = 7,8 - 5,7 - 1,4$ Hz, 4H), 2,57 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{Ir}]^{3+} = 279,08115$; 279,08216 détecté.



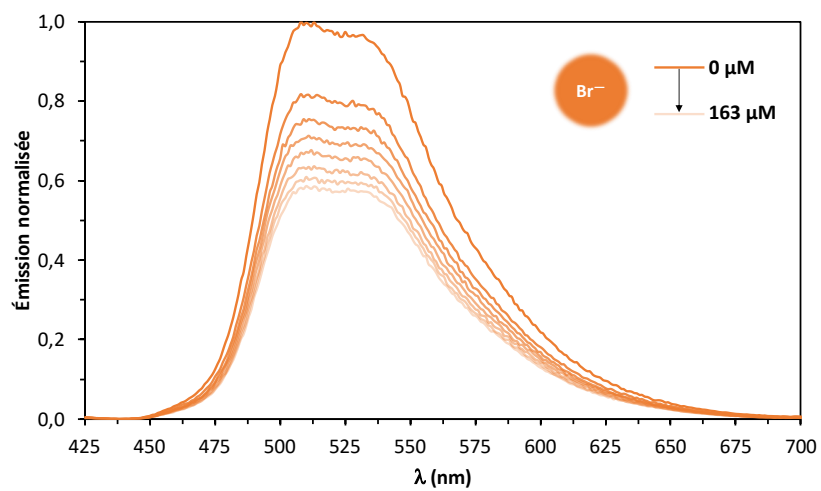
Spectre RMN ^1H du complexe Ir-TT enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 500 MHz



HRMS (ESI) du complexe Ir-TT (gauche) et voltampérométrie cyclique en réduction du complexe Ir-TT vs Ag/AgCl avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile à 0,3 V/s (droite)



Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-TT excité à 365 nm lors de l'ajout d'iodure dans l'eau



Suivi de l'inhibition de la photoluminescence du complexe Ir-TT excité à 365 nm lors de l'ajout de bromure dans l'eau

Données photorédox des Ir-tpy étudiés dans l'eau par rapport à la référence Ir(tpy)₂³⁺ (dans l'acétonitrile).

Complexes	<i>Ir-AA</i>	<i>Ir-TA</i>	<i>Ir-PA</i>	<i>Ir-TT</i>	<i>Ir-TP</i>	<i>Ir-PP</i>	<i>Ir(tpy)₂³⁺</i> (MeCN) ¹³⁷
$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)	393	380	379	373	369	361	352
$\epsilon_{\text{max abs}}$ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	39 900	33 500	30 800	27 500	23 100	13 600	5 800
$\lambda_{\text{ém}}$ (nm)	560	557	553	508 - 529	506 - 528	464 - 497 - 529	458 - 489 - 521
E_{00} (eV)	2,21	2,23	2,24	2,44	2,45	2,67	2,71
$\tau_{\text{Air-Ar}}$ (μs)	2,6 - 8,4	2,4 - 6,2	1,7 - 5,0	6,7 - 23,6	6,3 - 24,6	1,2 - 1,3	1,0 - 1,2
$\Phi_{\text{PL Air-Ar}}$ (%)	0,5 - 4,8	0,5 - 5,6	0,3 - 1,2	4,4 - 16,1	4,1 - 14,2	4,4 - 16,1	2,5 - 8,0
$E_{\text{réd}}$ (V vs Ag/AgCl)	-0,75	-0,74	-0,64	-0,66	-0,65	-0,61	-0,53
$E_{\text{réd}}^*$ (V vs ENH)	1,66	1,69	1,80	1,98	2,00	2,26	2,18
$-\Delta G^{\circ}_{\text{KI}}$ (eV)	0,31	0,34	0,45	0,63	0,65	0,91	0,83
$k_q \text{ KI}$ (10 ⁹ M ⁻¹ .s ⁻¹)	27,8	16,3	22,5	32,0	31,7	30,6	/
$-\Delta G^{\circ}_{\text{KBr}}$ (eV)	-0,30	-0,27	-0,16	0,02	0,04	0,30	0,22
$k_q \text{ KBr}$ (10 ⁹ M ⁻¹ .s ⁻¹)	/	/	/	0,5	4,8	26,1	/
$-\Delta G^{\circ}_{\text{KCl}}$ (eV)	-0,77	-0,74	-0,63	-0,45	-0,43	-0,17	-0,25

CHAPITRE IV - PHOTO-OXYDATION DES CHLORURES DANS L'EAU AVEC UN COMPLEXE D'IRIDIUM PENTACATIONIQUE

*« Le succès vient de la curiosité, de la concentration, de la
persévérance et de l'autocritique. »*

ALBERT EINSTEIN

4.1. Contexte de l'étude

La photoproduction de combustibles durables par la photoréduction du dioxyde de carbone¹⁴⁵ ou de protons¹⁴⁶ dépend d'une source d'électrons. Compte tenu de sa grande abondance, l'eau pourrait être cette source. Cependant, le processus complexe d'oxydation de l'eau, qui implique de multiples électrons et protons¹⁴⁷, a entravé la réalisation de la photolyse de l'eau à l'aide de l'énergie solaire. Les halogénures représentent une alternative réaliste à l'eau et pourraient offrir une source durable d'électrons étant donné leur abondance sur Terre¹⁴⁸. En effet, l'oxydation des halogénures ne nécessite que deux électrons et n'implique pas de protons, contournant ainsi la barrière cinétique associée à l'oxydation de l'eau. En raison de ses propriétés thermodynamiques favorables, la photolyse de HX (où X = Cl⁻, Br⁻ ou I⁻) a été reconnue comme la réaction la plus souhaitable (**Figure 25B – Équation 16 – page 44**)¹⁴⁹. Bien que l'oxydation en milieu aqueux des chlorures présente des défis importants ($E_{ox} = 2,43$ V vs ENH) par rapport à celle des bromures et iodures (respectivement 1,96 et 1,35 V vs ENH)¹⁵⁰, son abondance en fait le candidat préféré pour la photolyse d'acide halohydrique. Fait

¹⁴⁵ A. Chebbi, A. Sinopoli, A. Abotaleb, Y. Bicer, Photocatalytic conversion of carbon dioxide, methane, and air for green fuels synthesis, *Catal. Sci. Technol.* **2023**, 4895-4918

¹⁴⁶ T. Teets, D. Nocera, Photocatalytic hydrogen production, *Chem. Commun.* **2011**, 9268-9274

¹⁴⁷ M. Huynh, T. Meyer, Proton-Coupled Electron Transfer, *Chem. Rev.* **2007**, 5004-5064

¹⁴⁸ L. Troian-Gautier, M. Turlington, S. Wehlin, A. Maurer, M. Brady, W. Swords, G. Meyer, Halide Photoredox Chemistry, *Chem. Rev.* **2019**, 4628-4683

¹⁴⁹ Y.-J. Yuan, Z.-T. Yu, D.-Q. Chen, Z.-G. Zou, Metal-complex chromophores for solar hydrogen generation, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 603-631

¹⁵⁰ D. Stanbury, *Reduction Potentials Involving Inorganic Free Radicals in Aqueous Solution*, **1989**

remarquable, le chlore est le vingtième élément le plus abondant dans la croûte terrestre¹⁵¹ et représente environ 2 % du poids de l'eau de mer¹⁵². L'un des principaux défis de la photo-oxydation des chlorures est la nécessité de générer des photo-oxydants puissants. Il n'existe qu'une poignée de photosensibilisateurs capables de réaliser l'oxydation des chlorures. Il convient de noter que ces exemples font principalement état de l'oxydation des chlorures dans un solvant organique ou dans des mélanges acétonitrile/eau avec une teneur en eau allant jusqu'à 50 %, mais jamais dans de l'eau^{153, 154, 155, 156, 157, 158, 159}. Dans ce contexte, nous présentons un cas unique d'oxydation des chlorures induite par la lumière en phase aqueuse, facilitée par l'état excité d'un nouveau photosensibilisateur d'iridium pentacationique. Ce processus pourrait servir de base à un système de photoproduction

¹⁵¹ N. Greenwood, A. Earnshaw, *The Halogens: Fluorine, Chlorine, Bromine, Iodine and Astatine*, **1997**

¹⁵² J. Tallmadge, J. Butt, H. Solomon, Minerals from sea salt, *Ind. Eng. Chem.* **1964**, 44-65

¹⁵³ S. Wehlin, L. Troian-Gautier, G. Li, G. Meyer, Chloride Oxidation by Ruthenium Excited-States in Solution, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 12903-12906

¹⁵⁴ R. Bevernaegie, S. Wehlin, E. Piechota, M. Abraham, C. Philouze, G. Meyer, B. Elias, L. Troian-Gautier, Improved Visible Light Absorption of Potent Iridium(III) Photo-oxidants for Excited-State Electron Transfer Chemistry, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 2732-2737

¹⁵⁵ S. De Kreijger, B. Elias, L. Troian-Gautier, Chloride, Bromide, and Iodide Photooxidation in Acetonitrile/Water Mixtures Using Binuclear Iridium(III) Photosensitizers, *Inorg. Chem.* **2023**, 16196-16202

¹⁵⁶ P. Li, A. Deetz, J. Hu, G. Meyer, K. Hu, Chloride Oxidation by One- or Two-Photon Excitation of N-Phenylphenothiazine, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 17604-17610

¹⁵⁷ A. Deetz, L. Troian-Gautier, S. Wehlin, E. Piechota, G. Meyer, On the Determination of Halogen Atom Reduction Potentials with Photoredox Catalysts, *J. Phys. Chem. A* **2021**, 9355-9367

¹⁵⁸ A. Deetz, G. Meyer, Resolving Halide Ion Stabilization through Kinetically Competitive Electron Transfers, *JACS Au* **2022**, 985-995

¹⁵⁹ A. Deetz, M. Goodwin, E. Kober, G. Meyer, Nanosecond Intra-Ionic Chloride Photo-Oxidation, *Inorg. Chem.* **2023**, 11414-11425

d'hydrogène dans l'eau, éliminant ainsi le besoin en donneurs sacrificiels d'électron.

Les photosensibilisateurs à base d'iridium ont été largement exploités dans de nombreux domaines en raison de leurs propriétés remarquables^{160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168}. Afin d'optimiser la solubilité dans l'eau et d'augmenter le potentiel de réduction à l'état excité (E_{red}^*), nous avons jeté notre dévolu sur un nouveau photosensibilisateur pentacationique : $[Ir(tpy-PyMe)_2]^{5+} \cdot 5PF_6^-$ (**Figure**

¹⁶⁰ J. Deaton, F. Castellano, *Archetypal Iridium(III) Compounds for Optoelectronic and Photonic Applications*, **2017**

¹⁶¹ P.-Y. Ho, C.-L. Ho, W.-Y. Wong, Recent advances of iridium(III) metallophosphors for health-related applications, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 213267

¹⁶² A. Chan, I. Perry, N. Bissonnette, B. Buksh, G. Edwards, L. Frye, O. Garry, M. Lavagnino, B. Li, Y. Liang, E. Mao, A. Millet, J. Oakley, N. Reed, H. Sakai, C. Seath, D. MacMillan, Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis, *Chem. Rev.* **2022**, 1485-1542

¹⁶³ M. Wodon, S. De Kreijger, R. Sampaio, B. Elias, L. Troian-Gautier, Accumulation of mono-reduced $[Ir(piq)_2(LL)]$ photosensitizers relevant for solar fuels production, *Photochem. Photobio. Sci.* **2022**, 1433-1444

¹⁶⁴ R. Bevernaegie, S. Wehlin, B. Elias, L. Troian-Gautier, A Roadmap Towards Visible Light Mediated Electron Transfer Chemistry with Iridium(III) Complexes, *ChemPhotoChem* **2021**, 217-234

¹⁶⁵ J.-P. Collin, I. Dixon, J.-P. Sauvage, J. Williams, F. Barigelletti, L. Flamigni, Synthesis and Photophysical Properties of Iridium(III) Bisterpyridine and Its Homologues: a Family of Complexes with a Long-Lived Excited State, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 5009-5016

¹⁶⁶ M. Licini, J.A.G. Williams, Iridium(III) bis-terpyridine complexes displaying long-lived pH sensitive luminescence, *Chem. Commun.* **1999**, 1943-1944

¹⁶⁷ D. Goldstein, Y. Cheng, T. Schmidt, M. Bhadbhade, P. Thordarson, Photophysical properties of a new series of water soluble iridium bisterpyridine complexes functionalised at the 4' position, *Dalton Trans.* **2011**, 2053-2061

¹⁶⁸ B. Liu, S. Monro, Z. Li, M. Javed, D. Ramirez, C. Cameron, K. Colón, J. Roque, S. Kilina, J. Tian, S. McFarland, W. Sun, New Class of Homoleptic and Heteroleptic Bis(terpyridine) Iridium(III) Complexes with Strong Photodynamic Therapy Effects, *ACS Appl. Bio Materials* **2019**, 2964-2977

50). Cette structure a été conçue sur base des résultats obtenus et présentés dans le **Chapitre III**.

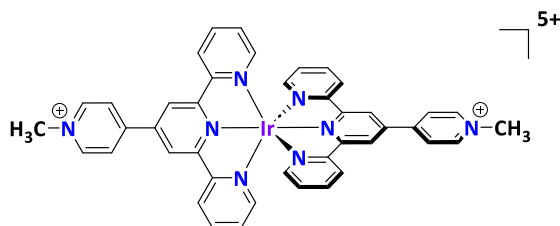


Figure 50 - Structure du nouveau complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$

4.2. Synthèse, photophysique et électrochimie

La synthèse (détails dans la Section 4.7) s'est déroulée en trois étapes avec un rendement global de 13 % à grande échelle : (i) une procédure de Kröhnke modifiée pour obtenir une quaterpyridine (qtpy)¹⁶⁹, (ii) une méthylation pour donner le ligand tpy-PyMe¹⁷⁰ et (iii), une complexation avec un sel d'iridium approprié pour donner le complexe homoleptique d'intérêt.

Avant de décrire ses propriétés, il est nécessaire de commenter la solubilité du photosensibilisateur $[\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2]^{5+} \cdot 5\text{PF}_6^-$. Pour les recherches spécifiques sur la photo-oxydation, il était impératif d'utiliser des anions inoxydables, tels que les hexafluorophosphates. Par conséquent, afin de réaliser les expériences en milieu aqueux, ce complexe est d'abord dissous dans la quantité minimale d'acétonitrile, puis dilué avec de l'eau mQ pour obtenir une concentration finale de

¹⁶⁹ J. Wang, G. Hanan, A Facile Route to Sterically Hindered and Non-Hindered 4'-Aryl-2,2':6',2''-Terpyridines, *Synlett* **2005**, 1251-1254

¹⁷⁰ M. Kobayashi, S. Masaoka, K. Sakai, Synthesis, crystal structure, spectroscopic and electrochemical properties, and H₂-evolving activity of a new $[\text{PtCl}(\text{terpyridine})]^+$ derivative with viologen-like redox properties, *Dalton Trans.* **2012**, 4903-4911

0,5 % en volume d'acétonitrile. Le sel d'hexafluorophosphates n'est pas soluble dans l'eau mais cette procédure permet d'étudier sa réactivité dans l'eau. La solubilité n'a pas été quantifiée avec exactitude.

La photophysique (**Figure 51**) de ce complexe présente des similitudes avec les composés précédemment décrits dans cette thèse. Le spectre d'absorption (en ligne turquoise pleine) présente des bandes d'absorption distinctes avec des coefficients d'absorption significatifs à des longueurs d'onde inférieures à 360 nm. Au-delà de cette longueur d'onde, on observe une bande d'absorption de moindre énergie avec un épaulement. Sur la base des caractéristiques spectrales, de comparaisons avec les données du **Chapitre III** et des coefficients d'extinction molaires, nous attribuons les bandes d'absorption à haute énergie principalement à des transitions *LC*, tandis que la bande à plus faible énergie est attribuée à des transitions dominantes *CT*. En introduisant une pyridine méthylée en position 4'

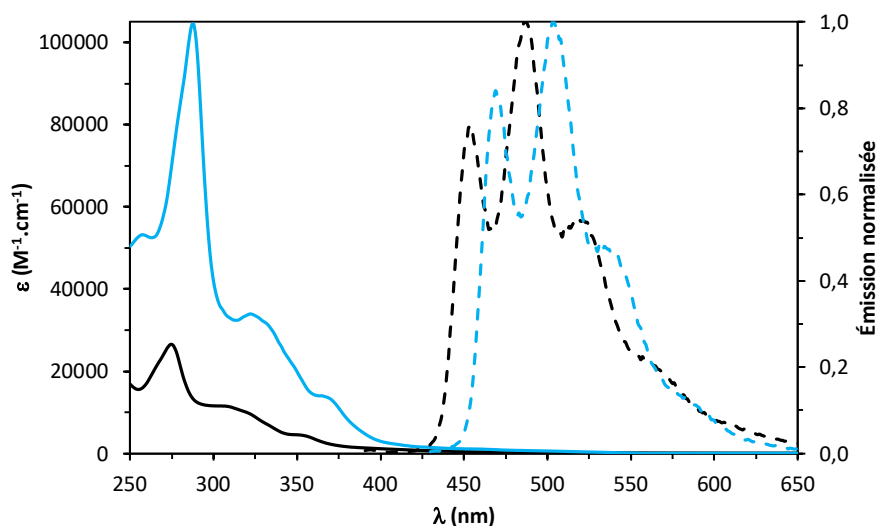


Figure 51 – Spectres d'absorption UV-vis (lignes pleines) et d'émission à température ambiante (tirets) des complexes $\text{Ir}(\text{tpy})_2^{3+}$ (noir) dans l'acétonitrile et $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (turquoise) dans l'eau

du ligand terpyridine, nous avons triplé le coefficient d'absorption molaire de la transition de plus faible énergie par rapport à la référence $\text{Ir}(\text{tpy})_2^{3+}$ (en noir).

Le spectre d'émission (en tirets turquoise) du photosensibilisateur présente une structure vibronique de haute énergie bien résolue. Cette observation peut être attribuée à une *LC* prédominante. En outre, ce nouveau composé présente une longue durée de vie de l'état excité de 1,3 μs dans l'eau et sous air, ce qui est suffisant pour un transfert d'électron photo-induit. Une valeur de E_{00} de 2,64 V a été déterminée (**Équation 5 – page 19**).

La voltampérométrie cyclique de ce nouveau composé est fortement différente des précédentes (**Figure 52**). Les vagues sont réversibles, présageant d'un excellent catalyseur photorédox. Cependant, vu leur présence en nombre, elles se chevauchent et le

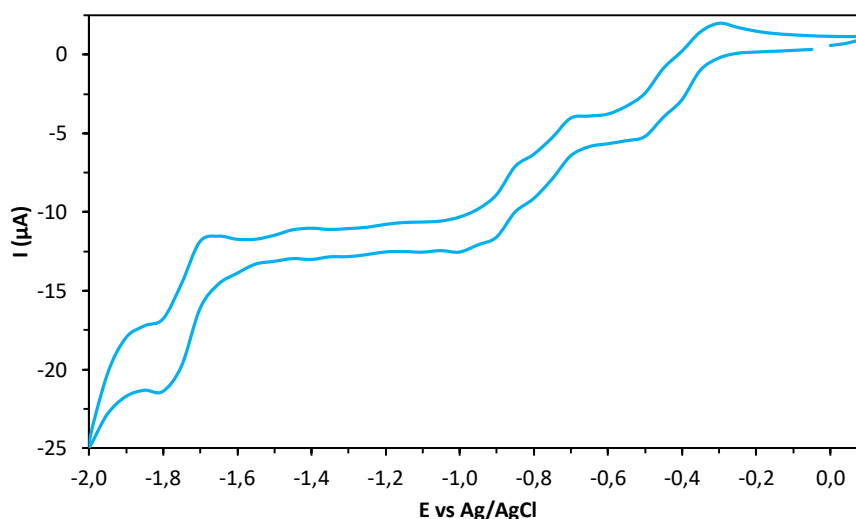


Figure 52 – Voltampérométrie cyclique en réduction du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (1 mM) enregistré avec 0,1 M de TBAPF₆ dans l'acétonitrile anhydre à 0,3 V/s

potentiel de la première réduction de l'état fondamental ne peut être qu'approximé : -350 mV vs Ag/AgCl. Cette valeur est plus positive de 260 à 400 mV par rapport à la série d'Ir-tpy du chapitre précédent, c'est conséquent. Nous supposons que la présence de groupements N-méthylpyridinium facilite la réduction du complexe. En combinant ce $E_{\text{réd}}$ avec le E_{00} , nous obtenons un pouvoir photo-oxydant de 2,49 V vs ENH (**Équation 2 – page 18**). Cette valeur est importante et confirme la faisabilité d'une photo-oxydation des chlorures dans des conditions aqueuses avec une force motrice de 60 meV. En comparaison avec le complexe $\text{Ir}(\text{tpy})_2^{3+}$, qui présente un potentiel de réduction à l'état excité de 2,18 V, notre nouveau photosensibilisateur démontre une amélioration substantielle du pouvoir photo-oxydant tout en améliorant également ses propriétés d'absorption.

4.3. Études cinétiques : analyses de Stern-Volmer

Des expériences d'extinction de l'état excité ont été réalisées dans l'eau en utilisant des sels de potassium comme inhibiteurs (**Figure 53**). L'extinction de l'état excité a été suivie par photoluminescence résolue dans le temps qui a montré une diminution drastique de la durée de vie de l'état excité lors de l'ajout d'halogénures. En utilisant l'équation de Stern-Volmer (**Équation 6 – page 20**), une relation linéaire a été obtenue à partir de laquelle une constante cinétique de *quenching* de $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ a été déterminée pour la désactivation du nouveau photosensibilisateur excité par du KCl. Étant donné que l'amplitude initiale de l'intensité de photoluminescence est restée inchangée, la relation linéaire observée entre la durée de vie de l'état excité et la concentration en chlorures indique que le processus d'inhibition est uniquement régi par un mécanisme dynamique.

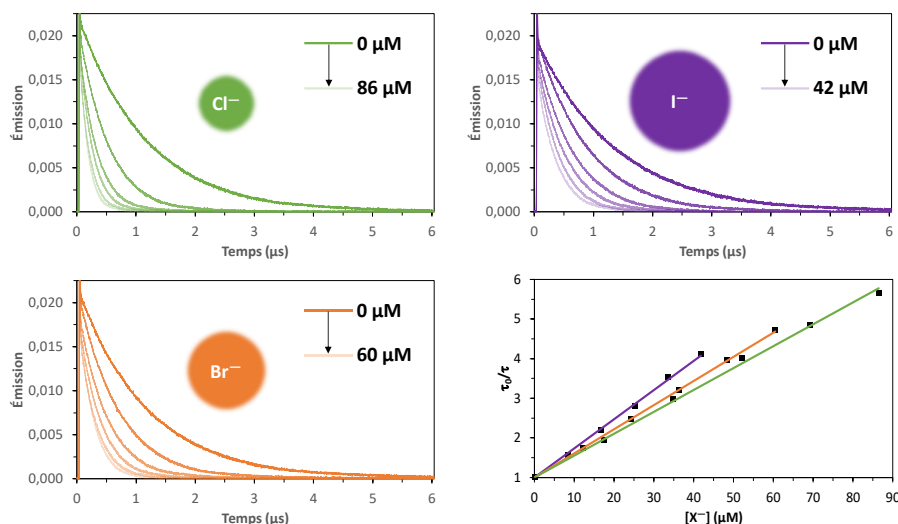


Figure 53 – Analyses de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence d'halogénures dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$)

Des expériences similaires ont été réalisées avec du KBr et du KI et ont donné respectivement des constantes de vitesse d'extinction de $5,7$ et $6,2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Sur la **Figure 54**, les constantes cinétiques ont été comparées aux forces motrices selon la théorie de Marcus (**Figure 14 – page 28**). Elles correspondent à la tendance attendue en région normale sur la base des potentiels de réduction à un électron des halogénures dans l'eau. De plus, nous avons remarqué qu'elles étaient systématiquement légèrement supérieures à la constante de diffusion dans l'eau à 20°C pour ces espèces (voir relation de Smoluchowski-Stokes-Einstein – **Équation 7 – page 22**). Ceci découle probablement des interactions fortes entre les espèces dues aux charges opposées et élevées.

Afin de prouver la possibilité du concept de *HX splitting* pour ce photosensibilisateur d'iridium, une analyse de Stern-Volmer avec du

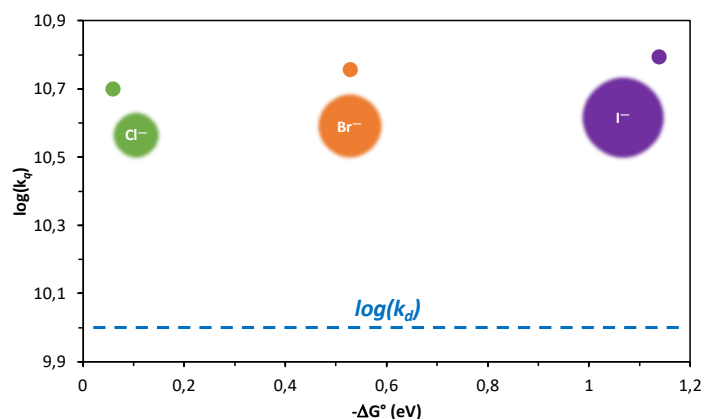


Figure 54 – Diagramme de Rehm-Weller des transferts d'électron photo-induits entre les halogénures et le complexe excité $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ dans l'eau vis-à-vis de la limite de diffusion ($r_{\text{Ir}} \approx 10 \text{ \AA}$ et $r_{\text{X}^-} \approx 2 \text{ \AA}$)

HCl a été faite dans les mêmes conditions (Figure 55). Remarquablement, nous avons obtenu une constante cinétique très similaire de $4,7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Cela met en évidence la possibilité de travailler en milieu acide avec ce complexe, sans affecter la cinétique du processus.

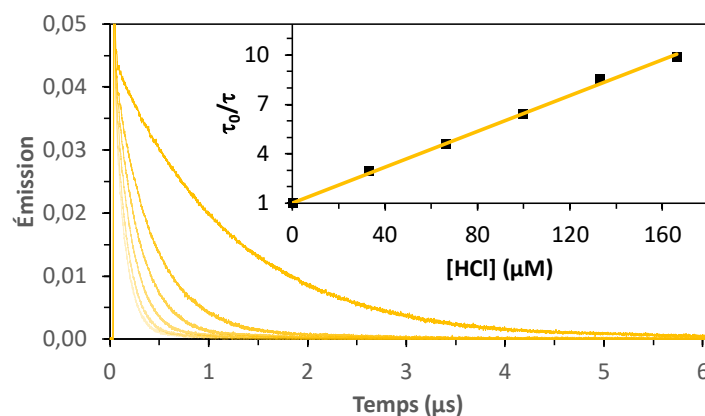


Figure 55 – Analyse de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence d'acide chlorhydrique dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$)

4.4. Investigations mécanistiques : absorption transitoire, spectro-électrochimie et cage-escape

Étant donné que les expériences de Stern-Volmer ne sont pas des preuves d'un transfert d'électron et que la théorie de Marcus n'en est qu'une preuve indirecte, nous nous sommes tournés vers la spectroscopie d'absorption transitoire à la nanoseconde. Le spectre d'absorption de l'état excité a d'abord été enregistré dans l'eau purgée à l'argon (**Figure 56A**). Le spectre de l'état excité présentait d'intenses caractéristiques positives sur l'ensemble du spectre visible^{171, 172, 173}. Des expériences similaires ont ensuite été réalisées en présence de HCl. Ceci a révélé l'apparition d'une nouvelle espèce, comme le complexe monoréduit (voir ci-après), avec un temps de vie d'environ 160 μ s dans ces conditions (**Figure 56B**). Pour confirmer notre hypothèse, les mesures ont été répétées en utilisant de l'acide ascorbique, un agent réducteur bien connu. Le spectre différence obtenu présentait des caractéristiques identiques, corroborant ainsi notre hypothèse initiale de transfert d'électron. Des spectres similaires ont également été obtenus avec les trois halogénures, confirmant le processus de transfert d'électron à l'état excité.

¹⁷¹ B. Liu, M. Javed, S. Kilina, W. Sun, Synthesis, Photophysics, and Reverse Saturable Absorption of trans-Bis-cyclometalated Iridium(III) Complexes (C^N^C)Ir(R-tpy)⁺ (tpy = 2,2':6',2''-Terpyridine) with Broadband Excited-State Absorption, *Inorg. Chem.* **2020**, 8532-8542

¹⁷² M. Olumba, R. O'Donnell, T. Rohrabough, T. Teets, Triplet–Triplet Energy Transfer in Bis-Cyclometalated Iridium Complexes with Pyrene-Substituted Isocyanides, *Inorg. Chem.* **2023**, 13702-13711

¹⁷³ M. Olumba, R. O'Donnell, T. Rohrabough, T. Teets, Panchromatic Excited-State Absorption in Bis-Cyclometalated Iridium Isocyanide Complexes, *Inorg. Chem.* **2022**, 19344-19353

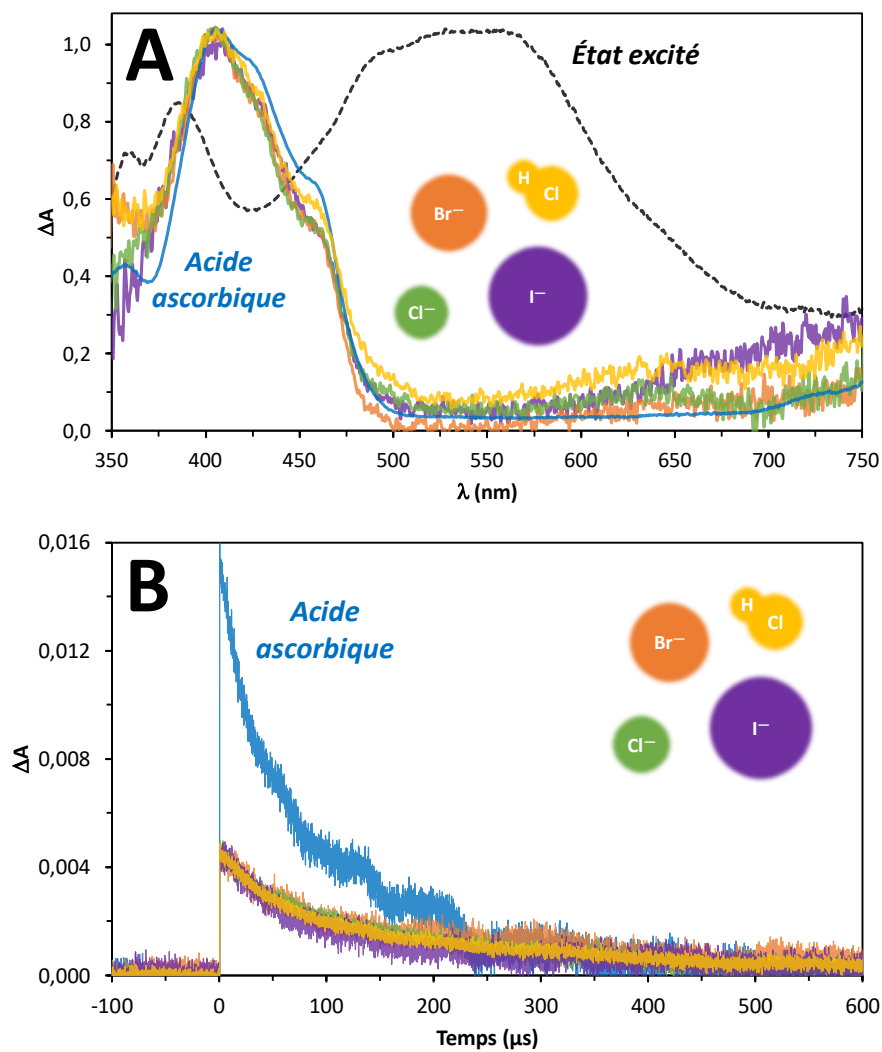


Figure 56 – (A) Mesures spectrales normalisées à 50 ns en absorption transitoire du complexe $\text{Ir(ppy-PyMe)}_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence ou non de donneurs d'électron dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{\text{donneur}} \approx 400 \text{ mM}$) et **(B)** mesures cinétiques à 410 nm associées

La formation d'un complexe monoréduit a également été confirmée par spectro-électrochimie, où l'apparition d'une bande d'absorption avec un maximum centré à 400 nm a été observée lorsque le potentiel a été progressivement déplacé négativement (**Figure 57**). Des pics moins intenses apparaissent également vers 500 nm et ne correspondent pas aux observations faites en absorption transitoire. Nous attribuons cela aux vagues de réductions qui se chevauchent franchement pour ce composé (**Figure 52 – page 128**). De plus, une fois l'échantillon oxydé après la réduction, le spectre initial est récupéré. Cette mesure montre la stabilité rédox de notre nouveau complexe.

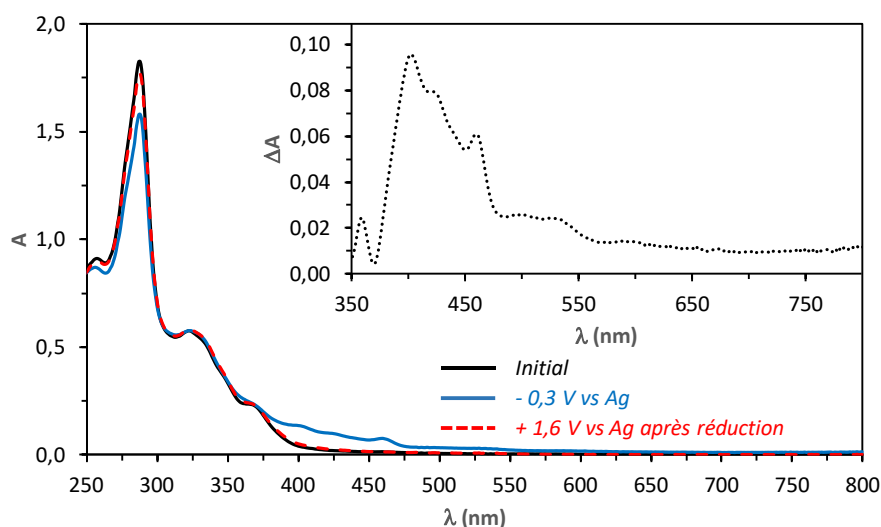


Figure 57 – Spectro-électrochimie du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ ($800 \mu\text{M}$) enregistrée avec $0,3 \text{ M}$ de TBAPF_6 dans l'acétonitrile anhydre (insert : différence entre les spectres bleu et noir)

Cet ensemble de données prouve sans ambiguïté l'existence d'un transfert d'électron à l'état excité depuis les halogénures vers le photosensibilisateur excité. Bien que l'atome d'halogène $\text{X}^{\bullet}$ ne puisse être observé dans la fenêtre spectrale étudiée, $\text{X}_2^{\bullet-}$ présente parfois

des caractéristiques d'absorption appréciables dans le visible. Dans le cas de l'iode principalement : à 385 et 750 nm. Nous observons bien un léger signal à 750 nm pour la mesure en présence de KI, ce qui est une nouvelle preuve que nous avons photo-oxydé les iodures en milieu aqueux. Celui à 385 nm ne peut être observé en raison de la présence du monoréduit. Nous ne pouvons pas faire ce constat pour les bromures et chlorures mais la signature du complexe monoréduit nous laisse supposer que les photo-oxydations ont bien eu lieu.

Pour quantifier l'efficacité de ces processus, les rendements en *cage-escape* ont été quantifiés par spectroscopie d'absorption transitoire (**Équations 13 et 14 – pages 31 et 33**) en utilisant la connaissance de la contribution respective du photosensibilisateur réduit de l'Ir ($\Delta\epsilon$ de 15000 M⁻¹.cm⁻¹ à 410 nm) et du X₂^{•-} à la longueur d'onde étudiée (**Figure 27 – page 47**). Ceux-ci étaient de 4 % pour chaque halogénure. Ces rendements sont faibles par rapport aux valeurs enregistrées dans des solvants organiques pour les photosensibilisateurs où X₂^{•-} a été clairement observé. Les valeurs

typiques varient de 25 à 96 %^{174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182}. Les rendements sont toutefois conformes aux faibles rendements de *cage-escape* récemment obtenus avec des complexes de fer ou dinucléaires d'iridium pour l'oxydation des halogénures dans les mélanges acétonitrile/eau¹⁸³. Les solvants organiques semblent donc plus enclins à séparer la paire de radicaux formés après la photoréaction que l'eau. Nous supposons que le réseau de ponts hydrogène encage efficacement la paire radicalaire, ce qui rend le transfert d'électron en retour prédominant.

¹⁷⁴ A. Ripak, S. De Kreijger, R. Sampaio, C. Vincent, É. Cauët, I. Jabin, U. Tambar, B. Elias, L. Troian-Gautier, Photosensitized activation of diazonium derivatives for C–B bond formation, *Chem. Catal.* **2023**, 100490

¹⁷⁵ A. Ripak, S. De Kreijger, B. Elias, L. Troian-Gautier, A protocol for determining cage-escape yields using nanosecond transient absorption spectroscopy, *STAR Protocols* **2023**, 102312-102325

¹⁷⁶ J. Lorand, *The Cage Effect*, **1972**

¹⁷⁷ E. Rabinowitsch, W. Wood, The collision mechanism and the primary photochemical process in solutions, *Trans. Faraday Soc.* **1936**, 1381-1387

¹⁷⁸ R. Lyon, D. Levy, Demonstration of the "Cage" Effect, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 4290

¹⁷⁹ D. Braden, E. Parrack, D. Tyler, Solvent cage effects, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 279-294

¹⁸⁰ A. Marton, C. Clark, R. Srinivasan, R. Freundlich, A. Narducci Sarjeant, G. Meyer, Static and Dynamic Quenching of Ru(II) Polypyridyl Excited States by Iodide, *Inorg. Chem.* **2006**, 362-369

¹⁸¹ L. Troian-Gautier, E. Beauvilliers, W. Swords, G. Meyer, Redox Active Ion-Paired Excited States Undergo Dynamic Electron Transfer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 16815-16826

¹⁸² J. Gardner, M. Abrahamsson, B. Farnum, G. Meyer, Visible Light Generation of Iodine Atoms and I–I Bonds: Sensitized I– Oxidation and I₃– Photodissociation, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 16206-16214

¹⁸³ S. De Kreijger, A. Ripak, B. Elias, L. Troian-Gautier, Investigation of the Excited-State Electron Transfer and Cage Escape Yields between Halides and a Fe(III) Photosensitizer, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 10286-10292

4.5. Vérification de la stabilité photorédox : photolyse

Enfin, nous avons voulu étudier la stabilité temporelle du photosensibilisateur monoréduit. Nous n'avons pas réussi à photo-accumuler celui-ci avec des halogénures comme donneurs d'électron. Cela est probablement dû à la nature non sacrificielle des halogénures lors de leur oxydation ou à la formation de X_2 , théoriquement capable d'oxyder le photosensibilisateur réduit. Nous avons donc décidé d'étudier la stabilité du photosensibilisateur monoréduit en présence de triéthylamine (TEA) comme réactif sacrificiel. La **Figure 58** illustre les spectres UV-visible de cette expérience. La solution initiale (en noir) a été soumise à une irradiation de 355 nm sous argon. Après une irradiation de 5 ou 10 minutes (en bleu), les spectres obtenus restent identiques, ce qui indique que la réaction est terminée et que le spectre obtenu correspond au photosensibilisateur monoréduit. De

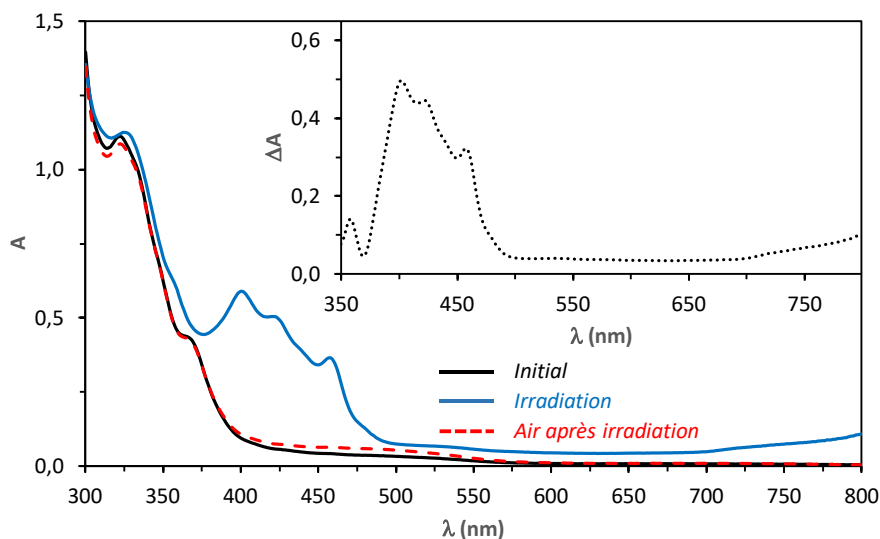


Figure 58 – Photolyse à 355 nm du complexe $Ir(tpy-PyMe)_2^{5+}$ (30 μM) en présence de TEA (300 μM) dans l'eau (insert : différence entre les spectres bleu et noir)

plus, le processus présente une réversibilité complète lors de l'exposition à l'air (en tirets rouges), soulignant l'excellente photostabilité du complexe dans le stockage des électrons et donc sa promesse en tant que photosensibilisateur efficace pour des applications dans la catalyse réductrice et la production de carburants solaires. Le spectre différence représenté dans l'insert corrobore les données d'absorption transitoire et de spectro-électrochimie, confirmant une nouvelle fois la présence d'un transfert d'électron.

4.6. Conclusion

Un nouveau photosensibilisateur, $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$, a été synthétisé avec succès à l'aide d'une méthode de synthèse simple. Ce composé a montré une absorption significativement améliorée par rapport à son homologue non substitué, ce qui a entraîné une émission à haute énergie et la formation d'une espèce hautement photo-oxydante. Le *quenching* de l'état excité du photosensibilisateur par de multiples donneurs d'électron a été étudié à l'aide de techniques spectroscopiques résolues dans le temps. Les constantes cinétiques associées correspondent à un processus limité par la diffusion ($k_q = 4,7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ avec l'acide chlorhydrique). Des expériences de spectro-électrochimie couplées à des expériences de spectroscopie d'absorption transitoire dans la nanoseconde en présence de chlorures, de bromures, d'iodures ou d'acide ascorbique ont confirmé l'existence d'un transfert d'électron photo-induit. L'expérience a également été menée avec de l'acide chlorhydrique, prouvant la robustesse de notre système pour les applications visées. Les rendements de *cage-escape* étaient faibles (4 %), mais la photo-oxydation des chlorures et bromures dans l'eau représente une nouveauté dans le domaine de la conversion de l'énergie pour la formation de combustibles solaires. Une expérience de photolyse a

démontré que le nouveau complexe d'iridium présentait une grande stabilité photorédox, ce qui est crucial pour la production de combustibles solaires. Compte tenu de son potentiel, ce composé pourrait également être utilisé dans d'autres applications telles que la purification de l'eau¹⁸⁴ ou les traitements anticancéreux ciblant les dommages oxydatifs de l'ADN dans les tumeurs hypoxiques (**Chapitre V**)^{185, 186, 187}.

¹⁸⁴ K. Zhang, K. Parker, Halogen Radical Oxidants in Natural and Engineered Aquatic Systems, *Environ. Sci. Technol.* **2018**, 9579-9594

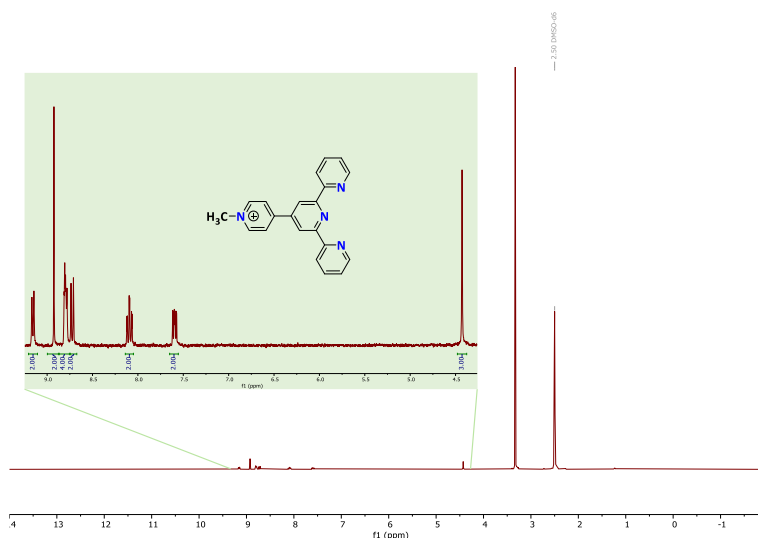
¹⁸⁵ A. Jacques, A. Kirsch-De Mesmaeker, B. Elias, Selective DNA Purine Base Photooxidation by Bis-terdentate Iridium(III) Polypyridyl and Cyclometalated Complexes, *Inorg. Chem.* **2014**, 1507-1512

¹⁸⁶ R. Bevernaegie, L. Marcélis, B. Laramée-Milette, J. De Winter, K. Robeyns, P. Gerbaux, G. Hanan, B. Elias, Trifluoromethyl-Substituted Iridium(III) Complexes: From Photophysics to Photooxidation of a Biological Target, *Inorg. Chem.* **2018**, 1356-1367

¹⁸⁷ R. Bevernaegie, B. Doix, E. Bastien, A. Diman, A. Decottignies, O. Feron, B. Elias, Exploring the Phototoxicity of Hypoxic Active Iridium(III)-Based Sensitizers in 3D Tumor Spheroids, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 18486-18491

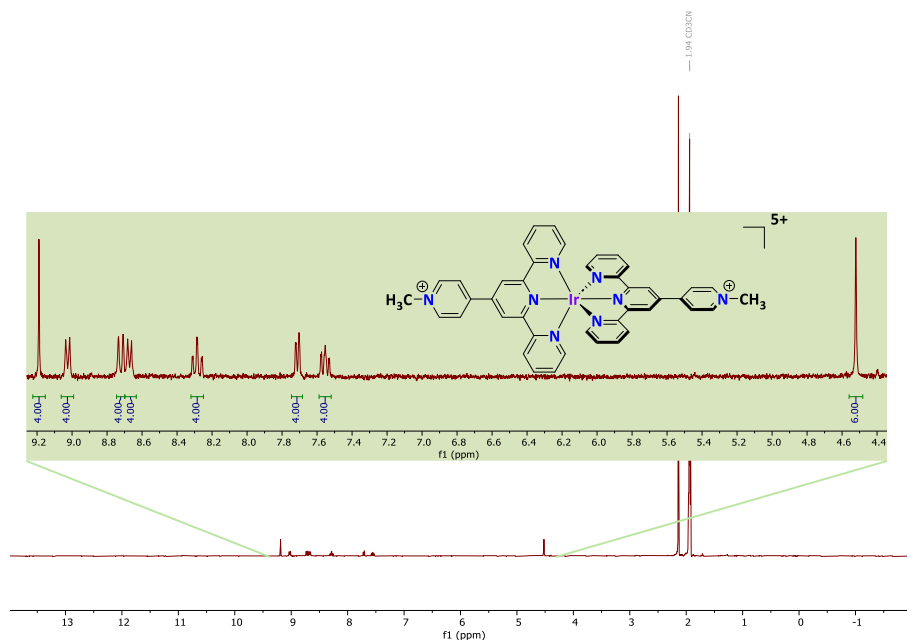
4.7. Données supplémentaires

Synthèse du ligand tpy-PyMe⁺. Dans un ballon de 100 mL purgé à l'argon, l'intermédiaire qtpy (600 mg – 1,94 mmol – synthèse décrite au chapitre précédent) et 50 mL de dichlorométhane ont été introduits. Sous agitation magnétique, l'iodométhane (0,97 mL – 15,52 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité pendant 16 heures à température ambiante. Après cela, un précipité jaune a été récupéré et lavé généreusement au dichlorométhane sur un Büchner. La poudre a été séchée dans un dessiccateur sous vide. Le ligand désiré a été obtenu avec des contre-anions iodures pour un rendement de 75 % (658 mg – 1,46 mmol). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,92 (s, 2H), 8,81 – 8,79 (m, 4H), 8,72 (dt, J = 7,9 – 1,1 Hz, 2H), 8,09 (td, J = 7,7 – 1,8 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 7,6 – 4,8 – 1,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 3H).

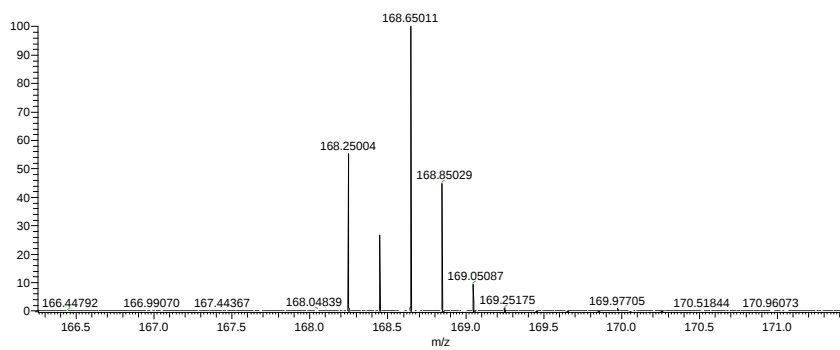


Spectre RMN ¹H du ligand tpy-PyMe⁺ enregistré dans le diméthylsulfoxyde à 293 K et 300 MHz

Synthèse du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$. Dans un tube scellé de 100 mL, l'hexachloroiridate (III) d'ammonium (105 mg – 0,22 mmol), l'iodure de tpy-PyMe⁺ (200 mg – 0,44 mmol) et 22 mL d'éthylène glycol dégazé ont été introduits. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 45 minutes à 200°C dans l'obscurité et sous argon. Après réaction, une fois à température ambiante, 22 mL d'eau mQ ont été ajoutés ainsi que 480 mg de NH_4PF_6 sous agitation. Le précipité brun a été recueilli, lavé abondamment avec de l'eau mQ et dissous dans une quantité minimale d'acétonitrile. Le complexe a ensuite été précipité sous agitation avec de l'éther diéthylique (équivalent à 3 volumes d'acétonitrile). La poudre orange pâle a été isolée, lavée abondamment avec de l'éther diéthylique et séchée dans un dessiccateur sous vide. Le complexe souhaité a été obtenu avec des contre-anions hexafluorophosphates pour un rendement de 35 % (120 mg – 0,077 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 9,19 (s, 4H), 9,02 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 8,72 (m, 4H), 8,67 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 8,37 – 8,18 (m, 4H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,60 – 7,50 (m, 4H), 4,52 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z calculé pour $[\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{Ir}]^{5+}$ = 168,24970 ; 168,25004 détecté.



Spectre RMN ^1H du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ enregistré dans l'acétonitrile à 293 K et 300 MHz



HRMS (ESI) du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$

CHAPITRE V – PHOTO-OXYDATION DE TOUTES LES BASES DE L'ADN POUR DES APPLICATIONS EN *PDT* ET *PACT*

« Si j'ai vu plus loin, c'est en me tenant sur les épaules des géants. »

ISAAC NEWTON

5.1. Contexte de l'étude

Durant ces dernières décennies, des thérapies photo-activées ont émergé pour traiter diverses maladies dans de multiples domaines, dont l'oncologie. L'intérêt grandissant pour ces méthodes induites découle de leur toxicité amoindrie et de leur caractère invasif restreint. Ces traitements sont donc de véritables alternatives aux thérapies classiques : radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie...

Différentes photothérapies ont été développées selon les particularités du cancer à traiter. Certaines profitent de l'effet photodynamique. Cet effet provient d'une synergie cytotoxique induite par trois éléments : l'oxygène, la lumière et un photosensibilisateur. Ce dernier est activé par un photon et réagit avec l'oxygène. Par différents mécanismes, des espèces réactives de l'oxygène (*ROS*) sont formées et induisent la mort cellulaire, c'est la thérapie photodynamique (*PDT*)¹⁸⁸. Les mécanismes impliqués peuvent être synthétisés en deux types (**Figure 59**). D'un côté, la photoréactivité de type I consiste en des transferts de protons et d'électrons avec des molécules biologiques. Les radicaux produits peuvent alors réagir avec l'oxygène pour former des *ROS*. De l'autre côté, le processus de type II implique un transfert d'énergie Dexter directement avec l'oxygène. Ce mécanisme modifie la multiplicité de spin de l'oxygène moléculaire, passant de trois à une, rendant la molécule cytotoxique.

Par le passé, un des objectifs des recherches dans le domaine fut de développer des photosensibilisateurs toujours plus efficaces en

¹⁸⁸ J. Correia, J. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, Z. Yang, Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions, *Pharmaceutics* **2021**, 1332-1347

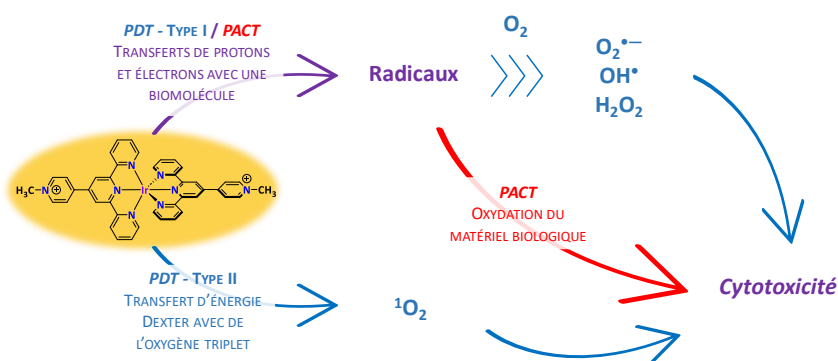


Figure 59 – Schéma simplifié des mécanismes de PDT et PACT avec notre complexe d'iridium pentacationique

photoproduction d'oxygène singulet¹⁸⁹. En effet, la voie de l'oxygène singulet est la plus adéquate pour causer des dommages aux tissus cancéreux¹⁹⁰. Un autre axe d'investigation fut d'améliorer l'absorption des photosensibilisateurs de photons de basses énergies, provenant de la lumière visible et des ondes infrarouges¹⁹¹. Dans l'effet photodynamique, si on peut moduler la lumière et le composé actif, on ne peut pas modifier la concentration en oxygène au niveau d'une tumeur. Néanmoins, il arrive parfois que celle-ci ne soit trop faible pour engendrer l'effet escompté, c'est l'hypoxie¹⁹².

Pour pallier cette limitation en PDT, une chimiothérapie photo-activée (PACT) ne nécessitant pas d'oxygène est une nouvelle voie

¹⁸⁹ M. De Rosa, R. Crutchley, Photosensitized singlet oxygen and its applications, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 351-371

¹⁹⁰ P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. Kharkwal, M. Hamblin, Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer, *Cancers* **2011**, 2516-2539

¹⁹¹ S. Lee, R. Lee, E. Kim, S. Lee, Y. Park, Near-Infrared Light-Triggered Photodynamic Therapy and Apoptosis Using Upconversion Nanoparticles With Dual Photosensitizers, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, 275

¹⁹² W. Wilson, M. Hay, Targeting hypoxia in cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer* **2011**, 393-410

antinéoplasique¹⁹³. Les biomolécules oxydées, à la suite d'une photo-excitation d'un photosensibilisateur, peuvent elles-mêmes induire la mort cellulaire (**Figure 59**). En ciblant des substrats biologiques de choix, il est par exemple possible de provoquer l'agrégation de protéines ou le clivage de l'ADN^{194, 195, 196}. Pour photo-oxyder de telles molécules en situation d'hypoxie, des photosensibilisateurs au pouvoir photo-oxydant élevé doivent être développés. Ceci doit toujours être fait en parallèle de la maximisation de l'absorption d'ondes électromagnétiques de faibles énergies.

Dans cette optique, nous avons exploité l'évolution de nos recherches décrites dans les **Chapitres III et IV** en étudiant le complexe d'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ dans le domaine biologique. Ce composé est un excellent compromis. En plus d'être extrêmement photo-oxydant, il absorbe dans le visible. Aussi, les iridium-bis-terpyridine ont récemment fait leur preuve en *PDT* et *PACT*¹⁹⁷. Nous avons commencé par investiguer les mécanismes prépondérants dans ces photothérapies afin d'identifier la capacité du complexe à les entreprendre. L'idée étant de développer un agent thérapeutique aux

¹⁹³ F. Reeßing, W. Szymanski, Beyond Photodynamic Therapy: Light-Activated Cancer Chemotherapy, *Curr. Med. Chem.* **2017**, 4905-4950

¹⁹⁴ B. Elias, A. Kirsch-De Mesmaeker, Photo-reduction of polyazaaromatic Ru (II) complexes by biomolecules and possible applications, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 1627-1641

¹⁹⁵ L. Marcélis, J. Ghesquière, K. Garnir, A. Kirsch-De Mesmaeker, C. Moucheron, Specificity of Light-Induced Covalent Adduct Formation between Ru(II) Oligonucleotide Conjugates and Target Sequences for Gene Silencing Applications, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 3016-3022

¹⁹⁶ S. Estalayo-Adrián, K. Garnir, C. Moucheron, Perspectives of ruthenium(ii) polyazaaromatic photo-oxidizing complexes photoreactive towards tryptophan-containing peptides and derivatives, *Chem. Commun.* **2018**, 322-337

¹⁹⁷ L. Wei, R. Kushwaha, A. Dao, Z. Fan, S. Banerjee, H. Huang, Axisymmetric bis-tridentate Ir(iii) photoredox catalysts for anticancer phototherapy under hypoxia, *Chem. Commun.* **2023**, 3083-3086

multiples facettes pouvant générer des *ROS* mais également des dommages oxydatifs aux bases de l'ADN dans un milieu appauvri en dioxygène. L'utilisation de méthodes spectroscopiques résolues dans le temps a notamment pu mettre en évidence la possibilité d'un transfert d'électron photo-induit avec toutes les bases de l'ADN. Enfin, nous avons exploré les interactions du complexe d'iridium avec du matériel biologique comme un plasmide ou des cellules cancéreuses.

5.2. PDT : photoproduction d'oxygène singulet

La PDT de type II est la première voie cytotoxique attendue pour les complexes de métaux de transition. Elle correspond au transfert d'énergie du photosensibilisateur excité à l'état triplet vers l'oxygène moléculaire triplet. Il en résulte deux molécules avec une multiplicité unitaire. Pour obtenir des données quantitatives sur la production d'oxygène singulet, elle peut être étudiée à l'aide de mesures cinétiques avec l'AVS (9,10-divynilsulfonato-anthracène). Cet anthracène soluble dans l'eau est un piège à oxygène singulet¹⁹⁸. Une fois l'oxygène moléculaire excité par un *EnT* non-radiatif de type Dexter, une réaction de Diels-Alder [4+2]¹⁹⁹ entre ces espèces donne un photoproduit stable (**Figure 60**). La dégradation de l'AVS peut être suivie au cours du temps par spectroscopie d'absorption classique comme cette molécule absorbe dans le spectre UV-visible mais pas le produit de dégradation. Le coefficient angulaire k de la dégradation de l'AVS (**Équation 21**) est utilisée pour calculer le rendement quantique en photoproduction d'oxygène singulet ϕ_{Δ} d'un photosensibilisateur

¹⁹⁸ J. Espada, *Reactive Oxygen Species: Methods and Protocols*, Springer **2021**

¹⁹⁹ O. Diels, K. Alder, *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. I. Mitteilung: Anlagerungen von Di-en kohlenwasserstoffen*, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98-122

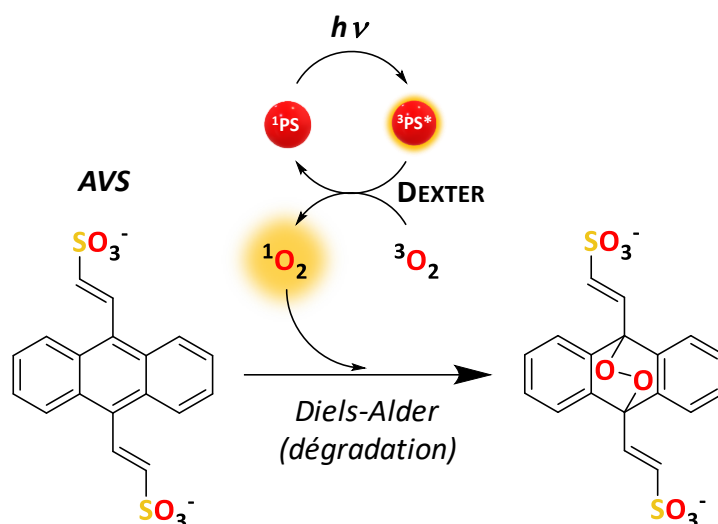


Figure 60 – Processus de dégradation de l'AVS par photosensibilisation de l'oxygène

en fonction d'une référence disponible dans la littérature²⁰⁰ (Équation 22).

$$\text{Dégradation de l'AVS} = \ln \frac{A_{395 \text{ nm}}}{A_{395 \text{ nm initiale}}} \quad \text{Équation 21}$$

$$\phi_{\Delta PS} = \phi_{\Delta \text{réf}} \frac{A_{\text{réf}}(\lambda_{\text{exc}}) k_{PS}}{A_{PS}(\lambda_{\text{exc}}) k_{\text{réf}}} \quad \text{Équation 22}$$

La mesure a été réalisée à pH physiologique en irradiant l'échantillon à 440 nm (lumière bleue). Malgré son temps de vie à l'état excité conséquent, notre complexe ne devait être qu'un producteur modéré d'oxygène singulet en raison d'un coefficient d'extinction faible à 440 nm de $1200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Néanmoins, l'Ir(tpy-PyMe) $_2^{5+}$ a montré un rendement quantique excellent de 23 % en dégradant la moitié de l'AVS en 30 minutes (**Figure 61 – détails dans la Section 5.7**). Ce photosensibilisateur est donc un agent prometteur de PDT-II. Dans la

²⁰⁰ C. Tanielian, C. Wolff, M. Esch, Singlet Oxygen Production in Water: Aggregation and Charge-Transfer Effects, *J. Phys. Chem.* **1996**, 6555-6560

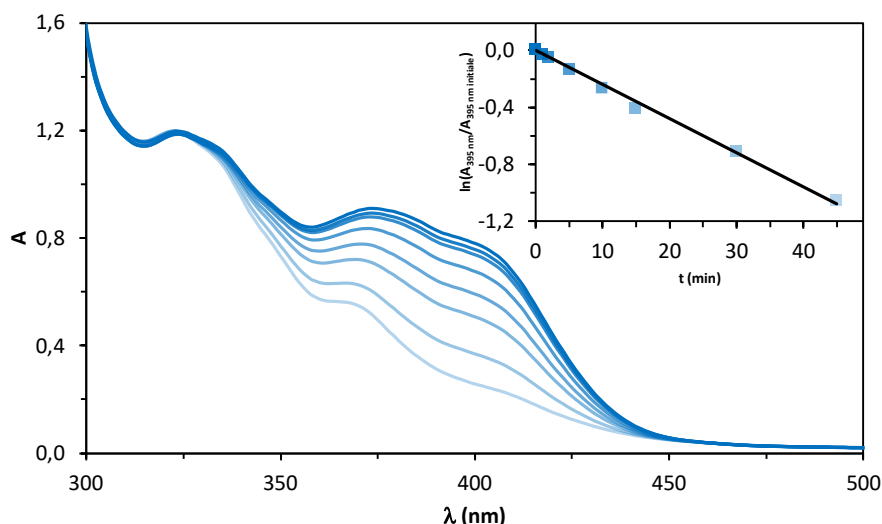


Figure 61 – Dégradation de l'AVS par photosensibilisation de l'oxygène en présence d'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ irradié à 440 nm dans l'eau

littérature, seulement quelques exemples présentent une telle efficacité et notamment des Ir-tpy, grâce à des groupements pyrényles²⁰¹ où ces rendements montent à 81 %. Malheureusement, ce genre de structures conduit à une faible solubilité des composés dans l'eau.

5.3. PACT : photo-oxydation des bases de l'ADN

La PACT, mais également la PDT de type I, passe par l'oxydation du matériel biologique. L'ADN est une cible de choix pour provoquer la mort d'une cellule cancéreuse. Des études d'extinction de la luminescence par les différentes bases de l'ADN en milieu tamponné à pH physiologique ont été réalisées pour évaluer la cinétique des photo-

²⁰¹ C. Lu, W. Xu, H. Shah, B. Liu, W. Xu, L. Sun, S. Qian, W. Sun, In Vitro Photodynamic Therapy of Mononuclear and Dinuclear Iridium(III) Bis(terpyridine) Complexes, *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, 6865-6875

oxydations impliquées. Pour des raisons de mimétisme avec l'ADN et de solubilité, ce sont des sels de désoxyribonucléosides monophosphates (d)XMP qui ont été employés (dGMP, dAMP, TMP et dCMP).

Une inhibition conséquente a été observée en temps de vie (**Figure 62 – détails dans la Section 5.7**) pour toutes les bases, ce qui est, à notre connaissance, une découverte significative. En effet, dans la littérature, seuls des exemples de photo-oxydations de la guanine et de l'adénine (bases puriques) sont présents^{202, 203, 204, 205}. Les constantes cinétiques associées à ces processus photo-induits (de l'ordre du $10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) sont toutes supérieures à la limite de diffusion de cette situation, ce qui est explicable par l'interaction entre le complexe pentacationique et les nucléotides mono/bi-anioniques. En outre, une tendance est clairement observable entre ces constantes de désactivation et les forces motrices approximatives correspondantes. Ceci une preuve indirecte que nous sommes en présence d'un transfert d'électron.

²⁰² A. Jacques, A. Kirsch-De Mesmaeker, B. Elias, Selective DNA Purine Base Photooxidation by Bis-terdentate Iridium(III) Polypyridyl and Cyclometalated Complexes, *Inorg. Chem.* **2014**, 1507-1512

²⁰³ J. Hall, F. Poynton, P. Keane, S. Gurung, J. Brazier, D. Cardin, G. Winter, T. Gunnlaugsson, I. Sazanovich, M. Towrie, C. Cardin, J. Kelly, S. Quinn, Monitoring one-electron photo-oxidation of guanine in DNA crystals using ultrafast infrared spectroscopy, *Nat. Chem.* **2015**, 961-967

²⁰⁴ R. Bevernaegie, L. Marcélis, B. Laramée-Milette, J. De Winter, K. Robeyns, P. Gerbaux, G. Hanan, B. Elias, Trifluoromethyl-Substituted Iridium(III) Complexes: From Photophysics to Photooxidation of a Biological Target, *Inorg. Chem.* **2018**, 1356-1367

²⁰⁵ F. Baptista, D. Krizsan, M. Stitch, I. Sazanovich, I. Clark, M. Towrie, C. Long, L. Martinez-Fernandez, R. Improta, N. Kane-Maguire, J. Kelly, S. Quinn, Adenine Radical Cation Formation by a Ligand-Centered Excited State of an Intercalated Chromium Polypyridyl Complex Leads to Enhanced DNA Photo-oxidation, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 14766-14779

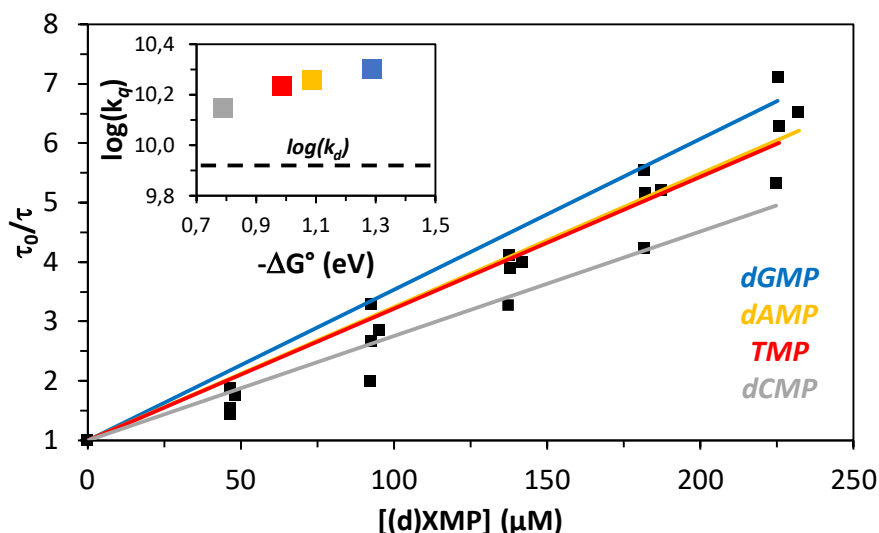


Figure 62 – Analyses de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence de nucléotides dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$) (insert : diagramme de Rehm-Weller associé)

L'absorption transitoire à la nanoseconde a permis de prouver assurément cette réactivité (**Figure 63**). La structure, centrée à 430 nm, des spectres différences obtenus après photo-excitation en présence des (d)XMP en milieu tamponné est identique à celles observées par absorption transitoire, spectro-électrochimie et photolyse dans le **Chapitre IV**. La possibilité d'oxyder l'ensemble des bases nucléiques de l'ADN est une innovation sans précédent. Le pouvoir photo-oxydant élevé de notre nouveau complexe en fait un réel atout pour développer de nouvelles photothérapies antinéoplasiques. De plus, si l'état excité a un potentiel de réduction suffisant pour oxyder l'ADN en milieu physiologique, il est plus que vraisemblable qu'il soit capable d'attaquer d'autres biomolécules pour réaliser de la PACT et de la PDT-I.

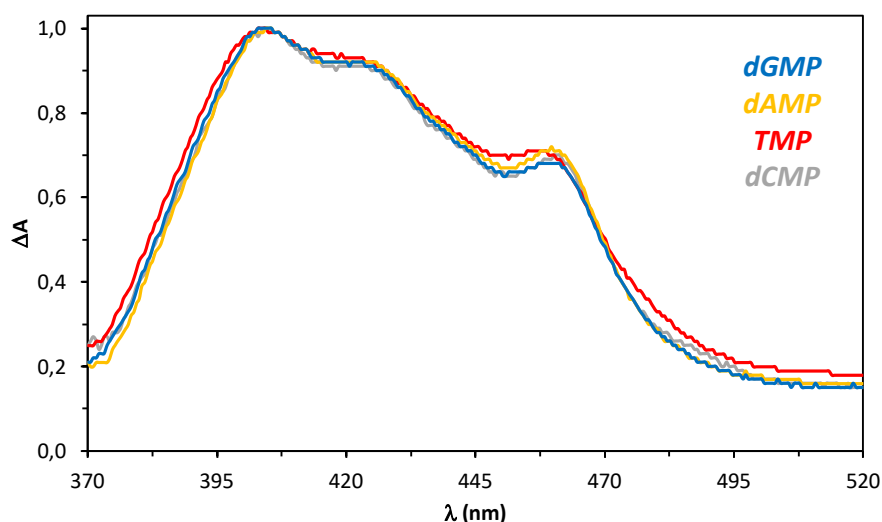


Figure 63 – Mesures spectrales normalisées à 50 ns en absorption transitoire du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence de nucléotides dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{(d)XMP} \approx 400 \text{ mM}$)

5.4. Prouver les voies de toxicité : photoclivage d'ADN et électrophorèse

Le photosensibilisateur $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ est donc théoriquement en mesure d'induire de la photocytotoxicité par de multiples mécanismes impliquant des transferts d'énergie et d'électron. Cela a été vérifié par des expériences de photoclivage d'un plasmide enroulé, le pBR322²⁰⁶. Lors de dommages sur cet ADN double-brin par un agent thérapeutique, il peut subir des changements de conformations. Après une cassure sur un brin, le plasmide se déroule pour aboutir en conformation circulaire. Si un clivage survient sur l'autre brin, le plasmide s'ouvre pour devenir linéaire. Il est alors possible d'évaluer

²⁰⁶ A. Kellett, Z. Molphy, C. Slator, V. McKee, N. Farrell, Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug–DNA interactions, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 971-988

l'efficacité de l'agent en faisant migrer l'échantillon d'ADN sur un gel électrophorétique d'agarose. Comme l'ADN est négatif, il migrera de la cathode à l'anode tandis qu'un agent positif, comme notre complexe, stagnera à la cathode. Chaque conformation migrera à une vitesse différente : le plasmide intact enroulé (E) sera plus rapide que le linéaire (L) qui sera lui-même plus rapide que le circulaire (C) (**Figure 64A**).

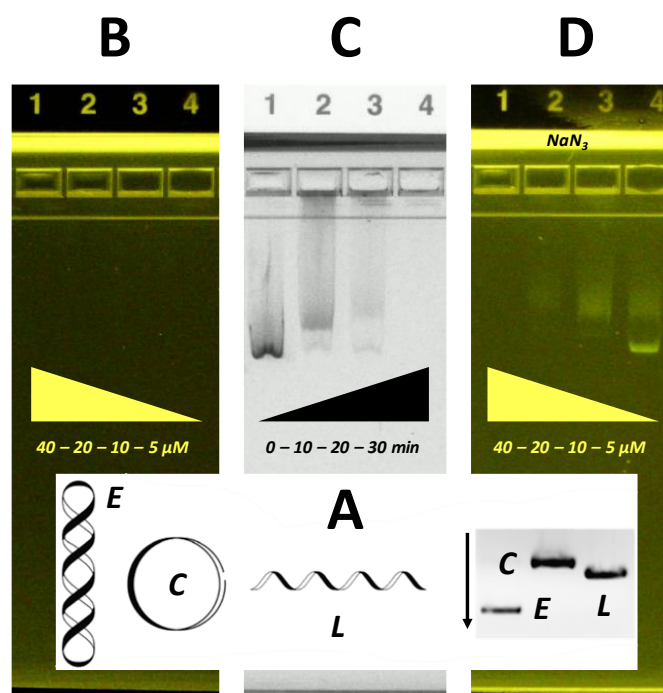


Figure 64 – Expériences de photoclivage d'un plasmide par l' $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ et analyse par électrophorèse sur gel d'agarose : **(A)** référence reprise de Kellet et al., **(B)** irradiation durant 30 minutes à 440 nm avec différentes concentrations en complexe, **(C)** irradiation de 0 à 30 minutes à 440 nm avec 5 μM de complexe et **(D)** irradiation durant 30 minutes à 440 nm avec différentes concentrations en complexe en présence d'azoture de sodium comme piège à oxygène singulet

Tandis que le complexe d'iridium est inactif dans le noir, il a montré une activité extrême de clivage du plasmide (**Figure 64B**). En effet, après 30 minutes d'irradiation à 440 nm, les bandes attendues pour les plasmides E, L et C ne sont pas visibles et on aperçoit une bande collée à la cathode. Notre supposition est que l'efficacité est telle que même à 5 μM , le plasmide est totalement désintégré et oxydé. Il en résulte des fragments positifs ne pouvant migrer vers l'anode. La cinétique de ce processus a été suivie avec 5 μM du complexe à 0, 10, 20 et 30 minutes et a confirmé la disparition rapide des conformations clivées du plasmide (**Figure 64C**). Une telle photo-activité n'a jamais été rencontrée sur le pBR322 et peut certainement être attribuée à la capacité photo-oxydante extrême du complexe. Néanmoins, la littérature présente des exemples de photoclivages avec des coupures multiples sur des oligonucléotides²⁰⁷. Ces recherches ont montré que des clivages oxydatifs avaient lieu exclusivement sur les guanines, permettant l'observation de fragments de l'oligonucléotide. Comme toutes les bases sont photo-oxydables dans nos conditions, il n'est pas possible de réaliser les mêmes observations dans notre cas.

À ce stade, nous n'avons toujours pas pondéré l'importance du transfert d'énergie vis-à-vis du transfert d'électron. Pour rationaliser cela, nous avons répété l'expérience en présence d'azoture dans la solution. Cet anion polyatomique est un piège à oxygène singulet et permet de mettre en évidence l'existence du mécanisme de *PDT-I/PACT* en écartant celui de la *PDT-II*. Dans les mêmes conditions mais en présence d'azoture de sodium (NaN_3), l'iridium pentacationique a démontré, dans une moindre mesure, sa capacité à couper de l'ADN

²⁰⁷ E.D.A. Stemp, M.R. Arkin, J.K. Barton, Oxidation of Guanine in DNA by $\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})_3^+$ Using the Flash-Quench Technique, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 2921-2925

plasmidique (**Figure 64D**). On observe cette fois-ci très peu de coupures à 5 μM mais toujours de manière conséquente à plus hautes concentrations. Ceci met en exergue l'importance du mécanisme par *EnT* Dexter, notre composé étant un bon photoproduit d'oxygène singulet, mais aussi l'existence d'un mécanisme par transfert d'électron photo-induit. Cette polyvalence fait de cet $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ un bon outil, même en situation d'hypoxie.

5.5. *Études in cellulo : pénétration cellulaire et cytotoxicité*

L'agent *PDT/PACT* développé est par conséquent en mesure d'agir par différents mécanismes menant à la mort cellulaire. Néanmoins, le milieu physiologique et le matériel biologique exploités ne permettent pas d'affirmer l'efficacité du nouvel Ir-tpy à engendrer une réelle photocytotoxicité. À cet effet, des études *in cellulo* ont été entamées à l'Institut de Duve de l'UCLouvain chez la Professeure Decottignies. La première étape a été de s'assurer que notre complexe pouvait bien entrer dans une cellule et notamment dans le noyau, où se trouve la majorité de l'ADN, cible idéale. Les cellules cancéreuses ont d'abord été incubées avec le complexe et ont ensuite été analysées par microscopie confocale (microscopie par fluorescence). Les expériences de pénétration cellulaire ont été réalisées sur des cellules U2OS, lignée cellulaire dérivée en 1964 d'un patient souffrant d'un ostéosarcome. Elles ont été choisies car elles sont répandues dans la littérature pour ce type d'études (facilitant donc les comparaisons éventuelles entre systèmes), se multiplient rapidement (duplication toutes les 24 heures), sont robustes dans les procédures expérimentales et ont un noyau imposant (et donc visible). Ce dernier a été coloré à l'aide d'un colorant rouge fluorescent appelé DRAQ5. C'est une molécule

organique qui vient s'intercaler dans l'ADN grâce à ses charges positives et sa planéité.

Le complexe, muni de cinq charges positives, devrait présenter une excellente perméabilité membranaire et devrait avoir une affinité conséquente pour l'ADN, molécule possédant une forte densité de charges négatives. Avec des contre-anions chlorures (**détails de la conversion d'hexafluorophosphates à chlorures dans la Section 5.7**) lors des manipulations *in cellulo* pour s'abstraire de l'utilisation des solvants organiques, l'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ est beaucoup moins luminescent qu'à l'accoutumée mais il est bien observable dans la cellule avec 30 minutes d'incubation (**Figures 65A et C – en bleu**). Une coloration mauve aurait indiqué une colocalisation de l'ADN et du photosensibilisateur. Ce n'est pas le cas ici. Le complexe n'a pas l'air d'être dispersé dans la cellule, il semble plutôt concentré à des endroits définis. Vu la taille et la forme des taches bleues, nous pouvons suspecter l'accumulation de l'agent sur des lysosomes. Cela pourrait

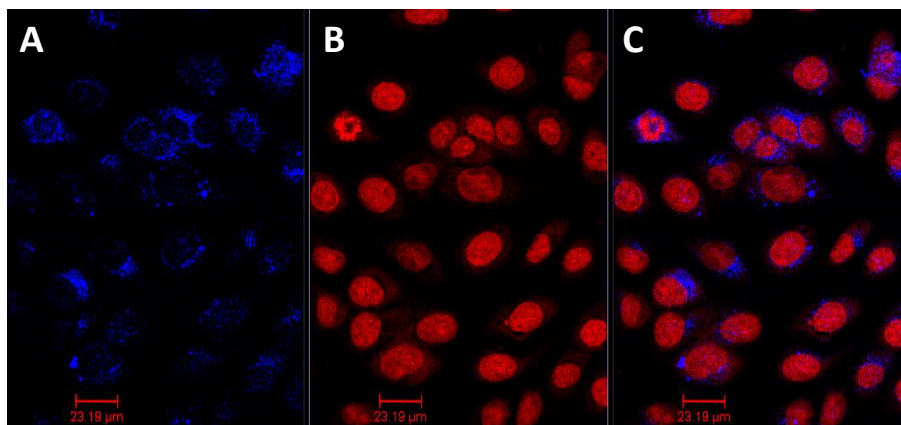


Figure 65 – Microscopie confocale sur des cellules U2OS : **(A)** visualisation de l'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ en bleu après 30 minutes d'incubation, **(B)** marquage des noyaux avec du DRAQ-5 en rouge et **(C)** superposition de **(A)** et **(B)**

avoir un intérêt pour induire de la mortalité²⁰⁸. Une accumulation du composé actif dans le noyau (**Figures 65B et C – en rouge**) aurait été un atout considérable pour les applications visées. Malgré cela, vu ses capacités à photosensibiliser l'oxygène et à oxyder des substrats cellulaires, il reste un excellent candidat comme agent thérapeutique.

Des expériences de cytotoxicité ont été menées à différentes concentrations dans l'obscurité et sous irradiation afin de comparer les concentrations inhibitrice médianes (CI₅₀ – concentration à laquelle 50 % des cellules sont mortes) de notre composé et calculer un indice photothérapeutique (**Équation 23**). L'objectif est donc d'avoir un CI₅₀ dans le noir très élevé, de l'ordre de la centaine de micromolaires pour un CI₅₀ faible sous irradiation, de l'ordre du micromolaire.

$$\text{Indice photothérapeutique} = \frac{CI_{50_{\text{obscurité}}}}{CI_{50_{\text{irradiation}}}} \quad \text{Équation 23}$$

Les cellules ont été incubées pendant 30 minutes avec le complexe dans une gamme de concentrations allant de 40 nM à 125 µM. Elles ont ensuite été irradiées à 405 nm pendant 30 minutes. Par un procédé de révélation au WST-1, il est alors possible de connaître la proportion de cellules vivantes, de porter cela en graphique en fonction de la concentration et de déterminer les CI₅₀. Le complexe d'iridium n'a montré aucune cytotoxicité dans la gamme explorée (**Figure 66A**). Malheureusement, après l'irradiation, les cellules U2OS ont montré une résistance infailible et aucune photocytotoxicité n'a pu être observée malgré les grands espoirs en ce nouveau composé (**Figure 66B**).

²⁰⁸ M.-T. Gyparakis, A. Papavassiliou, Lysosome: the cell's 'suicidal bag' as a promising cancer target, *Trends Mol. Med.* **2014**, 239-241

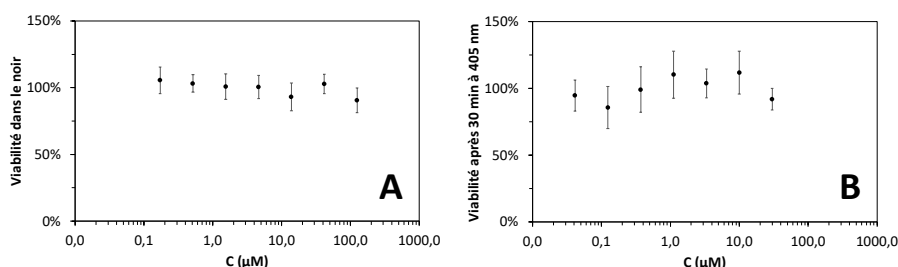


Figure 66 – Viabilité des cellules U2OS avec l'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ (A) dans le noir et (B) sous irradiation à 405 nm

La première supposition de cette inactivité dans les cellules U2Os pourrait provenir de la non-pénétration du complexe dans le noyau. Nous savons d'expérience qu'un complexe n'étant pas rentré dans le noyau mais se trouvant bien dans la cellule peut malgré tout provoquer de la photocytotoxicité. Le noyau est une cible de premier choix mais atteindre des lysosomes ou des mitochondries peut être suffisant pour provoquer la mort cellulaire après irradiation²⁰⁹. Par conséquent, cela ne signifie pas que le composé n'est pas actif. En réalité, cela implique simplement que la lignée cellulaire cancéreuse choisie est vraisemblablement résistante à ce traitement. Notre agent n'est donc pas adéquat pour ce type de cancers. Il est courant en oncologie de diversifier les thérapies face à la multitude des cancers, c'est tout l'enjeu de nos recherches. Nous pourrions simplement changer de type cellulaire et se tourner vers les SK-MEL-28, un mélanome, qui ont déjà fait leurs preuves en PDT avec des Ir-tpy²¹⁰. Cependant, nous avons

²⁰⁹ G. Tahmasebi, E. Eslami, P. Naserzadeh, E. Seydi, J. Pourahmad, Role of Mitochondria and Lysosomes in the Selective Cytotoxicity of Cold Atmospheric Plasma on Retinoblastoma Cells, *Iran. J. Pharm. Res.* **2020**, 203-215

²¹⁰ B. Liu, S. Monro, Z. Li, M. Javed, D. Ramirez, C. Cameron, K. Colón, J. Roque, S. Kilina, J. Tian, S. McFarland, W. Sun, New Class of Homoleptic and Heteroleptic Bis(terpyridine) Iridium(III) Complexes with Strong Photodynamic Therapy Effects, *ACS Appl. Bio Materials* **2019**, 2964-2977

investigué les raisons de la résistance rencontrée car, selon nous, l'agent est bien apte à provoquer la mort cellulaire.

La mort cellulaire a de multiples origines et certains mécanismes sont bien documentés²¹¹ : apoptose, nécrose, autophagie... Récemment, un mécanisme a été découvert et suscite un grand intérêt : la ferroptose²¹² (**Figure 67**). C'est une mort cellulaire programmée, dépendant du fer, déclenchée par des perturbations oxydatives (comme l'érastine ou la RSL3) dont le contrôle échappe à l'environnement cellulaire. Il en résulte une accumulation de lipides peroxydés, toxiques pour la cellule. Ce mécanisme peut être inhibé par des chélateurs du fer (comme la curcumine) ou des anti-oxydants lipidiques (comme la ferrostatine). Le développement des connaissances sur ce processus est une étape-clé dans l'avancement des traitements pour des maladies variées²¹³ liées au cœur, au cerveau, au foie, au pancréas, à l'estomac, aux poumons, aux reins...

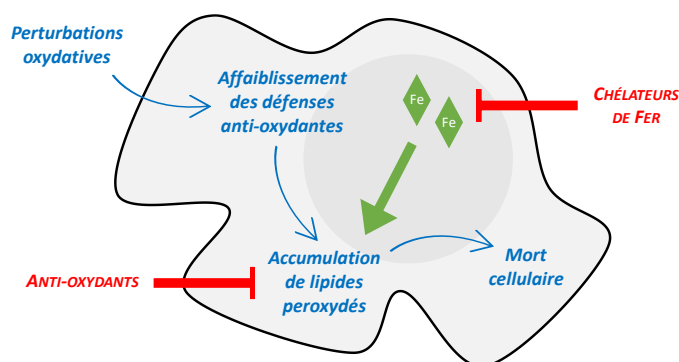


Figure 67 – Mécanisme simplifié de la ferroptose et de ses inhibitions possibles

²¹¹ J. Yuan, D. Ofengeim, A guide to cell death pathways, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2023**, 379-395

²¹² Y. Xie, W. Hou, X. Song, Y. Yu, J. Huang, X. Sun, R. Kang, D. Tang, Ferroptosis: process and function, *Cell Death Differ.* **2016**, 369-379

²¹³ J. Li, F. Cao, H.-I. Yin, Z.-J. Huang, Z.-T. Lin, N. Mao, B. Sun, G. Wang, Ferroptosis: past, present and future, *Cell Death Dis.* **2020**, 88

La ferroptose peut également trouver son utilité dans les thérapies antinéoplasiques. Il est envisageable d'employer des oxydants pour provoquer ce mécanisme de mort cellulaire dans une cellule cancéreuse. Dans notre cas, il est donc possible que notre agent photo-oxydant puisse venir perturber l'équilibre rédox d'une cellule et provoquer la ferroptose. Cependant, les cellules U2OS exploitées dans cette étude sont résistantes à ce mécanisme²¹⁴. Nous émettons donc l'hypothèse que l'inoffensivité de l'Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺ sur les cellules d'ostéosarcome choisies pourrait être due à leur résistance au mécanisme de ferroptose.

5.6. Conclusion

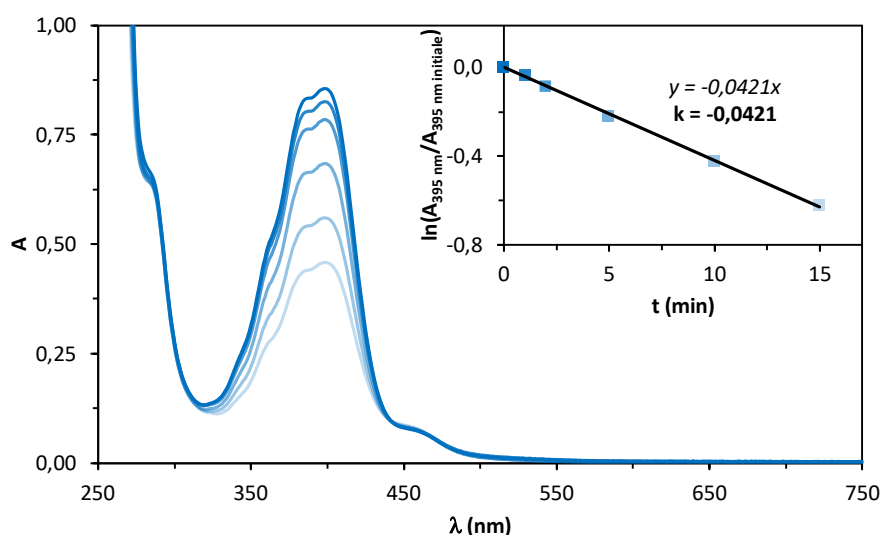
Un photosensibilisateur d'iridium récemment développé, soluble dans l'eau sous forme d'un sel de chlorures et exposant un caractère inédit en termes de photo-oxydation grâce à de la lumière visible, a montré un haut potentiel dans le cadre de photothérapies antinéoplasiques de type *PDT* et *PACT*. Chaque mécanisme a été investigué et démontré par des techniques spectroscopiques comme l'absorption transitoire à la nanoseconde. Le composé présente un rendement en photoproduction d'oxygène singulet de 23 % sous 440 nm. Cette valeur élevée permet de l'envisager comme agent thérapeutique en *PDT-II*. De plus, le complexe s'est montré capable de photo-oxyder toutes les bases azotées de l'ADN, une nouveauté dans le domaine. Cette capacité mécanistique s'est révélée cruciale lors d'expériences de photoclivage du plasmide pBR322. Ce dernier est en effet complètement détruit en 30 minutes, même sans oxygène singulet, avec moins de 40 µM en Ir(tpy-PyMe)₂⁵⁺. C'est donc un agent

²¹⁴ X. Liu, T. Wang, W. Wang, X. Liang, Y. Mu, Y. Xu, J. Bai, D. Geng, Emerging Potential Therapeutic Targets of Ferroptosis in Skeletal Diseases, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, 3112388

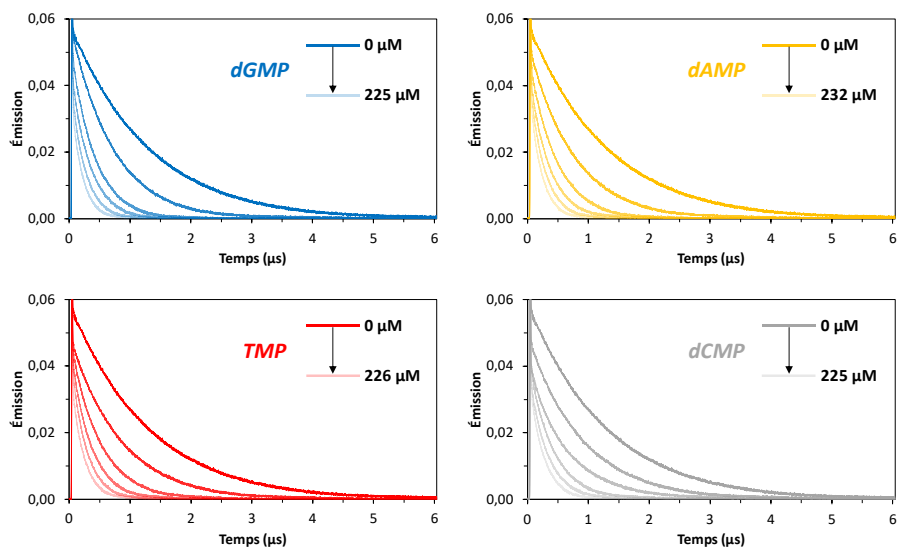
de choix pour des tumeurs hypoxiques en vue de réaliser de la *PDT-I* ou de la *PACT*. Le photoclivage d'ADN a également montré l'efficacité de la combinaison de tous les mécanismes (donc avec l'oxygène singulet) : le plasmide a été dégradé en 30 minutes avec seulement 5 μM de complexe. Finalement, des études sur des cellules U2OS ont prouvé que l'agent pouvait entrer dans les cellules et s'y accumuler, étape indispensable en thérapie photo-activée. Ces études ont aussi mis en évidence que le photosensibilisateur n'est pas cytotoxique dans le noir, une nécessité. Cependant, il ne l'est pas non plus sous irradiation sur cette lignée cellulaire. Selon nous, bien qu'il ne soit pas localisé dans le noyau, notre première cible, le complexe pourrait induire de la ferroptose, mécanisme de mort cellulaire auquel les U2OS sont résistantes. Des explorations complémentaires sont en cours pour affirmer cette hypothèse et provoquer de la mortalité photo-induite.

5.7. Données supplémentaires

Changement des contre-anions PF_6^- en Cl^- du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$. Dans un erlenmeyer, la quantité souhaitée du complexe sous hexafluorophosphates a été dissoute dans le minimum d'acétone. Sous agitation magnétique, 15 équivalents de TBACl anhydre y ont été ajoutés progressivement. Le précipité a été isolé, lavé abondamment avec de l'acétone et séché dans un dessiccateur sous vide. Le rendement est quantitatif.



Mesure de dégradation de l'AVS avec la référence $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$



Suivi de l'inhibition de la photoluminescence à 505 nm du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm lors de l'ajout de nucléotides en milieu tamponné par du TRIS-HCl

CHAPITRE VI – CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

*« Le genre humain a toujours été en progrès et continuera toujours de
l'être à l'avenir : ce qui ouvre une perspective à perte de vue dans le
temps. »*

EMMANUEL KANT

6.1. Messages clés à retenir

Cette thèse a été consacrée à l'étude approfondie d'une famille de complexes peu répandus : les iridium-bis-terpyridine (**Figure 68**). Ces composés photosensibles ont été choisis pour leur robustesse photorédox et leur pouvoir photo-oxydant élevé. Ce potentiel pourrait s'avérer utile pour oxyder tout substrat afin de répondre à deux des principaux enjeux sociétaux : l'environnement et la santé. La problématique majeure de ces complexes est leur faible absorption de la lumière visible.

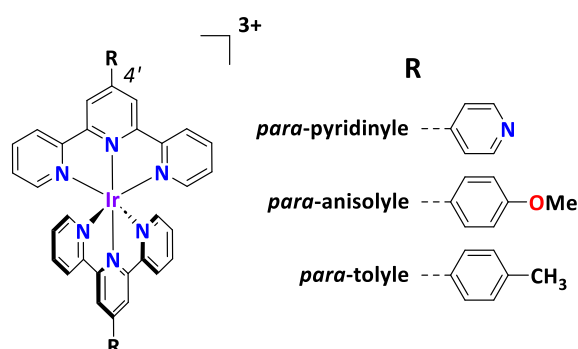


Figure 68 – Structure générale des Ir-tpy investigués durant cette thèse et groupements utilisés pour les six premiers complexes

Dans un premier temps, une série de six complexes décorés en position 4' des terpyridines a été conçue. L'utilisation d'anisoles, de toluènes et de pyridines a permis d'améliorer drastiquement les propriétés photophysiques des photosensibilisateurs (coefficients d'extinction dans la lumière visible allant jusqu'à $40000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) tout en maintenant un potentiel de réduction à l'état excité suffisamment élevé pour oxyder des halogénures en milieu aqueux (gamme de potentiels dépassant les 2 V vs ENH). Le photosensibilisateur réduit serait alors capable d'utiliser l'électron capté pour réduire un

catalyseur réducteur de protons (**Figure 69**). De cette manière, l'énergie lumineuse serait convertie en énergie chimique stable sans donneur sacrificiel d'électron.

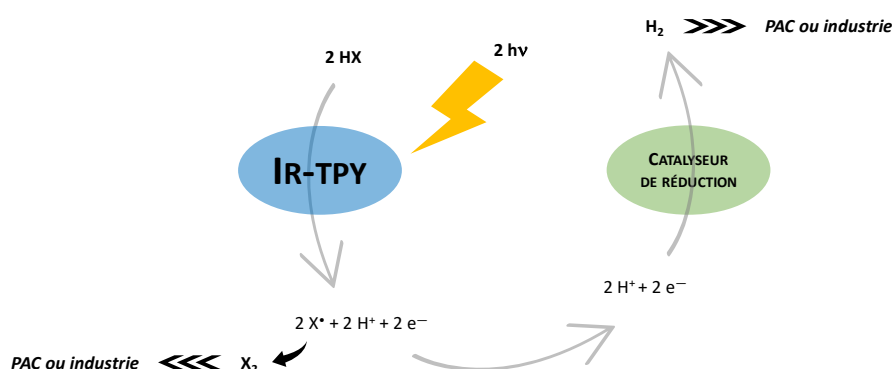


Figure 69 – Illustration du photocyclage de HX en phase homogène avec des Ir-tpy pour stocker l'énergie solaire

Cette gamme de photocatalyseurs a été étudiée par des spectroscopies résolues ou non dans le temps. Nous suspectons, dans l'eau, des transferts d'électrons photo-induits depuis les bromures et iodures vers les états excités. Des expériences de Stern-Volmer ont démontré que les processus impliqués étaient limités par la diffusion dans la plupart des cas, montrant l'efficacité du potentiel transfert d'électron.

Dans un second temps, lors d'une investigation de la stabilité des composés en milieu acide, un comportement particulier de l'iridium-bis-terpyridine portant deux pyridines a été observé. Dans une solution de H_2SO_4 à 80 %m, le complexe, sous sa forme protonée, a été capable de photo-oxyder les chlorures aqueux, un exploit inédit en phase homogène vu le potentiel d'oxydation extrême de cet anion.

Pour éviter d'utiliser un tel mélange acide tout en profitant de l'effet de la supposée protonation des pyridines en position 4', le photosensibilisateur a été méthylé sur celles-ci. Cette nouvelle molécule est bien plus photo-oxydante, 2,49 V vs ENH, tout en absorbant légèrement dans le visible. Ce complexe atypique a oxydé les chlorures, et notamment en milieu acide. Cette réactivité inédite a été confirmée sans ambiguïté via l'observation de la signature spectroscopique du complexe monoréduit en absorption transitoire, en spectro-électrochimie et par photolyse. Les halogénures oxydés ont été observés lorsque cela était possible, des rendements en *cage-escape* faibles (4 %) limitant la détection de certains.

Enfin, ce dernier complexe, au vu de son potentiel, a été étudié dans le domaine de la médecine fondamentale. Son caractère photo-oxydant sous lumière visible est en fait un véritable atout pour devenir un agent photothérapeutique contre le cancer. Il s'est avéré qu'il était capable d'entreprendre des mécanismes de *PDT* et *PACT* à 440 nm (**Figure 70**). Il est un bon photosensibilisateur d'oxygène (rendement quantique de 23 %) et est capable d'oxyder toutes les bases de l'ADN, ce qui est totalement innovant. L'importance des deux voies

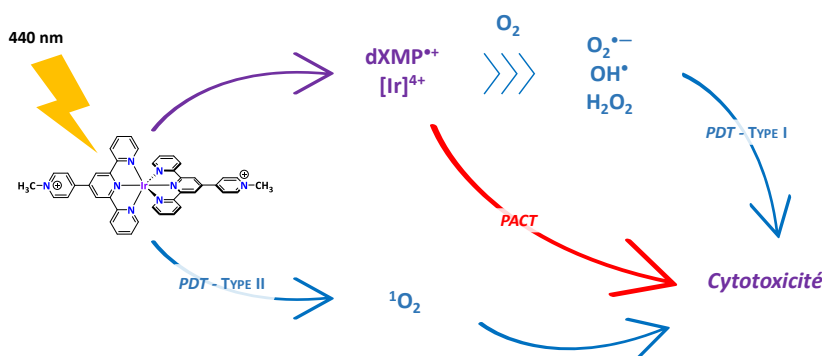


Figure 70 – Illustration des voies photodynamique et photo-oxydante avec un Ir-tpy pour traiter des cellules cancéreuses

cytotoxiques a été mise en exergue dans des expériences de photoclivage d'un plasmide. L'agent s'est avéré tellement efficace qu'il a complètement dégradé l'ADN plasmidique en quelques minutes plutôt que de le couper en un ou deux points. Cette capacité est fortement intéressante pour traiter des tumeurs hypoxiques.

Étant pentacationique et très soluble dans l'eau sous forme d'un sel de chlorures, le complexe a été localisé sporadiquement, par microscopie confocale, dans des cellules U2OS. Il ne se trouve pas dans le noyau, ce qui aurait été un atout pour photo-oxyder l'ADN. Aucune toxicité dans le noir n'a été démontrée, ce qui est nécessaire. Sous irradiation, les cellules U2OS se sont montrées résistantes et aucune mortalité n'a été épinglée, peu importe la concentration. Le complexe ne serait donc pas actif hors du noyau ou les cellules exploitées seraient résistantes à la voie cytotoxique empruntée par le complexe, comme la ferroptose.

6.2. Vers où se dirige le projet

Les résultats concluants et encourageants de cette thèse ont permis de dégager des perspectives. Premièrement, pour espérer contempler ces photo-oxydants agir dans le domaine du stockage de l'énergie solaire, il est indispensable de continuer nos efforts pour tendre vers une plus large absorption dans le visible. Dans le **Chapitre III**, nous avons constaté que les Ir-tpy portant des anisoles absorbaient des ondes électromagnétiques jusqu'à 450 nm pour un maximum à 400 nm avec un coefficient d'absorption élevé. D'un autre côté, le **Chapitre IV** nous a montré le caractère photo-oxydant révolutionnaire d'un Ir-tpy décoré de pyridines méthylées. La synthèse d'un complexe hétéroleptique à partir de ces deux ligands antagonistes pour profiter des avantages de chacun sera abordée (**Figure 71**). Un tel

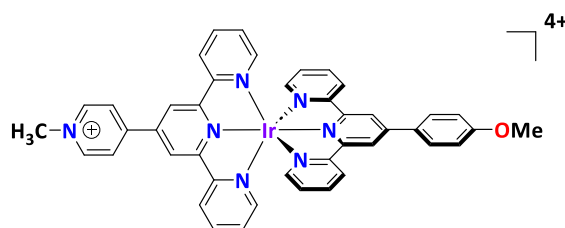


Figure 71 – Structure d'un nouvel Ir-tpy hybride prometteur

photosensibilisateur devrait absorber plus d'un tiers du spectre disponible dans l'eau (300-700 nm) tout en étant capable d'oxyder certainement les bromures et probablement les chlorures avec une force motrice faible.

Pour en revenir à la conversion de l'énergie solaire en énergie chimique comme l'hydrogène, les prochaines étapes de notre recherche reposent sur l'hétérogénéisation de nos photocatalyseurs. Cela permettra d'étudier son activité dans un système photocatalytique complet. À cette fin, l'introduction d'un acide phosphonique sera réalisée en différentes positions du ligand (**Figure 72A**). Ceci est aisément réalisable en partant des substituants bromés qui peuvent être convertis en acides phosphoniques par après²¹⁵. Ensuite, les photosensibilisateurs résultants seront ancrés sur de minces films d'oxydes métalliques. Finalement, leur capacité à photo-injecter des électrons dans la bande de conduction de ces semi-conducteurs sera évaluée. Il en résultera une *DSPEC* pour réaliser le photoclivage de HX, comme l'acide chlorhydrique²¹⁶ (**Figure 72B**). Des

²¹⁵ K. Materna, R. Crabtree, G. Brudvig, Anchoring groups for photocatalytic water oxidation on metal oxide surfaces, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 6099-6110

²¹⁶ M. Brady, R. Sampaio, D. Wang, T. Meyer, G. Meyer, Dye-Sensitized Hydrobromic Acid Splitting for Hydrogen Solar Fuel Production, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 15612-15615

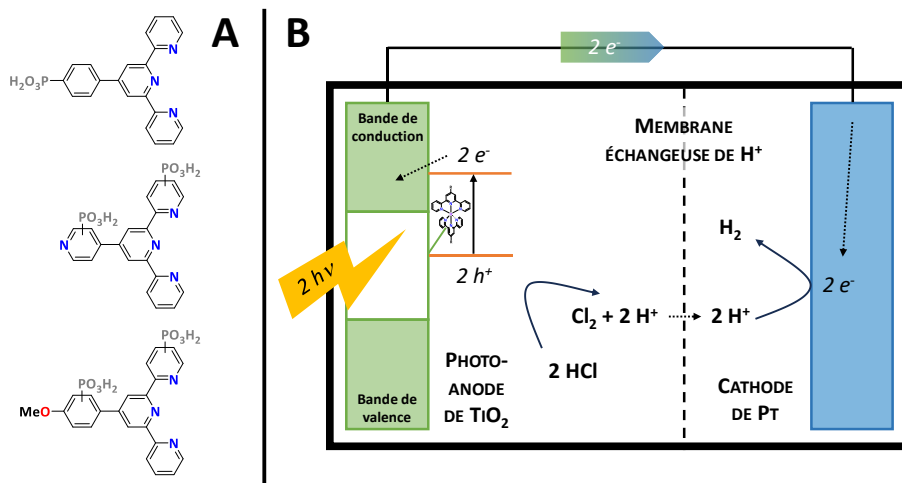


Figure 72 – (A) Fonctionnalisation des terpyridines avec un acide phosphonique pour (B) hétérogénéiser les Ir-tpy afin de réaliser du photoclivage de HCl

recherches semblables sont en cours sous la supervision du Professeur Troian-Gautier à l'UCLouvain.

D'un point de vue purement synthétique, générer un radical chlore est une étape-clé pour l'oxygénation des liaisons $C(sp^3)-H$. En effet, le radical $Cl^\bullet$ formé peut capturer un radical $H^\bullet$ et le radical aliphatique résultant peut réagir avec de l'oxygène moléculaire pour aboutir à des alcools, cétones, aldéhydes ou acides carboxyliques²¹⁷. Cette activation de liaison par transfert d'atome d'hydrogène (*HAT*) permet la fabrication de produits chimiques à hautes valeurs ajoutées et de médicaments.

Dans le domaine médical, le complexe pentacationique décrit dans les **Chapitres IV et V** sera étudié sur d'autres lignées cellulaires pour déterminer le type de cellules cancéreuses sensibles à ce nouvel agent

²¹⁷ Y. Itabashi, H. Asahara, K. Ohkubo, Chlorine-radical-mediated C–H oxygenation reaction under light irradiation, *Chem. Comm.* **2023**, 7506-7517

thérapeutique polyvalent (**Figure 73**). En plus des expériences menées sur des cellules en « deux dimensions », la dépendance en oxygène de l'activité antinéoplasique du composé pourra être examinée dans des sphéroïdes, un amas tridimensionnel de cellules cancéreuses. En effet, ces agrégats développent un gradient d'oxygène en leur sein. De plus, dans le contexte spécifique des photosensibilisateurs, l'évaluation des capacités absorbantes dans les tissus profonds est un paramètre à ne pas négliger. Enfin, des expériences *in vivo* pourraient être conduites si les résultats *in cellulo* sont concluants.

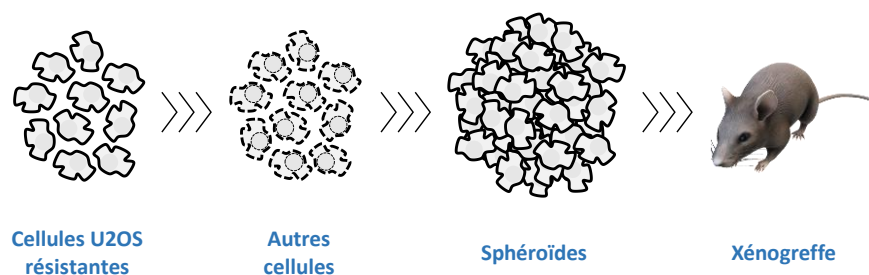


Figure 73 – Illustration de la perspective de photocytotoxicité sur différents modèles multicellulaires 2D et 3D

Finalement, l'encapsulation de nos agents anticancéreux sera une étape importante dans le développement d'une thérapie photo-activée efficace (**Figure 74A**). Cela fait déjà l'objet d'une étude par Noémie Chantry sous la supervision du Professeur Elias. L'intérêt d'encapsuler réside principalement dans le ciblage des cellules cancéreuses dans un organisme. La vectorisation des complexes par des copolymères en blocs permet dans un premier temps une excrétion moins rapide des complexes (**Figure 74B**). Dans un second temps, ils peuvent s'accumuler dans les tumeurs. L'efficacité a déjà été

prouvée pour diminuer la dose injectée et traiter des métastases résistantes aux photothérapies conventionnelles²¹⁸.

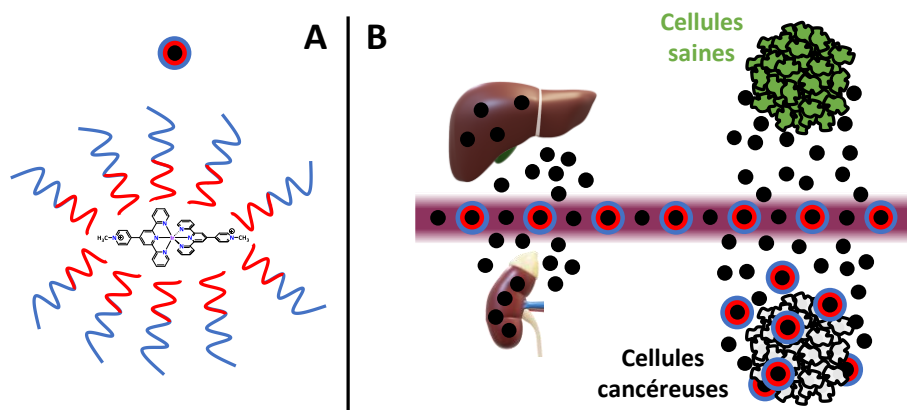


Figure 74 – Représentation schématique de (A) l'encapsulation des agents antinéoplasiques par des copolymères en blocs et (B) de son fonctionnement

²¹⁸ A. Pinto, I. Marangon, J. Méreaux, A. Nicolás-Boluda, G. Lavieu, C. Wilhelm, L. Sarda-Mantel, A. Silva, M. Pocard, F. Gazeau, Immune Reprogramming Precision Photodynamic Therapy of Peritoneal Metastasis by Scalable Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles, *ACS Nano* **2021**, 3251-3263

ANNEXES

DESCRIPTION DES TECHNIQUES

Réactifs. L'acétonitrile 99,9+ % (VWR), l'éther diéthylique 99,5+ % (VWR), l'éthylène glycol 99+ % (Roth), l'éthanol 99,8+ % (VWR), le dichlorométhane 99,5+ % (VWR), l'acétone 99,8+ % (VWR), l'acide chlorhydrique 37 % (VWR), l'acide sulfurique 95 % (VWR), l'hexafluorophosphate d'ammonium 99 % (FluoroChem), l'hexafluorophosphate de tétra-n-butylammonium (TBA) 98+ % (TCI), le chlorure de tétra-n-butylammonium anhydre 96 % (FluoroChem), l'hexachloroiridate (III) d'ammonium 99,99 % (Aldrich), l'acétonitrile deutéré 99,8 %D (Eurisotop), le diméthylsulfoxyde deutéré 99,8 %D (Eurisotop), l'acétonitrile anhydre 99,8 % (Sigma), le diméthylformamide anhydre 99,8 % (Sigma), la 2-acétylpyridine 98 % (Acros), le *para*-pyridinaldéhyde 98 % (Acros), le *para*-anisaldéhyde 99+ % (Acros), le *para*-tolualdéhyde 99+ % (Acros), l'hydroxyde de potassium 85+ % (Roth), l'iodométhane 99 % (Acros), l'ammoniaque 25 %vol (Roth), la triéthylamine 99 % (Acros), le chlorure de sodium 99,5 % (Acros), l'azoture de sodium 99 % (Acros), l'iodure de potassium 99+ % (Acros), le bromure de potassium 99+ % (Acros), le chlorure de potassium 99+ % (Acros), l'ascorbate de sodium 99 % (Acros), le tris(hydroxyméthyl)aminométhane 99,8 % (Acros), le plasmide pBR322 (ThermoFischer), le WST-1 (Roche), le DRAQ-5 (eBioscience), le DMEM (Westburg), le FBS (Gibco), la pénicilline (Westburg), le PBS (ThermoFischer), le paraformaldéhyde (VWR), les gels d'agarose EX 1% (ThermoFischer), la dGMP 98 % (Alfa Aesar), la dAMP 98 % (Alfa Aesar), la TMP 98+ % (TCI) et la dCMP (Alfa Aesar) ont été achetés auprès de fournisseurs commerciaux et utilisés tels quels. L'eau a été purifiée par un système Millipore MilliQ.

Résonance magnétique nucléaire. Les spectroscopies RMN ^1H ont été réalisées sur un Bruker AC-300 Avance II (300 MHz) ou un Bruker AM-500 (500 MHz) à 20°C. Les déplacements chimiques (en ppm) ont été mesurés par rapport au pic résiduel du solvant comme étalon interne.

Spectrométrie de masse à haute résolution. Les analyses *HRMS* ont été réalisées avec un orbitrap Q-Extractive de ThermoFischer en utilisant la réserpine comme étalon interne. Les échantillons ont été ionisés par électrospray (*ESI*).

Voltampérométrie cyclique. La voltampérométrie cyclique a été réalisée avec un potentiostat Autolab PGSTAT 100 utilisant une cellule standard à trois électrodes, c'est-à-dire une électrode de travail à disque de carbone vitreux (surface approximative = 3 mm²), une contre-électrode à fil de platine et une électrode de référence aqueuse Ag/AgCl (pont salin : 3 M KCl/AgCl saturé). Les expériences ont été réalisées avec 0,1 M de TBAPF₆ comme électrolyte dans l'acétonitrile anhydre à une vitesse de balayage de 0,3 V/s. L'échantillon (1 mM en complexe) a été purgé avec de l'argon. À des fins de comparaison, les potentiels électrochimiques ont été convertis en ENH en ajoutant 0,197 V.

Spectroscopie UV-visible. Les spectres d'absorption UV-vis ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Agilent Cary 60 dans une cuvette en quartz avec un chemin optique de 1 cm.

Spectroscopie d'émission. Les spectres d'émission ont été enregistrés à 20°C sur un spectrophotomètre Varian Cary Eclipse dans une cuvette en quartz avec un chemin optique de 1 cm.

Rendement quantique de photoluminescence. L'équation qui suit est exploitée en utilisant les données récoltées par spectroscopie UV-

visible et d'émission. La référence utilisée est le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ avec un rendement quantique à 298 K de 4 et 6,3 % dans l'eau sous air et argon²¹⁹. Les mêmes paramètres sont utilisés entre la référence et l'inconnue (longueur d'onde d'excitation et largeur des fentes). L'absorbance des solutions était d'environ 0,1.

$$\phi_{PL} = \phi_{PL_{ref}} \frac{PLI \cdot A_{ref_{\lambda exc}} \cdot \eta^2}{PLI_{ref} \cdot A_{\lambda exc} \cdot \eta_{ref}^2} \quad \text{Équation 24}$$

Titrages par H_2SO_4 . Une solution du complexe a été réalisée dans l'acétonitrile. Pour chaque unité de pH ou H_0 , 30 μL de cette solution ont été dilués jusqu'à 3 mL avec la solution de mQ: H_2SO_4 correspondante. Les émissions relevées ont été corrigées selon l'absorbance à l'excitation.

Photoluminescence résolue dans le temps. Les données de photoluminescence résolue dans le temps ont été enregistrées sur un spectromètre LP980-K d'Edinburgh Instruments. Les échantillons optiquement dilués ont été excités par une lumière pulsée et la durée de vie de l'état excité a été mesurée sur un détecteur PMT LP (Hamamatsu R928) qui couvre la gamme spectrale de 185 à 870 nm. Une moyenne de 30 balayages par mesure a été utilisée.

Expériences de Stern-Volmer. Une solution mère du photosensibilisateur d'intérêt avec une absorbance d'environ 0,1 à la longueur d'onde d'excitation a été préparée dans de l'eau mQ avec 0,5 à 1 %vol d'acétonitrile. Les *quenchers* ont ensuite été pesés et solubilisés avec la solution mère de photosensibilisateur. Les flacons ont été purgés avec de l'argon. 3 mL de la solution mère ont été

²¹⁹ K. Suzuki, A. Kobayashi, S. Kaneko, K. Takehira, T. Yoshihara, H. Ishida, Y. Shiina, S. Oishi, S. Tobita, Reevaluation of absolute luminescence quantum yields of standard solutions using a spectrometer with an integrating sphere and a back-thinned CCD detector, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 9850-9860

transférés dans une cuvette en quartz équipée d'un joint 24/40. La cuvette a été purgée avec de l'argon. L'inhibiteur souhaité a ensuite été progressivement ajouté à la cuvette. Cela a permis d'augmenter sa concentration tout en maintenant celle du photosensibilisateur constante. La diminution de la photoluminescence et de la durée de vie de l'état excité sont directement liées à la concentration du *quencher* et les courbes de Stern-Volmer respectives ont été extrapolées à l'aide de l'**Équation 6 (page 20)**. Les constantes de vitesse d'extinction ont ensuite été déterminées en divisant la pente par la durée de vie initiale de l'état excité sans halogénure, déterminée pour chaque expérience.

Spectroscopie d'absorption transitoire. Les mesures d'absorption transitoire à la nanoseconde ont été enregistrées sur l'installation à résolution temporelle décrite précédemment. En bref, un spectromètre LP980-K d'Edinburgh Instruments équipé d'un détecteur iCCD d'Andor (DH320T) a été utilisé. La source d'excitation était un laser Nd:YAG NT342 Series d'EKSPLA. La troisième harmonique (355 nm) à 100 mJ a ensuite été atténuée pour atteindre un signal/bruit appréciable et l'intégrité des échantillons a été vérifiée par des mesures UV-vis. Le LP980-K est équipé d'un monochromateur Czerny-Turner symétrique. Pour les changements d'absorption à longueur d'onde unique, un réseau de 1800 g.mm^{-1} , éclairé à 500 nm, est utilisé, ce qui permet de couvrir les longueurs d'onde de 200 à 900 nm. Pour le mode spectral (iCCD), un réseau de 150 g.mm^{-1} , illuminé à 500 nm, est utilisé, offrant une couverture de longueur d'onde de 540 nm sur toute la gamme de longueurs d'onde s'étendant de 250 à 900 nm. Les changements d'absorption à longueur d'onde unique ont été contrôlés à l'aide d'un détecteur PMT LP (Hamamatsu R928) qui couvre la gamme spectrale de 185 à 870 nm. La sonde était une lampe à arc court au xénon sans ozone de 150 W (OSRAM XBO 150W/CR OFR) qui était pulsée à la même fréquence que le laser. La concentration à la

longueur d'onde d'excitation (355 nm) a été ajustée pour atteindre des valeurs d'absorbance comprises entre 0,3 et 0,5. Une moyenne de 30 à 150 scans par mesure a été utilisée.

Spectro-électrochimie. Le dispositif de spectro-électrochimie est composé des éléments suivants : un spectromètre UV-vis Agilent Cary 60, une cellule électrochimique RT OTTE et un potentiostat PalmSens EmStat3+. Les solutions de complexes ont été préparées dans l'acétonitrile anhydre avec 0,3 M de TBAPF₆ et purgées à l'argon. Moins de 10 %vol de diméthylformamide ont parfois été nécessaires pour solubiliser les complexes vu leur haute concentration, de l'ordre du molaire.

Mesure des rendements de *cage-escape*. Une solution de Ru(bpy)₃²⁺ avec une absorbance autour de 0,3 à 355 nm a été préparée dans l'acétonitrile. La solution a été purgée avec de l'argon et a servi de référence. L'absorbance à la longueur d'onde d'excitation a été enregistrée et l'échantillon a ensuite été irradié tout en contrôlant le signal négatif à 450 nm. La puissance du laser a été atténuée pour assurer un bon rapport signal/bruit tout en évitant la saturation du signal à 450 nm avec l'augmentation de la puissance du laser. Une valeur de référence pour $\Delta\epsilon_{Ru^*}$ de -11000 M⁻¹.cm⁻¹ a été utilisée pour l'actinomètre à 450 nm²²⁰. Un échantillon du complexe a ensuite été préparé avec une absorbance d'environ 0,5 à la même longueur d'onde d'excitation que l'actinomètre. La solution a été purgée avec de l'argon et l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation a également été enregistrée. 400 mM d'halogénures ont ensuite été ajoutés pour éteindre complètement l'état excité du complexe. Le signal du photosensibilisateur monoréduit a été enregistré à 410 nm. Un $\Delta\epsilon_{PS-}$

²²⁰ P. Müller, K. Brettel, [Ru(bpy)₃]²⁺ as a reference in transient absorption spectroscopy: differential absorption coefficients for formation of the long-lived ³MLCT excited state, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, 632-636

de $15000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ à 410 nm a été déterminé par l'expérience de photolyse (voir ci-après). Avec ces valeurs déterminées expérimentalement et les **Équations 13 et 14 (pages 31 et 33)**, le rendement de *cage-escape* pour chaque photo-oxydation d'halogénure aqueux a été calculé.

Photo-accumulation du complexe monoréduit par photolyse. La solution du complexe (30 μM) avec la TEA (300 μM) a été préparée dans de l'eau mQ avec 0,5 %vol d'acétonitrile. L'irradiation à 355 nm a été réalisée avec des tubes à lumière noire ProLume. La réaction est considérée comme terminée lorsque le spectre UV-vis ne change plus (ici : 10 minutes) et la concentration du photosensibilisateur monoréduit est estimée identique à la concentration initiale du photosensibilisateur. Le spectre différence (entre le photosensibilisateur monoréduit et le photosensibilisateur initial) est utilisé pour calculer le $\Delta\epsilon_{\text{PS-}}$ nécessaire pour les calculs de *cage-escape* (voir ci-dessus).

Rendement quantique en photoproduction d'oxygène singulet. Les rendements quantiques en oxygène singulet des complexes ont été déterminés par actinométrie dans de l'eau mQ en surveillant la décomposition de l'AVS sur une plage de temps permettant environ 50 % de dégradation. En pratique, une solution contenant de l'AVS ($A \approx 1$ à 395 nm) et du photosensibilisateur ($A \approx 0,05$ à l'excitation de 440 nm) a été irradiée à 440 nm à l'aide d'une lampe LED Kessil. La décomposition a ensuite été suivie en spectroscopie UV-vis et les **Équations 21 et 22 (page 151)** ont été exploitées avec le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ comme référence ($\phi_{\Delta} = 41 \%$).

Photoclivage d'ADN et électrophorèse. 260 ng d'ADN plasmidique pBR322 ont été mélangés avec la concentration désirée en complexe dans 20 μL de tampon TRIS-HCl (10 mM) (pH 7,2) contenant 10 mM de NaN_3 ou non. Les échantillons ont été irradiés à 440 nm pendant le VIII

temps désiré à l'aide d'une lampe *LED* Kessil. Les échantillons ont été chargés sur un gel d'agarose (1%). L'électrophorèse a été complétée selon les paramètres du gel encodés dans l'instrument Invitrogen E-Gel Power Snap System de ThermoFischer.

Pénétration cellulaire et microscopie confocale. Les cellules U2OS ont été cultivées à 37°C dans une atmosphère humidifiée avec 5 % de CO₂ dans un *DMEM* contenant 10 % de *FBS* et 1 % de pénicilline. 20 000 cellules ont été placées sur une lame de microscope enduite et incubées avec 20 µM de complexe pendant 30 minutes dans le noir. Après l'incubation, le milieu contenant le complexe a été retiré et du milieu frais a été ajouté. Les cellules ont été rincées par du *PBS* préchauffé, fixées dans du paraformaldéhyde 4 % pendant 10 minutes et marquée au DRAQ5 en suivant les instructions du fabricant. Un microscope confocal Leica Stellaris 5 a été utilisé pour acquérir les images qui ont été traitées avec LasX. Le complexe a été excité à 405 nm et l'acquisition s'est faite de 450 nm à 630 nm.

Cytotoxicité. Les cellules U2OS ont été cultivées pendant 24 heures dans du *DMEM* contenant 10 % de *FBS* et 1 % de pénicilline en plaques 96 puits pour atteindre une densité de 12000 cellules par puits. Le surnageant a ensuite été retiré et un milieu frais contenant le complexe a été ajouté. Après 30 minutes d'incubation à 37°C dans l'obscurité, les cellules ont été rincées deux fois avec du *PBS* pour éliminer le complexe non internalisé. Si nécessaire, la plaque a été irradiée pendant 30 minutes par une bande *LED* Prolumia IP68 de 405 nm à 15,7 W.m⁻². Les cultures ont été directement remises à l'incubateur après l'ajout de milieu frais et incubées pendant 24 heures supplémentaires. La viabilité cellulaire a ensuite été mesurée en utilisant 10 µL par puits de WST-1 en suivant les instructions du fabricant. Le rapport de la densité optique à 450 nm pour chaque

condition à celui des cellules témoins (sans complexe et sans irradiation) a été utilisé pour déterminer la viabilité relative.

FIGURES

Figure 1 – Diagramme de Venn du développement durable.....	3
Figure 2 – Les limites planétaires (adaptée du CGDD).....	4
Figure 3 – Les objectifs de développement durable (reprise de l'ONU).....	5
Figure 4 – Représentation schématique du principe de Franck-Condon dans différents cas.....	10
Figure 5 – Spectre d'absorptivité du $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ dans l'eau et transitions associées dans un diagramme simplifié d'énergie.....	11
Figure 6 – Voies de désactivations intramoléculaires en PES.....	14
Figure 7 – Représentation des transferts d'énergie non-radiatifs sur un diagramme d'orbitales limites.....	17
Figure 8 – Représentation des transferts d'électron photo-induits sur un diagramme d'orbitales limites.....	18
Figure 9 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation dynamique avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données.....	20
Figure 10 – Schéma réactionnel d'une désactivation dynamique avec les grandeurs et techniques expérimentales associées à chaque étape.....	21
Figure 11 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation statique avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données.....	23
Figure 12 – Représentation schématique d'une désactivation statique selon (A) la formation d'un complexe de rencontre PC-Q à l'état fondamental et (B) la sphère d'inhibition de Perrin.....	24
Figure 13 – Principe d'une analyse de Stern-Volmer selon une désactivation mixte avec (A) l'évolution de l'émission stationnaire, (B) l'évolution de l'émission résolue dans le temps et (C) le traitement mathématique des données.....	26
Figure 14 – Illustration de la théorie de Marcus : (A) réaction sans force motrice, (B) réaction en région normale, (C) réaction sans barrière	

d'activation limitée par la diffusion, (D) réaction en région inverse et (E) représentation des différents cas dans un diagramme de Rehm-Weller	28
Figure 15 – Représentation simplifiée de l'obtention d'un spectre différence en spectroscopie d'absorption transitoire	29
Figure 16 – Mesures en spectroscopie d'absorption transitoire du $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ dans l'eau (50 ns après le pulse à 450 nm)	31
Figure 17 – Représentation schématique du cage-escape reprise dans un processus global de photo-oxydation avec les grandeurs et techniques expérimentales associées à chaque étape.....	32
Figure 18 – Représentation simplifiée du pic de production d'énergie solaire et des pics de consommation en énergie de notre société	34
Figure 19 – Arc-en-ciel des méthodes de production de l'hydrogène.....	36
Figure 20 – Représentation schématique de la photolyse de l'eau en phase homogène.....	38
Figure 21 – Représentation schématique de la photolyse de l'eau d'Honda et Fujishima.....	39
Figure 22 – Rayonnements solaires initial, terrestre et à 10 m de profondeur dans les océans	40
Figure 23 – Représentation schématique des DSSC	41
Figure 24 – Représentation schématique des DSPEC	42
Figure 25 – Principe général des systèmes multi-composants en phase homogène pour la photoproduction d'hydrogène (A) grâce un donneur sacrificiel d'électron et (B) via une photolyse d'acide halohydrique	44
Figure 26 – Diagramme de type Latimer des potentiels de réduction (vs ENH) et des constantes d'équilibre des différentes espèces halogénées en phase aqueuse	45
Figure 27 – Maxima d'absorption associés à leurs coefficients d'absorption molaires des di-/trihalogénures aqueux.....	47
Figure 28 – Structures de complexes photo-oxydant des halogénures.....	48
Figure 29 – Principe de la PDT	51
Figure 30 – (A) Potentiels d'oxydation approximatifs des bases de l'ADN et (B) structure d'un complexe photo-oxydant les purines	53
Figure 31 – Gammes de potentiels d'oxydation de photosensibilisateurs typiques	63
Figure 32 – Maxima d'absorption et coefficients d'extinction molaires associés de complexes d'Ir-tpy décrits dans la littérature	67
Figure 33 – Objectifs illustrés de cette thèse.....	68

Figure 34 – Structure générale des Ir-tpy pour la photo-oxydation des halogénures aqueux.....	69
Figure 35 – Structure de l'Ir-tpy pour la photo-oxydation des chlorures aqueux et pyrimidines	70
Figure 36 – Structures des complexes classiques d'iridium (A) cyclométalés ou (B) non-cyclométalés	78
Figure 37 – Structures des six Ir-tpy développés et étudiés	80
Figure 38 – Voie de synthèse optimisée des Ir-tpy	81
Figure 39 – Spectres d'absorption UV-visible (lignes pleines) et d'émission (tirets) des Ir-tpy dans l'eau à température ambiante (dans l'acétonitrile pour l'Ir(tpy) ₂ ³⁺)	83
Figure 40 – Temps de vie et distance parcourue moyenne à l'état excité des complexes dans l'eau sous air et argon à température ambiante ($r \approx 10 \text{ \AA}$)	85
Figure 41 – Corrélation structure-activité : coefficients molaires d'absorption des transitions de plus basse énergie des Ir-tpy vis-à-vis de leurs potentiels de réduction à l'état excité et des potentiels d'oxydation des halogénures dans l'eau	86
Figure 42 – Analyses de Stern-Volmer des Ir-tpy en présence d'halogénures dans l'eau ($A_{exc} \approx 0,1$)	88
Figure 43 – Diagramme de Rehm-Weller des transferts d'électron photo-induits entre les halogénures et les Ir-tpy dans l'eau vis-à-vis de la limite de diffusion ($r_{Ir} \approx 10 \text{ \AA}$ et $r_{X-} \approx 2 \text{ \AA}$)	89
Figure 44 – Absorption transitoire des Ir-tpy sans halogénure (tirets noirs) et avec halogénures (lignes pleines colorées) dans l'eau (50 ns après le pulse à 355 nm) ($A_{exc} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{X-} \approx 400 \text{ mM}$)	90
Figure 45 – Spectro-électrochimie par incrément de 100 mV de 0 (bleu foncé) à -1 V (bleu clair) vs Ag des Ir-tpy ($C < 1 \text{ mM}$) avec 0,3 M de TBAPF ₆ comme électrolyte dans l'acétonitrile anhydre (insert : différence entre -1 V et 0 V).....	91
Figure 46 – Titration de Ir-PP (7 μM) dans l'eau par H ₂ SO ₄ suivi par émission à température ambiante.....	93
Figure 47 – Relation entre H ₀ et la fraction molaire en acide pour quelques acides (repris de Modern Physical Organic Chemistry)	94
Figure 48 – Titration Hammett de Ir-PP (7 μM) dans l'eau par H ₂ SO ₄ suivi par émission à température ambiante.....	95
Figure 49 – Analyse de Stern-Volmer de Ir-PP (7 μM) en présence de chlorures dans une solution de H ₂ SO ₄ à H ₀ = -7,46.....	96

Figure 50 - Structure du nouveau complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$	126
Figure 51 – Spectres d’absorption UV-vis (lignes pleines) et d’émission à température ambiante (tirets) des complexes $\text{Ir}(\text{tpy})_2^{3+}$ (noir) dans l’acétonitrile et $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (turquoise) dans l’eau	127
Figure 52 – Voltampérométrie cyclique en réduction du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (1 mM) enregistré avec 0,1 M de TBAPF_6 dans l’acétonitrile anhydre à 0,3 V/s	128
Figure 53 – Analyses de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence d’halogénures dans l’eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$)	130
Figure 54 – Diagramme de Rehm-Weller des transferts d’électron photo-induits entre les halogénures et le complexe excité $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ dans l’eau vis-à-vis de la limite de diffusion ($r_{\text{Ir}} \approx 10 \text{ \AA}$ et $r_{\text{X}^-} \approx 2 \text{ \AA}$)	131
Figure 55 – Analyse de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence d’acide chlorhydrique dans l’eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$)	131
Figure 56 – (A) Mesures spectrales normalisées à 50 ns en absorption transitoire du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence ou non de donneurs d’électron dans l’eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{\text{donneur}} \approx 400 \text{ mM}$) et (B) mesures cinétiques à 410 nm associées	133
Figure 57 – Spectro-électrochimie du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (800 μM) enregistrée avec 0,3 M de TBAPF_6 dans l’acétonitrile anhydre (insert : différence entre les spectres bleu et noir)	134
Figure 58 – Photolyse à 355 nm du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (30 μM) en présence de TEA (300 μM) dans l’eau (insert : différence entre les spectres bleu et noir)	137
Figure 59 – Schéma simplifié des mécanismes de PDT et PACT avec notre complexe d’iridium pentacationique	148
Figure 60 – Processus de dégradation de l’AVS par photosensibilisation de l’oxygène	151
Figure 61 – Dégradation de l’AVS par photosensibilisation de l’oxygène en présence d’ $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ irradié à 440 nm dans l’eau	152
Figure 62 – Analyses de Stern-Volmer en émission résolue dans le temps monitorée à 505 nm pour le complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence de nucléotides dans l’eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,1$) (insert : diagramme de Rehm-Weller associé)	154

Figure 63 – Mesures spectrales normalisées à 50 ns en absorption transitoire du complexe $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ excité à 355 nm en présence de nucléotides dans l'eau ($A_{\text{exc}} \approx 0,3 - 0,5$ et $C_{(\text{d})\text{XMP}} \approx 400 \text{ mM}$).....	155
Figure 64 – Expériences de photoclivage d'un plasmide par l' $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ et analyse par électrophorèse sur gel d'agarose : (A) référence reprise de Kellet et al., (B) irradiation durant 30 minutes à 440 nm avec différentes concentrations en complexe, (C) irradiation de 0 à 30 minutes à 440 nm avec 5 μM de complexe et (D) irradiation durant 30 minutes à 440 nm avec différentes concentrations en complexe en présence d'azoture de sodium comme piège à oxygène singulet.....	156
Figure 65 – Microscopie confocale sur des cellules U2OS : (A) visualisation de l' $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ en bleu après 30 minutes d'incubation, (B) marquage des noyaux avec du DRAQ-5 en rouge et (C) superposition de (A) et (B) ...	159
Figure 66 – Viabilité des cellules U2OS avec l' $\text{Ir}(\text{tpy-PyMe})_2^{5+}$ (A) dans le noir et (B) sous irradiation à 405 nm	161
Figure 67 – Mécanisme simplifié de la ferroptose et de ses inhibitions possibles.....	162
Figure 68 – Structure générale des Ir-tpy investigués durant cette thèse et groupements utilisés pour les six premiers complexes	171
Figure 69 – Illustration du photoclivage de HX en phase homogène avec des Ir-tpy pour stocker l'énergie solaire	172
Figure 70 – Illustration des voies photodynamique et photo-oxydante avec un Ir-tpy pour traiter des cellules cancéreuses.....	173
Figure 71 – Structure d'un nouvel Ir-tpy hybride prometteur	175
Figure 72 – (A) Fonctionnalisation des terpyridines avec un acide phosphonique pour (B) hétérogénéiser les Ir-tpy afin de réaliser du photoclivage de HCl	176
Figure 73 – Illustration de la perspective de photocytotoxicité sur différents modèles multicellulaires 2D et 3D	177
Figure 74 – Représentation schématique de (A) l'encapsulation des agents antinéoplasiques par des copolymères en blocs et (B) de son fonctionnement	178

PUBLICATIONS

M. Vander Wee-Léonard, B. Elias*, L. Troian-Gautier*, Photo-Induced One-Electron Chloride Oxidation in Water Using a Pentacationic Ir(III) Photosensitizer, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 11031-11035

M. Vander Wee-Léonard, N. Chantry, A. Ripak, B. Elias*, All DNA Bases Photo-Oxidation by a Powerful Iridium Complex, *Chem. Comm.* **2024** (en préparation)

F. Glaser, S. De Kreijger, K. Achilleos, L. Narayan Satheesh, A. Ripak, N. Chantry, C. Bourgois, S. Quiquempoix, J. Scriven, J. Rubens, M. Vander Wee-Léonard, M. Daenen, M. Gillard, B. Elias, L. Troian-Gautier*, Gram-Scale Synthesis, Photophysical and Electrochemical Characterization of a Series of Homoleptic Ru(II) and Os(II) Polypyridine Photosensitizers, *ChemPhotoChem* **2024** (en révision)

