



CHIMIE

142

NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

40^{ème} année - novembre 2023

SRC
SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

Histoire de la chimie

Jean-Antoine Chaptal (1756-1832), le goût d'instruire 1
(seconde partie)
J. FOURNIER

Photochimie et théranostique

Vers des applications théranostiques anticancer
Complexes métalliques photo-activables se liant
à l'ADN télomérique 8
M. GILLARD et B. ELIAS

Interrupteurs moléculaires

Nonlinear optical switches 19
P. BEAUJEAN

Directeurs de rédaction

Bernard Mahieu
UCLouvain, Ecole de Chimie
Place Pasteur, 1
Boite L4.01.07
1348 Louvain-la-Neuve
bernard.mahieu@uclouvain.be

Benoît Champagne
UNamur,
Département de Chimie
Rue de Bruxelles, 61
5000 Namur
benoit.champagne@unamur.be

Cédric Malherbe
ULiège,
Département de Chimie
Quartier Agora,
allée du six Août 11
4000 Liège 1
c.malherbe@uliege.be

Infographisme

emmanuel@norproduction.eu

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Nicolas Blanchard, Université de Haute-Alsace-Université de Strasbourg
Sophie Carenco, Sorbonne Université, Paris
Frédéric Castet, Université de Bordeaux
André Colas, Dow Corning
Damien Debecker, UCLouvain
Karolien De Wael, UAntwerpen
Philippe Dubois, UMONS
Anne-Sophie Duwez, ULiège
Gwilherm Evano, ULB
Danielle Fauque, Université de Paris Sud
Stéphane Gérard, Faculté de Pharmacie, Reims
Bernard Joris, ULiège
Sophie Laurent, UMONS
Tatjana Parac-Vogt, KU Leuven
Raphaël Robiette, UCLouvain
Cédric Samuel, École des Mines de Douai
Armand Soldera, Université de Sherbrooke
Johan Wouters, UNamur

Secrétariat

Violaine SIZAIRE
ULB
avenue Franklin Roosevelt 50, CP 160/07 1050 Bruxelles
Tel : +32 2 650 52 08 Fax : +32 2 650 51 84 - email : src@ulb.be
Fortis : BE60 2100 4208 0470

Comité directeur

Conseil de gestion

Présidente	A.-S. Duwez, ULiège	asduwez@uliege.be
Vice-président	J.-P. Lecomte, DOW	j.lecomte@dow.com
Président sortant	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Secrétaire générale	C. Buess-Herman, ULB	Claudine.Buess-Herman@ulb.be
Trésorier	P. Laurent, ULB	Pascal.Laurent@ulb.be
Délégué relations extérieures	P. Baekelmans, Solvay	paul.baekelmans@solvay.com

Divisions

Chimie Médicinale	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Chimie organique et bio-organique		
Jeunes Chimistes	M. Larry, ULiège	max.larry@uliege.be
	T. Massenet, ULiège	thibault.massenet@uliege.be
Histoire et Enseignement de la Chimie	B. Van Tiggelen	vantiggelen@memosciences.be
Délégué Essenscia Wallonie	C. Moucheron, ULB	Cecile.Moucheron@ulb.be
	T. Randoux, Certech	Thierry.Randoux@certech.be

Sections locales

Bruxelles	G. Evano, ULB	Gwilherm.Evano@ulb.be
Louvain-la-Neuve	B. Elias, UCLouvain	benjamin.elias@uclouvain.be
Mons	P. Gerbaux, UMONS	pascal.gerbaux@umons.ac.be
Liège	A. S. Duwez, ULiège	asduwez@ulg.ac.be
Namur	J. Wouters, UNamur	johan.wouters@unamur.be

Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX
CERTECH
EXXONMOBIL CHEMICAL
LHOIST
SOLVAY
TOTALENERGIES
UCB

Parution : trimestrielle

Avec le soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique.
Les articles paraissant dans Chimie nouvelle sont repris dans CHEMICAL ABSTRACTS

Editeur responsable : Claudine Buess-Herman,
ULB, CP 160/07,
avenue Roosevelt 50, 1050 Bruxelles

Les articles sont soumis à un processus de reviewing.
Les annonces publicitaires sont établies sous la responsabilité des firmes.

« CHIMIE NOUVELLE » est un titre déposé

ISSN 0771-730X

Josette FOURNIER

Professeur honoraire des universités françaises
josette.fournier4@orange.fr

Jean-Antoine Chaptal (1756-1832), le goût d'instruire

La première partie de cet article a été publiée dans le numéro de Chimie Nouvelle précédant celui-ci (141).

9. Des innovations, les Arts et Métiers

Par les lois du 19 ventôse an XI (10 mars 1803) et du 22 ventôse an XII (13 mars 1804), le ministère de Chaptal rétablit les doctorats, respectivement en médecine et en droit, qui seront conservés dans l'organisation de l'Université impériale (1806).

Une originalité de son Rapport est de prévoir un enseignement de chimie et de mécanique à des adolescents destinés à des métiers industriels. Pour la mécanique il prend appui sur Claude Pierre Molard (1759-1837), l'un des trois démonstrateurs du Conservatoire des Arts et Métiers. Ils se connaissent depuis 1794, ils avaient travaillé ensemble, Molard comme chef du Bureau des Arts de la commission d'Agriculture et des Arts, et Chaptal comme régisseur des Poudres et Salpêtres. Leurs relations sont amicales. Le 23 thermidor an VIII (11 août 1800), Chaptal écrit à Molard : « Chargé mon cher ami, de présenter un plan général d'Instruction publique, je vous prie de vous occuper d'un plan d'organisation pour une école de mécanique. L'occasion sera belle pour réaliser nos projets ».

Molard avait documenté l'abbé Grégoire, Chaptal prend connaissance de leurs rapports au Conseil des Cinq-Cents et à celui des Anciens, et du règlement intérieur du Conservatoire rédigé par Molard (1796) où sont prévus une galerie de modèles les plus récents, une bibliothèque technique et un atelier de construction de prototypes. En 1798 Molard avait tracé un programme d'enseignement de dessin géométrique et de technologie suivi par quelques élèves dont le fils de Berthollet. Le 26 janvier 1800, Molard avait protesté auprès du ministre contre un projet de substitution d'une École centrale au Conservatoire. C'est l'influence de Molard qui explique la place donnée au Conservatoire dans le *Rapport et projet de loi sur l'instruction publique* [25]. Devenu un dépôt de modèles, c'est la « bibliothèque » des artistes. Chaptal propose un enseignement pour adolescents, en quatre parties : la mécanique et l'hydraulique, l'art et la construction des machines et outils, la chimie appliquée aux arts, et l'art du dessin, avec l'établissement d'écoles semblables en province, à Bruxelles, Lyon et Toulouse. Devenu ministre en novembre 1800, il ne parviendra pas à réaliser son projet en entier au Conservatoire mais il réussit à y créer une école

de filature et de tissage en profitant du dépôt des machines à carder et filer le coton primées au concours de 1802. Le 12 juin 1804 (23 prairial an XII), dans un Rapport au ministre, Molard exprime la nécessité de former des conducteurs de ces machines pour s'affranchir du recours à des conducteurs anglais. Dès le 19 juin (30 prairial an XII) il est entendu, et le 21 juin, au *Moniteur*, les préfets sont invités à désigner les premiers élèves. L'enseignement du dessin de machines, demandé par Molard en 1798, sera généralisé de 1806 à 1814.

Le duc de la Rochefoucauld-Liancourt avait fondé une École de métiers en 1788 chez lui, il avait émigré en 1792. De retour en 1799, il convainc Lucien Bonaparte de transférer et subordonner au Prytanée militaire de Compiègne en juin 1800 ce qui restait de son École. Un règlement de Chaptal du 16 juillet 1801 (24 messidor an IX) incline l'école à « l'apprentissage des métiers et la théorie des arts ». Bonaparte lui-même visite Compiègne. Il nomme une commission d'étude des programmes, avec Monge, Berthollet et Laplace, elle fait de Compiègne une École d'Arts et Métiers destinée à former des ouvriers qualifiés et des contremaîtres de manufactures (décret du 6 ventôse an XI ou 25 février 1803). En 1805 le duc inspecte l'école de Compiègne à la demande de Chaptal et recommande son transfert à Châlons-sur-Marne. Le transfert décidé par le décret du 5 septembre 1806 se fait à pied en formation militaire entre le 8 décembre et le 2 janvier 1807.

Le 7 mars 1806, quelques bons élèves sont dirigés vers la mécanique de précision. En 1807, 7 élèves sont en apprentissage, 2 chez Lenoir, 1 chez Fortin, 4 chez Ferdinand Berthoud.

Les directeurs sulpiciens du séminaire d'Angers avaient la main sur un collège à Beaupréau dans les Mauges. La tourmente vendéenne avait entraîné sa fermeture définitive au printemps 1793. Déclarés biens nationaux, les terres furent vendues mais les bâtiments restèrent sans acquéreurs propriété de l'État. Le conventionnel La Revellière-Lépeaux était l'un de ses anciens élèves. Par un décret du 19 mai 1804 et malgré l'avis défavorable du

préfet de Maine-et-Loire, Bourdon de Vatry, le gouvernement décida d'y installer une seconde École des Arts et Métiers, en transférant soixante à quatre-vingts élèves de la première. Des travaux de réparation ne commencèrent à Beaupréau qu'en 1807, l'installation attendit 1811. L'abbé Montgazon avait commencé à recréer l'ancien collège à côté. L'École était dirigée par François Emmanuel Molard, frère cadet de Claude Pierre, qui entretenait des relations apaisées avec le pays sans être néanmoins accepté. 1811 fut une année de disette, on savait les pensionnaires du collège clérical bien nourris par les propriétaires vendéens revenus d'exil. Les préfets successifs demandaient le transfert de l'École à Angers à cause du manque de ressources offertes par le pays pour l'établissement. Le 23 mars 1815 le duc de Bourbon tentait de susciter un nouveau soulèvement de la Vendée. Le retour de Napoléon fut cause de violences contre les élèves et le personnel. En mai 1815 l'École « tout entière, directeur, professeurs, élèves, employés, prit de très grand matin et en silence la route de Chalonnes », encadrée par la gendarmerie. Elle fut recueillie à Angers dans les bâtiments de l'ancienne abbaye du Ronceray où elle se trouve encore [29].

10. La disparition des Écoles Centrales

Lakanal avait fait décréter par la Convention, le 30 octobre 1794, la création d'une *École normale* où seraient formés des *instituteurs* pour de nouvelles écoles publiques destinées à remplacer les collèges religieux. Le décret du 26 février 1795 avait créé des *Écoles centrales*, sortes de lycées pour les enfants à partir de douze ans, tous externes, une par département. Leur programme n'a paru que le 25 octobre 1795. Les jugements sur ces Écoles sont contrastés. Duruy, en 1881, estime que seules « trois prospérèrent, celles de Paris, Besançon et Montpellier ». Les professeurs n'ont pas partout été payés régulièrement, les locaux et les professeurs difficiles à trouver et à équiper. Dans certains départements la concurrence entre villes pour l'implantation de l'École et la résistance des anciens collèges a neutralisé le développement. Dans d'autres, ce sont les maîtres défroqués qui

passent avec enthousiasme aux nouvelles écoles publiques en emmenant leurs instruments de travail.

Des voix s'exprimeront après Chaptal pour rappeler que ce sont les Écoles centrales [30] qui ont formé les grands savants de la génération des Chevreul (1786-1889) à Angers, Dulong (1785-1838) à Rouen, Arago (1786-1853) à Perpignan, Cauchy (1789-1857) à Paris-Panthéon... Picavet cite les titres et distinctions des professeurs, leurs publications, leurs lettres publiées dans *La Décade philosophique* qui ne témoignent pas d'écoles désertes, leurs propositions d'améliorations, l'avenir brillant de nombreux élèves, mais aussi les pénuries de locaux adaptés et d'équipement pour les cours scientifiques, les dénigrement et oppositions locales de ceux qui voulaient revenir aux anciens collèges religieux. « On s'aperçoit bien vite, après le 18 brumaire, que les écoles centrales, comme toutes les autres institutions de la Révolution, sont menacées et sur le point d'être détruites ».

Dans la *Décade* du 20 messidor an VIII, un professeur demandait au gouvernement « de modifier, de perfectionner ces établissements, mais non de les détruire ».

Dans le 27^e volume (sept-déc. 1800, 1^{er} trimestre an IX), un « père de famille » écrit : « À en croire les bruits qui circulent, le nouveau système d'instruction publique tombe déjà de vétusté, et un nouveau plan va lui être substitué.

[...] Depuis cinq ans les écoles centrales sont en activité ; elles ont triomphé de tous les obstacles, déjà elles commencent à répondre à l'attente et au vœu national ; mais la manie des innovations jette l'alarme dans l'âme de tous ceux qui voudraient que l'on améliorât et que l'on ne détruisît pas.

Aujourd'hui ce n'est plus l'ensemble qui est menacé, on daigne conserver les écoles centrales, mais on veut qu'elles soient mutilées.

La chaire de morale et de législation que les philosophes ne cessaient d'appeler depuis tant de siècles, qui dans tous les pays où brille une

étincelle de liberté a toujours été établie, doit être proscrite.

On se demande avec étonnement par quel motif l'étude des vérités sociales ne doit plus avoir lieu ? Pourquoi on voudrait imposer silence aux organes des sciences morales et politiques, lorsque tout citoyen qui connaît et respecte sa dignité, s'écrie, avec l'Assemblée constituante, que *l'ignorance, l'oubli ou le mépris des droits de l'homme sont les seules causes des malheurs publics et de la corruption des gouvernements ?*

Serait-il possible qu'au moment où une constitution, née de la longue épreuve de toutes les erreurs politiques, s'établit, la science, qui a le plus contribué à la consolider, fût réprouvée ? [...] Ces écoles sont ouvertes, elles prospèrent, et on voudrait les fermer !

Le gouvernement est trop éclairé et trop ami des principes pour porter à l'instruction publique une atteinte si meurtrière. Il sait que le plus beau privilège d'une nation libre, est celui de s'instruire de ses droits et de ses devoirs.

Puisse ce vœu de tous les hommes de bien, être connu du Gouvernement, afin qu'il maintienne une institution si belle et si nécessaire ! »

Conçues par Condorcet, Lakanal et Daunou, inspirées des Encyclopédistes et des Idéologues, adoptées par le décret de la Convention (7 ventôse an III, 25 février 1795), installées par Nicolas François de Neufchâteau, ministre de l'Intérieur sous le Directoire, discutées pour leur originalité, diverses, elles sont supprimées par Chaptal (loi du 11 floréal an X, 1^{er} mai 1802), sur le Rapport de son prédécesseur, du 1^{er} germinal an VIII (22 mars 1800), et remplacées progressivement par les lycées napoléoniens, un « au moins par arrondissement de chaque cour d'appel », dotés d'au moins huit professeurs. « L'administration sera confiée à un proviseur » ayant « immédiatement sous lui un censeur des études [...] », au lieu d'être diluée entre les professeurs comme dans les Écoles centrales. Du 21 vendémiaire

an XI (16 octobre 1802) au 16 floréal an XII (6 mai 1804), 45 lycées sont créés, 36 pour l'ancienne France et 9 pour les départements nouveaux. Le 21 prairial an XI (10 juin 1803) un Règlement général les met sous une loi commune. Bien que, dans des Instructions aux Inspecteurs généraux, le 13 brumaire an XI (4 novembre 1802), Fourcroy, directeur général de l'Instruction publique, écrive que « La nouvelle loi, en y substituant des lycées, n'a point voulu supprimer entièrement et sans remplacement les Écoles centrales ; elle n'en a élagué que le superflu dans le nombre et les genres d'enseignement [...] », c'était bien le démantèlement des Écoles centrales, puisque Fourcroy continuait : « Telles qu'elles sont, elles contiennent en matériaux d'instruction et en hommes chargés de les mettre en œuvre, tout ce qu'il faudra donner aux lycées ».

Les Écoles centrales devaient disposer d'un jardin botanique qu'il faut planter et cultiver, d'une bibliothèque et de collections en sciences naturelles. Les enseignements de physique et chimie, pratiques et expérimentaux, nécessitent des matériels et des produits. L'enseignement scientifique ainsi conçu est nouveau. Celui de l'histoire, de la grammaire, aussi. Sans internat les élèves doivent trouver à se loger. Les ouvrages sur l'histoire de ces écoles font état de fréquentes réponses négatives du ministre Chaptal aux demandes d'aides qui lui sont présentées. Les écoles, administrées par leurs enseignants, utilisent leurs réseaux de connaissances pour se procurer ce qui manque, dans les dépôts nationaux provenant des biens d'émigrés, des anciens collèges confessionnels et des communautés religieuses, ou, comme J.-B. Biot à Beauvais, ancien élève de Haüy aux leçons de l'École normale [31] de l'an III, auprès du Muséum par exemple. Les élèves reçoivent un enseignement pratique d'horticulture et d'agriculture. L'ensemble est ambitieux mais cher et le ministre a personnellement un autre projet pour l'enseignement secondaire qui passe par des programmes définis et la mise à disposition de manuels, la liberté pédagogique et la concurrence entre institutions publique et privées.

11. Autres fondations, documents et lieux de formation (manuels, dictionnaire, musées, réseaux, expositions)

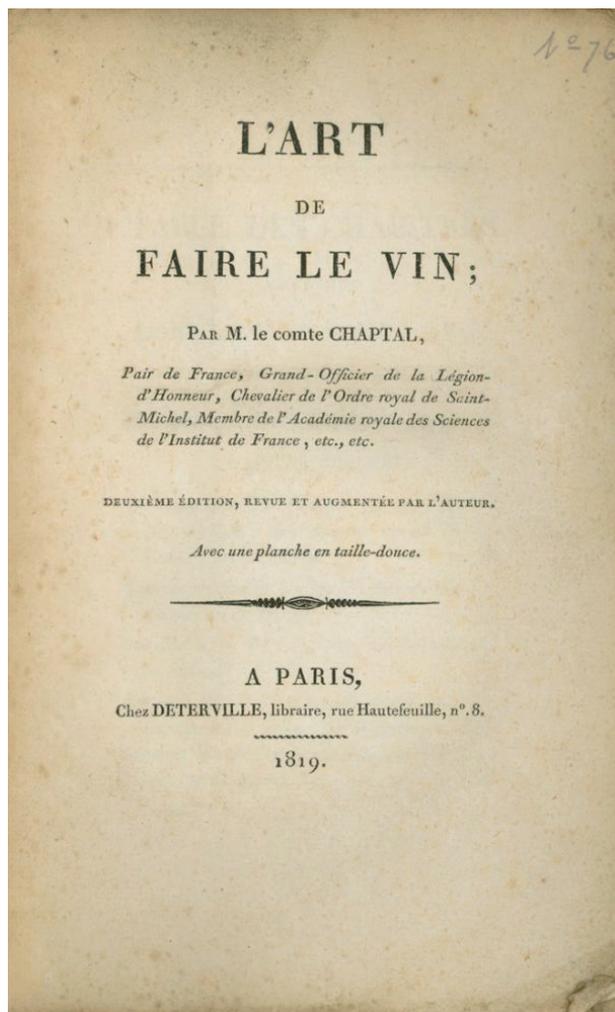
Dans le domaine de la santé en 1800 Chaptal accueille à Paris Edward Jenner (1749-1823), découvreur du vaccin contre la variole (1796). Lorsque la capitale est frappée d'une épidémie en décembre 1802, Chaptal promeut la vaccination gratuite par des instructions aux préfets et par l'exemple en faisant vacciner sa famille.

Les 30 juin 1802 et 17 septembre 1803 Chaptal fonde la première école nationale de sages-femmes sous la direction de Baudelocque.

En 1800, dans le cadre d'une collection d'ouvrages sur les Arts et Métiers entreprise par l'Institut, Chaptal publie des *Notes sur l'art du dégraisseur* (Mémoires de l'Institut, an VIII) qui sont complétées en *Observations chimiques sur l'art du dégraisseur* en 1806 (Mémoires de l'Institut, t. VI, 1806) puis augmentées dans *Principes chimiques sur l'art du teinturier-dégraisseur* publié [32] chez l'éditeur Déterville en 1808.

Le 15 messidor an VIII, il présente à l'Institut un *Procédé pour blanchir les toiles de coton en employant la soude*, publié dans le *Journal de Physique* (*Notice sur une nouvelle méthode de blanchir le coton*, t. II, 1800) et sous la forme d'un ouvrage intitulé *Essai sur le Blanchiment* en 1801. Il a étendu la découverte de Berthollet « au blanchiment des vieux livres, des vieilles estampes, surtout à celui de la pâte de chiffons dont on se sert pour la fabrication du papier » (Flourens). À la Société philomathique [33] il a publié un procédé simplifié et plus rapide, le « blanchiment à la fumée » qui est plus volontiers adopté par les manufacturiers (Oberkampff, Bauwens...).

En 1799 Chaptal contribue au tome X du *Cours* [34] *complet d'Agriculture ou Dictionnaire universel d'Agriculture par une Société d'agriculteurs et rédigé par Rosier*, et publie en 1801, avec Parmentier et Dussieux, un *Traité* [35] *sur la culture de la vigne, avec L'Art de faire le vin, les eaux-de-vie, esprit-de-vin, vinaigres simples et composés*, en deux tomes.



Source : gallica.bnf.fr

Dans sa *Chimie appliquée aux arts* (1807), à l'article précédent Chaptal ajoute des chapitres sur la fermentation, la distillation, les altérations du vin et la fabrication du vinaigre, sur lesquels « les connoissances n'ont été acquises que par les progrès de la chimie ».

En 1809 lorsque paraît le *Nouveau Cours complet d'Agriculture théorique et pratique ou dictionnaire raisonné et universel d'agriculture* par les membres de la section d'agriculture de l'Institut de France, qui fait suite au cours de feu l'abbé Rozier (1734-1793), Chaptal rédige l'article *Fermentation* (t. 5, 417-467) étendu à la fermentation panaière, il est membre de la section de chimie de l'Institut. Dans l'édition datée de 1821 à 1823, il est désigné comme Membre de l'Institut, Propriétaire-Cultivateur, il est l'auteur de l'article *Fermentation* (t. 6, 317-367, 1821), une partie de l'article *Vin*

(t. 16, 436-458, 1823) et de l'article *Végétation* (t. 16, 50-76, 1823).

Chaptal est à l'origine d'un vaste réseau de musées de province. Il avait fait créer 15 grands dépôts de tableaux (arrêté du 15 fructidor an IX) prélevés sur les musées du Louvre et de Versailles. Il semble avoir contribué en personne à faire des choix cohérents, mais il n'entretenait pas de bonnes relations avec Vivant Denon (1747-1825), membre de l'expédition d'Égypte, choisi et nommé Directeur général du muséum central des arts (le Louvre) le 19 novembre 1802, par le Premier Consul. Lyon, Marseille, Nantes, Bruxelles... sont dotés de musées des beaux-arts et d'une part importante de leurs collections.

Prenant la suite de François de Neufchâteau, Chaptal organise deux expositions nationales, pour faire connaître les productions françaises, en 1801 et 1802. La rupture de la paix d'Amiens renvoie la suivante à 1806. La cinquième ne se tiendra qu'en 1819.

Entre quelques personnes, est né, partant de l'exposition nationale de l'an IX, le projet d'une Société d'encouragement pour l'industrie nationale. La présidence est offerte à Chaptal, ministre de l'Intérieur.

Le Premier Empire est proclamé le 18 mai 1804. Les évolutions autoritaires du pouvoir contrarient les idées de Chaptal, il envoie sa démission de ministre de l'Intérieur le 2 thermidor an XII, officiellement pour « me rendre à mes premières occupations ».

Rassemblant des travaux plus anciens sur le sujet, Chaptal publie [36] en 1807 *L'Art de la teinture du coton en rouge* (173 pages) en hommage à Berthollet : « J'ai formé moi-même, et j'ai dirigé pendant trois ans, un des plus beaux établissemens de teinture en coton qu'il y ait en France : un double intérêt, celui de la propriété et celui de la science, m'a constamment animé pendant tout le temps que j'ai conduit ma teinture ; et je puis avouer qu'il est peu de procédés que je n'aie pratiqués, peu de moyens d'amélioration ou de perfectionnement que je n'aie tentés, peu d'expériences que je n'aie répétées.

[...] Je n'offre donc au public, ni des conceptions hasardées, ni les résultats de quelques essais, ni les procédés, trop souvent trompeurs, qui s'échappent des ateliers. Je dis ce que j'ai vu ; je publie ce que j'ai fait ; je décris ce que j'ai exécuté moi-même ; je ne copie que le résultat de mes expériences [...]. Voilà mes titres à la confiance du public ».

L'École des teintures des Gobelins [37] est confiée à Roard le 4 mai 1809.

12. Le sucre de betterave

Pendant l'été 1806, l'Angleterre forme contre Napoléon, avec la Russie et la Prusse, la quatrième coalition. Par les décrets de Berlin (21 novembre 1806) et Milan (17 décembre 1807), Napoléon interdit à l'Europe de commercer avec l'Angleterre.

L'Empire est contraint de s'étendre pour contrôler le littoral européen. Les importations françaises de sucre brut tropical, de coton et de colorants textiles (indigo) sont empêchées. On cherche des produits de substitution.

Andreas-Sigismund Marggraff (1709-1782), à Berlin, avait retiré une substance sucrée de la betterave en 1747. Franz Karl Achard (1753-1821) faisait des essais [38] de culture de betterave et d'extraction du sucre. Les fruits sont naturellement sucrés, on va chercher à en extraire le sucre. Louis Joseph Proust (1754-1826), résidant en Espagne, avait découvert une matière sucrée dans le raisin en 1802. Il avait réussi à la purifier à l'échelle du laboratoire. De multiples essais ont été faits. Jusqu'à la récolte catastrophique de 1810, avec une belle unanimité, les gouvernements, la Société d'encouragement pour l'industrie nationale et les savants ont cru que le sucre de raisin était une meilleure solution que le sucre de betterave à la pénurie de sucre [39].

Le domaine de Chanteloup, au sud d'Amboise, avait été placé sous séquestre comme bien de la duchesse d'Orléans émigrée, mis en vente comme bien national le 27 février 1797 et remis en vente en 1802. Chaptal, renseigné par le général-préfet d'Indre-et-Loire, Pommereul, et représenté par

Guyot, architecte à Tours, emporte les enchères le 31 juillet 1802.

La Société d'encouragement pour l'industrie nationale publie des rapports, mémoires et instructions pour faire connaître la culture de betteraves et des procédés de fabrication du sucre.

Chaptal implante la culture de la betterave dans sa propriété de Chanteloup ; Chaptal assume tout, la culture (dates des semailles, de recueil des semences, choix du terrain, du mode de semence, date d'arrachage des betteraves, conservation des racines), l'extraction et le raffinage du sucre, jusqu'à l'expédition des pains de sucre. C'est lui qui fait connaître la méthode d'extraction de Bonmatin publiée officiellement dans le *Moniteur* le 12 juin 1812 par le ministre des manufactures et du commerce. Le 6 janvier 1812 le *Moniteur* publie officiellement, pour être diffusé, son propre *Rapport sur la fabrication du sucre de betterave* qui contient aussi le protocole de culture et un bilan financier. Il envisage immédiatement de l'enseigner : « Je crois donc que le véritable moyen d'assurer la prompte prospérité de cette branche d'industrie serait d'ériger en École Normale un des établissements existants et d'y réunir 30 à 40 jeunes gens versés dans les connaissances chimiques et 40 autres pris parmi les enfants des raffineurs d'Orléans, Anvers, Gand, Marseille, Nantes, Hambourg, Amsterdam, etc. et parmi les chefs des raffineries de ces grandes villes. L'établissement où l'instruction serait la meilleure me paraît être celui de M. Barruel, dans la plaine des Vertus [...] Je crois que par ce moyen, Votre majesté pourvoit au premier des besoins, qui est l'instruction, et les capitalistes pourraient alors se livrer, avec toute confiance, à former des établissements qui présentent de si grands avantages ».

Le 23 octobre 1815 Chaptal lit à l'Académie des sciences son *Mémoire sur le sucre de betterave*, d'une soixantaine de pages, qui est diffusé, traduit et réimprimé largement en 1816.

Chanteloup reçoit des « stagiaires » que Chaptal recommande [40] à son régisseur : « Je vous adresse, Monsieur, Mr Lyon qui se rend à Amboise pour suivre les travaux de la sucrerie. Il

Références

a le projet d'aller après son instruction porter chez un de mes amis le fruit de ses connaissances ; il est essentiel qu'il connaisse la culture des betteraves et je vous recommande son éducation sous ce rapport. » (12 janvier 1818).

Sous la Restauration, nommé à la Chambre des Pairs le 4 mars 1819, il obtient d'Élie Decazes, Président du Conseil, l'ordonnance du 26 novembre 1819 qui crée au Conservatoire « une haute école d'application des connaissances scientifiques au commerce et à l'industrie » demandée par Charles Dupin (1784-1873). Il sera membre du Conseil de Perfectionnement de l'institution inaugurée le 2 décembre 1820. Il soutient ses jeunes enseignants [41], Nicolas Clément Désormes (1778-1841) et J.-B. Say (1767-1832). Il approuvera l'organisation de cours publics du Conservatoire en province (Strasbourg, 1820).

Début 1819 Chaptal publie *De l'industrie française* qui a « pour but principal de faire connaître notre richesse nationale ». La construction est didactique (sources, plan, méthode). L'ouvrage est divisé en quatre parties : le commerce extérieur de la France en 1789, les progrès de l'agriculture, les progrès de l'industrie manufacturière, les principes qui doivent diriger le gouvernement dans l'administration de l'industrie.

Le 16 juillet 1821 il écrit à sa fille : « Je me suis mis en tête de clore ma carrière par un ouvrage sur l'application de la chimie à l'agriculture. J'y travaille avec zèle. »

Le 22 février 1822 il confirme : « Ce travail m'intéresse plus que les démêlés des chambres ». La *Chimie appliquée* à l'agriculture de Chaptal paraît en deux volumes en 1823. Il aura une deuxième édition augmentée en 1828.

En 1829 Chaptal préside le Conseil de perfectionnement de la nouvelle École centrale des Arts et Manufactures dont il a soutenu le projet auprès des décideurs.

Atteint d'un asthme douloureux qui limitait ses déplacements, il est mort le 30 juillet 1832.

Références (suite de la bibliographie publiée dans le numéro précédent de *Chimie Nouvelle*)

- [29] Charles R. Day, *Les Écoles d'Arts et Métiers*, Belin, 1991, chap. IV, p 111-128 ; H. Bernier, Notice historique sur le collège de Beaupréau et sur M. Urbain Loir-Mongazon, Cosnier et Lachèse, Angers, 1854.
- [30] B. Bois, La vie scolaire et les créations intellectuelles en Anjou pendant la Révolution (1789-1799), Félix Alcan, (1928) ; André Gain, L'École centrale de la Meurthe à Nancy, Berger-Levrault, 1922 ; Albert Troux, L'École centrale du Doubs à Besançon, Félix Alcan, 1926 ; Louis Trénard, Les écoles centrales, Dix-Huitième Siècle, 14, 1982, 57-74, https://www.persee.fr/doc/dhs_0070-6760_1982_num_14_1_1379 ; F.-N. Nicolle, L'École centrale du département des Bouches-du-Rhône (1798-1802), Libr. A. Dragon, Aix-en-Provence, 1913 ; J. Joachim, L'École centrale du Haut-Rhin à Colmar (1796-1803), Paul Hartmann, 1935 ; G.-H. Quignon, École centrale de l'Oise (25 juillet 1796 – 18 août 1803), Imprimerie centrale administrative, Beauvais, 1913 ; A. Duruy, L'instruction publique et la Révolution, Les Écoles centrales, Revue des Deux-Mondes, décembre 1881, 838-877, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k35532s/f837.item.r=Duruy#> ; F. Picavet, Les Idéologues, Félix Alcan, 1891, p. 32-69.
- [31] Etienne Guyon (dir.), L'école normale de l'an III, Leçons de physique, de chimie, d'histoire naturelle, éditions Ens rue d'Ulm, 2006.
- [32] Chaptal, Principes chimiques sur l'art du teinturier-dégraisseur, Déterville, 1808.
- [33] Chaptal, Notice sur une nouvelle méthode de blanchir le Coton, Bulletin des sciences, an VIII (octobre 1799), n° 32, p. 58.
- [34] *Cours complet d'Agriculture ou Dictionnaire universel d'Agriculture par une Société d'agriculteurs et rédigé par Rosier*, chez Delalain fils, t. X, an IX – 1801.
- [35] *Traité sur la culture de la vigne, avec L'Art de faire le vin, les eaux-de-vie, esprit-de-vin, vinaigres simples et composés*, deux tomes, 2^e édition, an X, 1801.
- [36] Chaptal, L'Art de la teinture du coton en rouge, Déterville, 1807.
- [37] Archives Nationales Paris O/2/849.
- [38] Denis Brançon et Claude Viel, Le sucre de betterave et l'essor de son industrie : des premiers travaux jusqu'à la fin de la guerre de 1914-1918, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1999, 322, 235-246 https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1999_num_87_322_4743 ; Denis Brançon et Claude Viel, Jean-Antoine Chaptal et le sucre de betterave, *L'Actualité chimique*, 1997, 7, 34-28 ; Denis Brançon, Chimistes et pharmaciens français face aux pénuries de sucre sous le Premier Empire, thèse de docteur en pharmacie, Tours, 1985.
- [39] Josette Fournier, L'approvisionnement en sucre sous le Blocus continental, *L'Actualité chimique*, 1997, 6, 31-37 ; Josette Fournier, Essais de fabrication de sucre de raisin sous le Premier Empire, *Revue d'histoire de la Pharmacie*, XLVII, n° 322, 1999, p. 227-234 https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1999_num_87_322_4742
- [40] Lettres inédites, Archives départementales 37 (Indre-et-Loire), dossier J1 J833, citées par Denis Brançon.
- [41] Claudine Fontanon et André Grelon, Les professeurs du Conservatoire national des arts et métiers, INRP-Cnam, 1994.



Martin GILLARD et Benjamin ELIAS*

Université catholique de Louvain (UCLouvain),
Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences (IMCN),
Molecular Chemistry, Materials and Catalysis (MOST),
Place Louis Pasteur 1, bte L4.01.02, B-1348 Louvain-la-Neuve,
Belgium.
Benjamin.Elias@uclouvain.be

Vers des applications théranostiques anticancer Complexes métalliques photo-activables se liant à l'ADN télomérique

Résumé

Depuis la découverte du mode d'action du gaz moutarde par Gilman en 1946, l'ADN est la cible de prédilection des agents de chimiothérapie. Au cours des dernières décennies, la recherche d'anticancéreux plus sélectifs a conduit au développement de nouveaux médicaments capables de cibler des sous-structures de l'ADN non-conventionnelles qui sont plus abondantes dans les cellules cancéreuses, telles que les quadruplexes de guanine (G-quadruplexe). Des études se basant sur cette stratégie sont déjà au stade d'essais cliniques mais les composés se révèlent encore trop toxiques envers les tissus sains. C'est pourquoi la conception de nouvelles molécules possédant la particularité d'être photo-activables est d'un intérêt majeur. En effet, de tels composés permettraient à la fois de localiser les cellules cancéreuses et de les attaquer spécifiquement grâce à une irradiation précise de la zone tumorale. Ils auraient donc à la fois le rôle d'agent de thérapie et de diagnostic, on parle alors d'agents théranostiques. L'étude que nous présentons ici porte sur des complexes photo-activables à base de ruthénium (II) et de platine (II) comportant un ligand salphène base de Schiff. Ces travaux de recherche, menés dans le cadre de ma thèse de doctorat à l'UCLouvain (IMCN/MOST, Pr. Benjamin Elias), sont le résultat d'une

étroite collaboration avec l'Institut de Duve (Pr. Anabelle Decottignies) et l'Université Grenoble-Alpes (Pr. Eric Defrancq et Dr. Jérôme Dejeu). Ils ont été publiés dans *Chemistry – A European Journal* [1].

Towards anticancer theranostic applications Photoactivatable metal complexes binding to telomeric DNA

Abstract

Since Gilman's discovery of the mode of action of mustard gas in 1946, DNA has been one of the main targets of chemotherapy agents. In recent decades, the search for more selective anticancer drugs has led to the development of new drugs capable of targeting unconventional DNA substructures that are more abundant in cancer cells, such as guanine quadruplexes (G-quadruplexes). Studies based on this strategy are already in clinical trials, but the compounds often prove to be too toxic to healthy tissues. Therefore, the design of new photoactivatable molecules targeting G-quadruplex DNA is of major interest. Indeed, such compounds would allow both the localization and specific attack of cancer cells through precise irradiation of the tumor area. They would thus have both

therapeutic and diagnostic roles, known as theranostic agents. The study presented here focuses on photoactivatable ruthenium (II) and platinum (II) complexes containing a Schiff base salphen ligand. These research works, carried out as part of my doctoral thesis at UCLouvain (IMCN/MOST, Prof. Benjamin Elias), are the result of a close collaboration with the de Duve Institute (Prof. Anabelle Decottignies) and the Université Grenoble-Alpes (Prof. Eric Defrancq and Dr. Jérôme Dejeu). They were published in Chemistry - A European Journal [1].

Keywords

G-quadruplex DNA; Ruthenium; Schiff Base; bio-layer interferometry; theranostics

1. Introduction

1.1. L'immortalité – Sur les origines d'une caractéristique intrigante de la cellule cancéreuse

La quête de l'immortalité a de tous temps éveillé les passions dans l'histoire de l'humanité. Dans la mythologie grecque, l'immortalité était la première caractéristique des dieux de l'Olympe et était obtenue grâce à la consommation d'un savant mélange de nectar et d'ambrosie. Le mythe de l'immortalité est présent dans presque toutes les cultures et religions, avec notamment la quête de la fontaine de Jouvence, de la pierre philosophale ou du Saint Graal qui ont fait et font encore l'objet de nombreux fantasmes. Même si les progrès majeurs réalisés en sciences, avec notamment l'avènement de la médecine moderne, ont déjà eu un impact substantiel sur l'espérance de vie qui a plus que doublé au cours des 200 dernières années en Occident [2], les sciences n'ont toujours pas trouvé le moyen de stopper le vieillissement des cellules et sont loin d'avoir atteint le Graal de l'immortalité, si tant est qu'il puisse être considéré comme tel. Dans ce contexte, on peut dire que la découverte et la compréhension du fonctionnement des cellules HeLa au début des années 1950 ont marqué le début d'une percée majeure dans l'étude des processus de vieillissement et de mort.

1.2. Les cellules HeLa - Entre quête du progrès et questionnements éthiques

Les cellules HeLa sont probablement la lignée cellulaire la plus célèbre du monde scientifique, ayant été impliquées dans plus de 70 000 études (**Figure 1**). Leur rôle dans le développement du vaccin contre la poliomyélite dans les années 1950, la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que dans la fécondation in vitro dans les années 1980, et plus récemment dans la recherche d'un vaccin contre la COVID-19, est inestimable. Cependant, bien que ces découvertes scientifiques soient légion, l'origine controversée de ces célèbres cellules est souvent méconnue du grand public. En effet, la découverte et les premières utilisations de cette lignée cellulaire ont suscité l'indignation lorsque leurs circonstances exactes ont été divulguées dans les années 1960 [3].



Figure 1. Photographie de Henrietta Lacks © [4]

Les cellules dites HeLa ont été nommées d'après les initiales de Henrietta Lacks. Henrietta était une femme afro-américaine, née en 1920 et décédée en 1951 à l'âge de 31 ans, quelques mois seulement après avoir été diagnostiquée d'une forme extrêmement sévère de cancer du col de l'utérus. La particulière agressivité du cancer

contracté par Henrietta a poussé les médecins de l'hôpital Johns-Hopkins du comté de Baltimore (USA) où elle était soignée à procéder à une biopsie et à mettre ensuite les cellules obtenues en culture. Leur comportement a alors provoqué la stupéfaction. En effet, les cellules en question se divisaient à un rythme extraordinairement élevé. Plus étonnant encore, la lignée cellulaire ne cessait jamais de croître, elle semblait être immortelle, ce qui n'avait encore jamais été observé pour des cellules humaines. En effet, contrairement aux lignées cellulaires diploïdes normales qui cessent de se diviser après avoir atteint une certaine limite d'environ 20 à 90 divisions (connue sous le nom de limite de Hayflick), les cellules HeLa se multiplient sans interruption et sans fin [5]. Cette découverte, qui était considérée comme une percée majeure dans la recherche médicale en 1951, a fait l'objet des gros titres dans les journaux à l'époque. De manière très cynique, le premier article de presse faisant état de la «formidable découverte qui devrait permettre de venir à bout du cancer d'ici quelques années» a été publié le jour des funérailles de Henrietta Lacks. Une septantaine d'années plus tard, nous savons que ces gros titres étaient bien trop enthousiastes. Le destin tragique de Henrietta Lacks accompagné des conditions qui entourent la découverte des cellules HeLa ont fait l'objet de nombreux ouvrages. Elle est notamment enseignée comme un cas d'étude des questions éthiques et raciales aux Etats-Unis en raison de l'absence de consentement d'Henrietta quant à l'utilisation de sa biopsie. Les descendantes des cellules récoltées lors de cette dernière sont aujourd'hui présentes dans pratiquement l'ensemble des instituts de recherche du monde qui utilisent la culture cellulaire [6, 7].

1.3. *Le rôle des télomères dans le développement du cancer*

L'origine du caractère immortel de la lignée cellulaire cancéreuse HeLa pourrait être considérée comme la quête du Saint Graal au niveau cellulaire. Il aura fallu plus de trois décennies aux scientifiques pour commencer à comprendre les mécanismes impliqués dans le processus d'immortalisation intervenant chez la plupart des lignées de cellules cancéreuses. En effet, c'est seulement dans les

années 1980 que le rôle central des télomères dans ce processus a été révélé.

Comme illustré dans la **Figure 2**, des travaux conjoints ont révélé qu'au sein de nos cellules saines somatiques, des régions particulières de notre génome se trouvant à l'extrémité des chromosomes, les télomères, se raccourcissent à chaque cycle de division jusqu'à atteindre la limite de Hayflick. Au-delà de cette limite, les cellules ne sont plus à même de se diviser, ce qui conduit à la sénescence et à l'extinction de la lignée. Au cours de notre vie, la taille moyenne des télomères diminue de ce fait continuellement, avec deux accélérations majeures observées avant l'âge de 20 ans et après 65 ans [8]. En revanche, chez 80-85 % des lignées cancéreuses, la télomérase, une enzyme capable de maintenir la longueur des télomères, est réactivée par un mécanisme spécifique. Ce phénomène conduit à l'immortalisation des lignées de cellules cancéreuses et a été observé pour la première fois par Jerry W. Shay et ses collaborateurs en 1994, soit plus de 40 ans après la première mise en culture des cellules HeLa [9].

Les télomères humains sont pour la plupart monocaténaires et particulièrement riches en guanines, étant composés d'une répétition (5'-TTAGGG-3'). Cette haute teneur en guanine donne lieu à un repliement sous la forme d'une tétra-hélice appelée quadruple de guanines (G4). Les télomères représentent moins de 0,1 % du génome humain (2-50 kilobases d'environ 300-8 000 répétitions de la séquence (5'-TTAGGG-3') par télomère), sont non codants et jouent un rôle dans la protection du génome [10-12].

Les G4 sont donc des structures secondaires non conventionnelles de l'ADN au sein desquelles l'oligonucléotide n'est pas replié en double hélice mais s'assemble en une structure à quatre brins (**Figure 3**). Le génome humain compte environ 700.000 séquences susceptibles de former des assemblages G4. Ces derniers sont non seulement présents dans les télomères, mais également dans des zones associées à la régulation de l'expression des gènes ou encore dans les oncogènes, gènes dont la réactivation

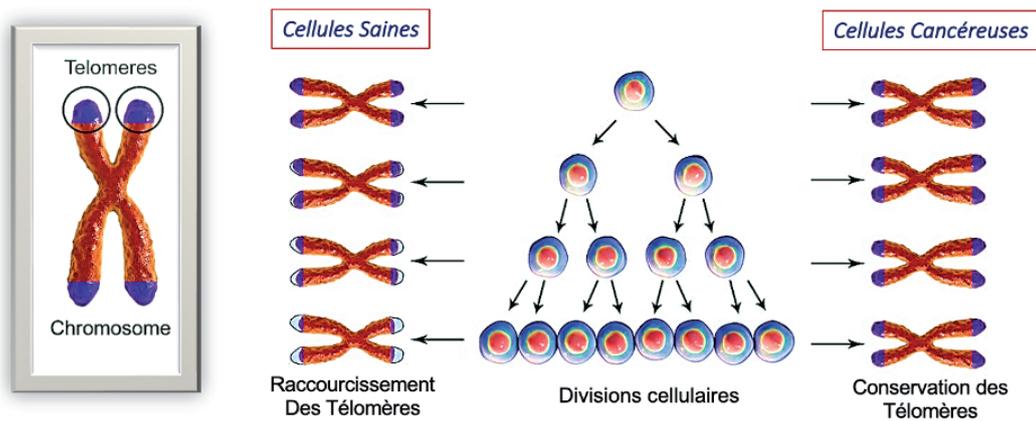


Figure 2. Illustration des phénomènes de sénescence chez les lignées cellulaires saines et d'immortalisation chez les lignées cellulaires cancéreuses

permet notamment l'accélération du processus de cancérisation des cellules [13]. La sous-unité du G4 appelée G-quartet consiste en un assemblage planaire de quatre guanines stabilisé par un appariement de bases de type Hoogsteen et des cations monovalents, un à quatre brins d'ADN pouvant s'assembler pour former la tétrade. La structure G4 est ensuite formée par l'empilement d'au moins deux quartets de guanines [14]. Classiquement, la répétition (5'-TTAGGG-3') qui forme la séquence télomérique humaine va donner lieu à la formation d'un assemblage G4 à trois empilements. Ces structures mesurent environ 6 nm de long et leur formation a été mise en évidence *in vivo* il y a peu [15, 16].

1.4. Cibler l'ADN G4

En vertu du rôle majeur joué par les G4 des régions télomériques dans la prolifération des cellules cancéreuses et de leur plus grande abondance au sein de ces cellules, plusieurs composés ont déjà été décrits pour leur capacité à se lier à l'ADN de type G4 *in vitro*, et pour certains d'entre eux, les essais cliniques sont déjà à un stade avancé [17, 18]. Parmi les molécules étudiées, des squelettes dérivés d'acridine, de phénanthroline ou, plus récemment, de quinazoline ont montré une très bonne sélectivité pour l'ADN de type G4 par rapport à l'ADN double brins [19-23]. En ce qui concerne les complexes métalliques, de nombreux métallosalphènes et métalloporphyrines ont également démontré des affinités et des sélectivités élevées pour l'ADN de type G4 [24-

28]. Par ailleurs, des complexes de ruthénium (II) mono et dinucléaires portant un ligand plan étendu rigide et polyazaaromatique ont été développés et se sont révélés capables de se lier fortement à la structure G4 [29-34]. La haute affinité de ces composés provient essentiellement d'interactions par empilement π avec le quartet extérieur de la tétrade. Des interactions supplémentaires avec les sillons de la structure G4 semblent également jouer un rôle important dans l'interaction de certains complexes et leur procurent une sélectivité accrue en faveur du G4 [35-37].

Alors que l'action anti-cancer des ligands de G4 développés précédemment repose sur le ralentissement de la croissance des tumeurs en stabilisant les télomères, empêchant ainsi l'action de la télomérase et donc l'immortalisation des lignées cancéreuses, les complexes de Ru^{II} développés notamment au sein de notre laboratoire vont irréversiblement endommager les télomères sous irradiation lumineuse et mener à la mort des cellules cancéreuses. Cette approche reprise schématiquement ci-après (**Schéma 1**) se caractérise par la conception de ligands spécifiques du G4 qui agissent comme photosensibilisateurs pour la photothérapie dynamique (PDT) en vue de provoquer la mort des cellules cancéreuses par la formation de dommages photo-induits. Ces derniers sont dans ce cas dirigés envers les G4 qui, en vertu de leur plus grande abondance dans les cellules cancéreuses sont susceptibles de fournir une nouvelle stratégie pour la PDT, à savoir la PDT à ciblage moléculaire (mtPDT) [38].

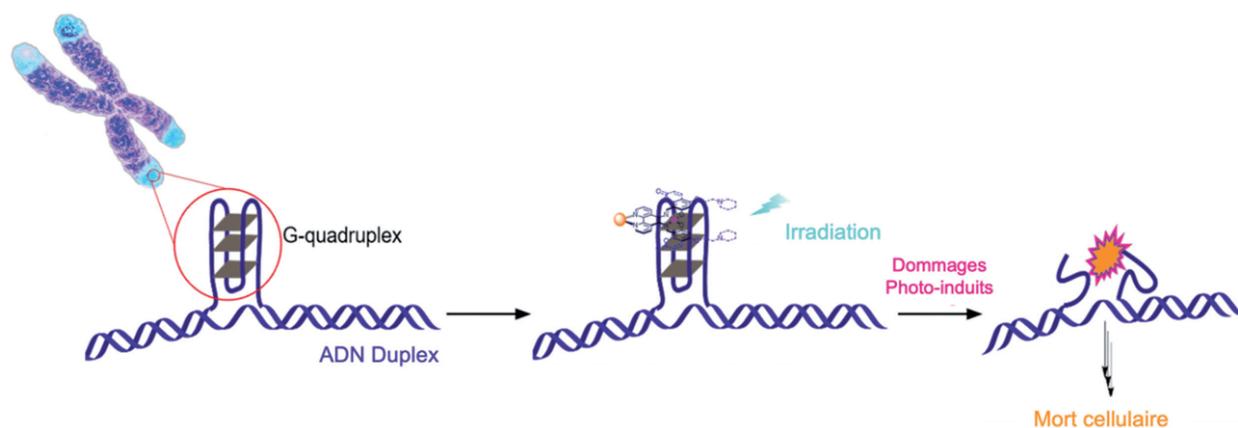


Schéma 1. Principe général de la photo-chimiothérapie ciblant l'ADN G-quadruplex télomérique. Un complexe métallique photo-activable possédant une affinité élevée pour l'ADN G4 est capable d'entraîner la mort cellulaire sous irradiation lumineuse.

Cette approche se basant sur un double ciblage des tumeurs est particulièrement intéressante car elle pourrait mener au développement de traitements plus spécifiques qui permettraient de combattre le cancer au stade métastatique. Une étude récemment menée par le service d'entérologie et de cancérologie de l'hôpital Lariboisière à Paritech sur l'action de drogues ciblées en PDT a démontré une certaine activité envers les métastases du tissu péritonéal chez la souris. L'étude met en lumière l'intérêt de cibler les cellules cancéreuses par une irradiation précise et contrôlée dans le temps des tumeurs du péritoine ainsi que via l'action d'un photosensibilisateur s'accumulant dans les tissus tumoraux. En plus de la réduction significative des effets secondaires, une activation de l'immunité antitumorale a également été remarquée suite à la série de traitements administrés par PDT [39].

Dans la littérature, les ligands des complexes de Ru^{II} décrits précédemment, tels que le cpip ou le dph, présentent une importante rigidité qui limite leur interaction à la partie supérieure des tétrades de l'ADN G4, par empilement [31, 32]. Des études plus récentes ont permis de mettre en évidence l'importance de concevoir des ligands plus flexibles afin de mieux reconnaître la structure G4 de l'ADN par rapport à l'ADN double-brins, en particulier grâce à la présence d'interactions privilégiées avec les sillons [40, 41].

Dans le cadre de nos travaux de recherche doctorale, de nouveaux composés de Ru^{II} comportant des ligands d'interaction plus flexibles ont été synthétisés dans le but d'améliorer la sélectivité des complexes envers l'ADN de type G4. Cette approche a été guidée par la mise en évidence du fait que la plupart des ligands organiques présentant une forte sélectivité envers l'ADN G4, tels que le BRACO-19 ou le PhenDC3 (**Figure 3**), contiennent des fragments flexibles de type pyrrolidinium ou quinolinium [42, 21].

1.5. Les complexes étudiés

Dans cette étude, des ligands flexibles de type salphène base de Schiff ont été choisis car ce motif est présent chez plusieurs ligands G4 précédemment étudiés, notamment sur des complexes de nickel(II) non-actifs chimiquement mais qui ont montré des résultats prometteurs in vitro. En revanche, jamais ce motif n'avait encore été greffé sur des complexes de Ru^{II} pour obtenir des photosensibilisateurs ciblant l'ADN de type G4. L'un des intérêts majeurs des composés présentés dans cette étude (**Figure 4**) repose notamment sur la présence du site de chélation salphène qui peut soit (i) être libre et donner des ligands flexibles, tel que dans les complexes **1** et **2**, ou (ii) qui peut également être occupé par un cation plan carré Pt^{II} , ce dernier forme un motif d'interaction planaire et rigide à l'image des ligands polyaaromatiques des complexes de Ru^{II} décrits précédemment. Les

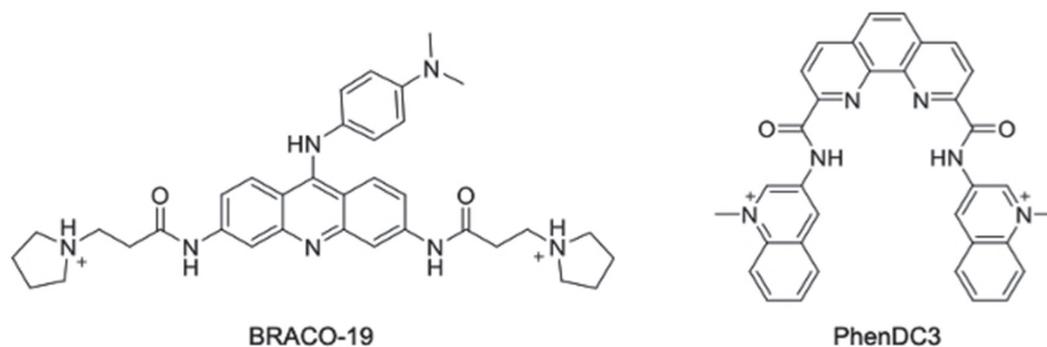


Figure 3. Structures des ligands G4 BRACO-19 et PhenDC3

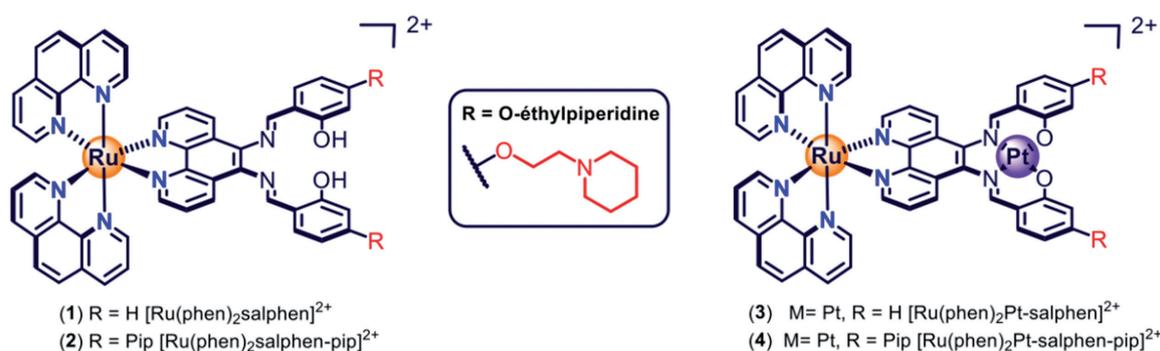


Figure 4. Structures des complexes 1-4 synthétisés pour cette étude

chaînes latérales de type pipéridine, protonées en milieu biologique, ont quant à elles attiré notre attention en raison de l'affinité supplémentaire qu'elles semblent conférer aux complexes de Ni^{II} salphène envers l'ADN G4 [27].

2. Résultats et discussion

2.1. Synthèse et études photophysiques

Les composés bimétalliques de Ru-Pt basés sur le motif salphène sont les premiers composés de ce type à avoir été préparés et étudiés. Ils sont obtenus grâce à une réaction *one-pot* au départ d'un complexe précurseur de type $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{5,6-diaminophen}]^{2+}$ mis en présence d'une solution d'acétate de platine (II) dans le DMSO à 100°C . L'addition subséquente de l'aldéhyde adéquat, dans ce cas soit le salicylaldéhyde ou le 2-hydroxy-4-(2-(pipéridin-1-yl) ethoxy)

benzaldéhyde conduit aux complexes finaux. Comme illustré dans les spectres d'absorption des composés 1-3 repris dans la Figure 5, les complexes monométalliques de Ru^{II} absorbent principalement la lumière bleue jusqu'à 500 nm ce qui leur confère une couleur orange caractéristique. Les composés bimétalliques de Ru^{II} - Pt^{II} de couleur rouge montrent une plus grande absorption dans le visible qui s'étend dans le vert et le jaune jusqu'à 550-600 nm, ce qui est encourageant pour la conception de photosensibilisateurs efficaces. En effet, les longueurs d'onde de plus faible énergie ont une meilleure capacité de pénétration des tissus. Les spectres d'absorption des différents composés dans l'eau confirment le déplacement bathochrome de l'absorption ainsi qu'une augmentation des coefficients d'absorption molaire provoqués par l'addition du cation Pt^{II} dans le site de chélation salphène.

Les propriétés d'émission de lumière des complexes ont également été analysées dans l'acétonitrile et dans l'eau afin d'avoir une idée rapide de l'activité photochimique potentielle des complexes à l'état excité, et ce principalement en termes de durée de vie. Cette dernière joue un rôle important dans l'efficacité du processus de transfert d'énergie du photosensibilisateur vers le dioxygène. En effet, des durées de vie de l'état excité supérieures à 100 ns sont généralement requises afin d'obtenir des rendements quantiques de photoproduction d'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) propices à la confection de composés actifs pour la photothérapie dynamique. Une luminescence intense des complexes monométalliques de Ru^{II} base de Schiff **1-2** a été observée avec des longueurs d'onde, des rendements quantiques et des durées de vie des états excités similaires à ceux du $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$. Ces caractéristiques indiquent que les complexes **1-2** ont un état d'émission de type $^3\text{MLCT}$, l'état excité correspondant à un transfert de charge du centre métallique vers le ligand, à l'instar du composé de référence $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$. Les composés bimétalliques émettent quant à eux aux environs de 650 nm (**Figure 5**), une longueur typique des complexes Pt^{II} salphène. Les durées de vie à l'état excité de ces composés sont comprises entre 250 et 700 ns ce qui valide leur potentielle efficacité en tant que photosensibilisateur du dioxygène.

2.2. Etudes d'interactions

Afin d'étudier la capacité des composés à se lier aux G4 de manière sélective et avec des affinités élevées, leur interaction avec l'ADN double brins et l'ADN G4 a été étudiée à l'aide d'oligonucléotides modèles. Ces études ont été réalisées en étroite collaboration avec les Prof. E. Defrancq et J. Dejeu de l'Université Grenoble Alpes (UGA). La séquence télomérique humaine composée de la répétition (-TTAGGG-) donne lieu au repliement de l'ADN sous forme de G4. Une seconde séquence présentant une abondance en guanine similaire a été imaginée pour donner lieu au repliement de l'ADN sous forme de duplex en forme d'épingle à cheveux (voir **Figure 6**, modèles utilisés). Les interactions entre les complexes et les deux oligonucléotides synthétisés ont été étudiées via trois techniques complémentaires : les titrages en luminescence, le dichroïsme circulaire (CD) et la *bio-layer interferometry* (BLI). Le BLI est une technique optique qui permet d'étudier la vitesse d'association et de dissociation des complexes aux oligonucléotides immobilisés sur un support. Les paramètres cinétiques de l'association et de la dissociation qui en sont retirés permettent une mesure précise de la constante d'équilibre de dissociation. Les deux premières techniques mentionnées étudient quant à elle l'influence de

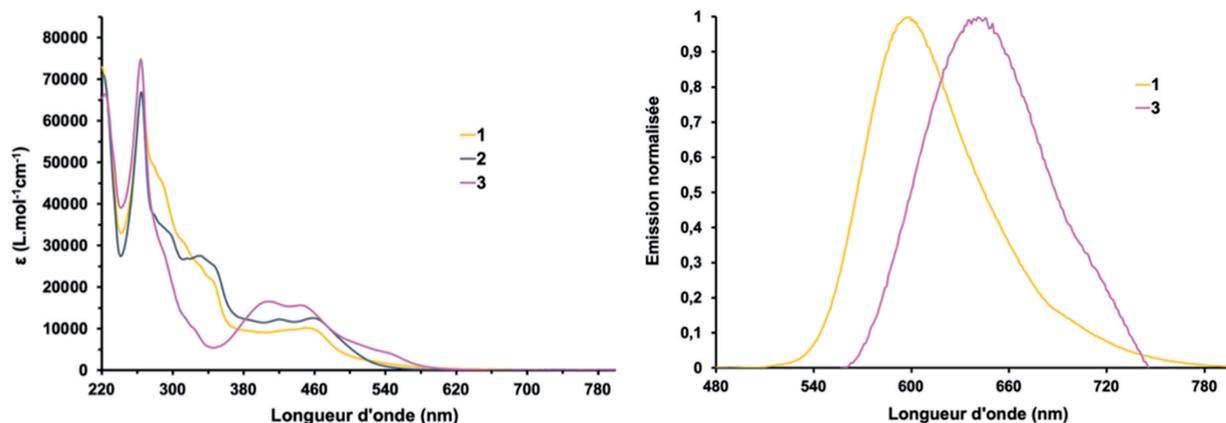


Figure 5. Spectres d'absorption des composés **1-3** (gauche) et spectres d'émission des composés **1** et **3** (droite) réalisés dans l'acétonitrile sous air à des concentrations en complexes de 5 mM

l'association des complexes aux différentes cibles en solution, respectivement sur l'intensité de luminescence des complexes et sur la température de dénaturation des oligonucléotides.

Comme présenté dans la **Figure 6** (titrage en luminescence), l'association des complexes avec les cibles mène à une plus forte augmentation de leur luminescence en présence des structures G4 comparativement aux structures double brins, probablement en raison d'une meilleure protection de l'état excité en interaction avec le G4 vis-à-vis de sources de désexcitation non-radiatives (chocs avec les molécules de solvant, transfert d'énergie au dioxygène, ...). Un fitting des courbes de titrage basé sur le modèle de McGhee-von Hippel donne accès à une estimation des constantes d'équilibre de dissociation (K_D) de l'interaction. Le complexe **1** a démontré une sélectivité de près d'un ordre de grandeur envers l'ADN G4 par rapport au duplex ($K_D = 15.10^{-6}$ vs. 101.10^{-6}). L'incorporation de chaînes latérales pipéridine ainsi que du cation Pt^{II} dans le site salphène a tendance à augmenter l'affinité envers le G4 notamment avec le composé

4 passant sous la barre des 10^{-6} ($K_D = 0,88.10^{-6}$ pour **4** vs G4). La sélectivité par rapport à l'ADN double brin est quant à elle réduite passant de près d'un ordre de grandeur à un facteur 3.

Des analyses par CD ont donc également été réalisées pour étudier l'impact de la liaison des complexes sur la stabilité des structures d'ADN doubles brins et G4 en utilisant les mêmes séquences que pour les titrages en luminescence. Les courbes de dénaturation des oligonucléotides par suivi CD ont été enregistrées en présence et en absence du complexe pour les différentes séquences. Comme montré dans la **Figure 6** (dichroïsme circulaire) les températures de dénaturation mesurées montrent une forte stabilisation de la structure G4 par les complexes avec des ΔT_m allant de + 5,1 à + 10,3 °C. Il est intéressant de noter que la stabilisation des G4 était moins efficace pour les composés bimétalliques par rapport aux monométalliques. Les complexes **1** et **3** ont montré un effet de stabilisation plus faible sur l'ADN duplex que sur l'ADN G4, ce qui est en accord avec les différences observées

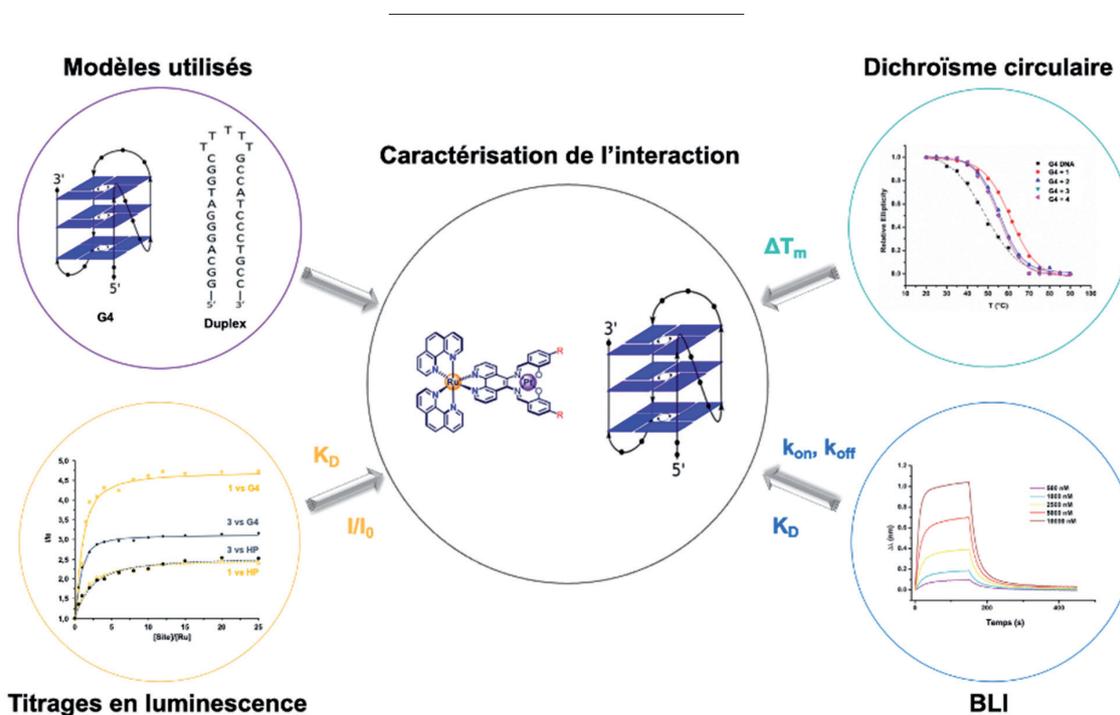


Figure 6. Résumé de l'étude de caractérisation de l'interaction entre les complexes et les ADN de type duplex et G-quadruplex reprenant les différents modèles d'oligonucléotides utilisés ainsi que les apports des différentes techniques mises en œuvre

lors des titrages en luminescence. Cependant, il convient de noter que les analyses CD ainsi que les titrages en luminescence ne sont pas les méthodes les plus appropriées pour les mesures directes des constantes d'affinité avec l'ADN G-quadruplex bien qu'elles permettent une première approche et ont l'avantage d'être des techniques en solution. Le *bio-layer interferometry* a donc été utilisé pour permettre une détermination plus précise des paramètres de l'interaction.

Le *bio-layer interferometry* (BLI) est une technique optique que nous avons récemment utilisée pour étudier les interactions biomoléculaires entre les petites molécules et différentes structures secondaires de l'ADN, telles que les mésappariements, les G4 et les G4 contenant des lésions 8-oxo-guanine [43-47]. Le BLI permet de suivre l'association et la dissociation des complexes **1-4** sur les séquences d'ADN 3'-biotinylées au cours du temps (voir les exemples de sensogrammes en **Figure 6, BLI**). Les résultats montrent que les constantes d'équilibre de dissociation des complexes pour les G4 couvrent deux ordres de grandeur allant de $0,24 \cdot 10^{-6}$ pour le complexe **1** à $21 \cdot 10^{-6}$ pour le complexe **2**. L'ajout de chaînes pipéridine chargées positivement sur la partie salphène a augmenté significativement l'affinité pour les G4 d'un facteur 10-50. De plus, la rigidification des systèmes par l'addition de Pt^{II} dans le site salphène a conduit à des affinités améliorées d'un facteur 2-5. Le complexe **1** a montré une sélectivité significative pour les G4 par rapport à l'ADN duplex, mais cette sélectivité diminue pour les analogues bimétalliques **3** et **4** qui sont en revanche plus affins. Les constantes cinétiques des interactions entre les complexes et les oligonucléotides ont également été étudiées. Cela a essentiellement montré que des vitesses de dissociation plus faibles des complexes **2-4** par rapport au complexe **1** sont à l'origine de leurs affinités plus élevées pour les G4.

En conclusion, la majorité des complexes de Ru^{II} étudiés a montré des affinités pour les G4 avec des ordres de grandeur similaires à d'autres complexes de Ru^{II} publiés dans la littérature, avec le complexe **1** montrant une sélectivité intéressante vis-à-vis du duplex. Les résultats de cette étude ont permis de révéler le potentiel des complexes de Ru^{II} de type

salphène base de Schiff comme ligands de l'ADN G4 et fournissent de nouvelles informations sur la relation structure-activité de ce type de composés.

2.3. Études *in cellulo*

En raison de leurs propriétés photophysiques prometteuses, la capacité des complexes **1-4** à pénétrer les cellules et à cibler le matériel génétique a été étudiée par microscopie confocale en utilisant la lignée cellulaire d'ostéosarcome U2OS comme modèle. Cette lignée cellulaire a été préférée aux cellules HeLa notamment en raison de la longueur plus importante de leurs télomères. Ces études ont été menées en collaboration avec le laboratoire du Prof. A. Decottignies (Institut de Duve – UCLouvain). Les composés sélectionnés ont permis d'étudier l'impact des chaînes latérales pipéridine et de la présence du Pt^{II} chélaté dans le site salphène sur la localisation intracellulaire des composés. Les complexes ont pénétré les cellules de manière efficace en 1h30 d'incubation à la concentration de 20 mM avec une localisation intracellulaire différenciée. En effet, dans ces conditions, les composés **1** et **3** se localisent à la fois à l'extérieur et à l'intérieur du noyau. La présence de fragments pipéridine dans les complexes **2** et **4** a renforcé la capacité des complexes à cibler le noyau cellulaire. La **Figure 7** montre sans ambiguïté une colocalisation du composé **4** (en jaune) avec le marqueur de noyau (DRAQ5, en rouge). En outre, le complexe **4** semble s'accumuler dans les nucléoles, zones qui présentent une forte densité en acides nucléiques.

Au vu de la capacité des composés **1-4** à pénétrer au sein des cellules et à se localiser dans le noyau cellulaire, leur capacité à tuer les cellules sous irradiation lumineuse a également été étudiée en utilisant la même lignée cancéreuse U2OS. La concentration requise pour tuer 50% des cellules (IC₅₀) a été mesurée dans le noir et sous irradiation lumineuse (405 nm; 15.7 Wm⁻²) pour chaque complexe, en testant une gamme de concentrations allant de 50 nM à 100 μM. Les résultats ont montré une faible toxicité dans le noir pour tous les composés, mais une diminution importante de la viabilité cellulaire sous irradiation lumineuse en présence des complexes avec des

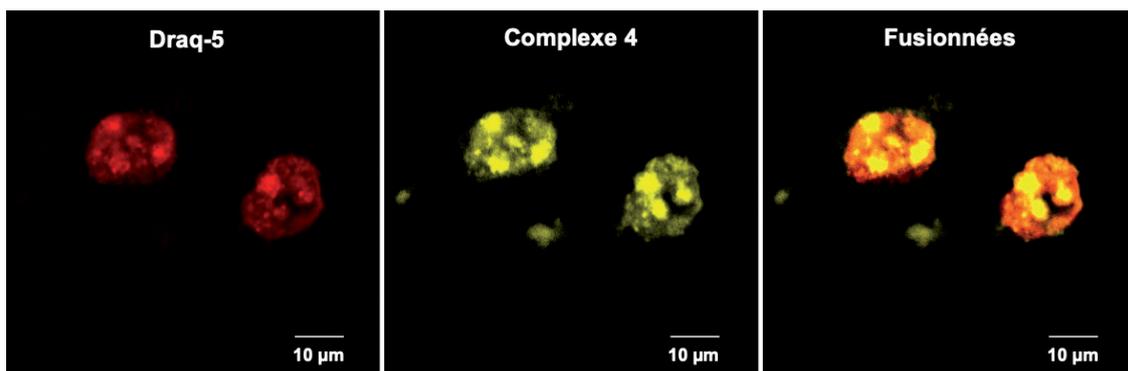


Figure 7. Étude de la pénétration cellulaire. Images au microscope confocal de cellules cancéreuses U2OS après incubation dans du milieu de culture (DMEM) contenant une concentration de 20 μM en complexe 4 pendant 1,5 heure. Le noyau a été coloré en rouge par un marqueur, le DRAQ5 (gauche) ; le complexe 4 apparaît en jaune (centre). Les zones en orange sur l'image de droite (fusionnée)s représentent les zones de colocalisation. Barre d'échelle 10 μm .

valeurs d' IC_{50} dans la gamme de micromolaire voire moins. L'incorporation des chaînes latérales pipéridine dans les systèmes **2** et **4** a conduit à une photo-cytotoxicité accrue (IC_{50} submicromolaire), mais aussi une toxicité plus élevée dans le noir. La présence de Pt^{II} dans les composés **3** et **4** a conduit à des valeurs d' IC_{50} similaires à celles de leurs analogues **1** et **2** (Tableau 1). En conclusion, tous les composés testés ont montré des photo-indexes ($\text{PI} = \text{IC}_{50 \text{ noir}} / \text{IC}_{50 \text{ irradiation}}$) élevés (>37) et une faible cytotoxicité dans le noir, soulignant l'importance de l'excitation lumineuse pour l'activation des composés.

Tableau 1. Valeurs des IC_{50} et des photo-indexes déterminés pour les complexes 1-4 à partir de courbes d'inhibition de la croissance de cultures de cellules U2OS sous irradiation lumineuse et dans le noir.

Complexe	$\text{IC}_{50}^{\text{[a]}}$ [μM] Irradiation (Noir)	$\text{PI}^{\text{[b]}}$
$[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{salicyl}]^{2+}$ 1	2.1 ± 0.6 (>100)	> 47
$[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{salicylpip}]^{2+}$ 2	0.33 ± 0.06 (47 ± 7)	142
$[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Pt-salicyl}]^{2+}$ 3	2.7 ± 0.6 (>100)	> 37
$[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Pt-salicylpip}]^{2+}$ 4	0.73 ± 0.20 (33 ± 7)	45

[a] Les valeurs d' IC_{50} sont issues d'une moyenne \pm l'erreur standard calculée au départ d'un doublet de mesures (3 expériences indépendantes, 4 puits par condition). [b] $\text{PI} = \text{photo-indexe} = \text{IC}_{50 \text{ noir}} / \text{IC}_{50 \text{ irradiation}}$

3. Conclusions

Le but de cette étude était d'étudier le potentiel des complexes de Ru^{II} et de Ru-Pt comportant le motif salphène base de Schiff en tant qu'outils

théranostiques par ciblage des G-quadruplexes. Les complexes de Ru-Pt salphène sont les premiers à avoir été reportés et ont démontré une luminescence intense et centrée sur le motif Pt^{II} salphène. Les résultats obtenus via trois techniques d'analyse d'interaction ont montré que les complexes monométalliques de Ru^{II} préparés étaient capables de se lier sélectivement à la structure de l'ADN G4 alors que la présence d'un cation Pt^{II} dans le site salphène et l'intégration de chaînes latérales pipéridine ont permis d'augmenter l'affinité envers l'ADN G4 de deux ordres de grandeur. De plus, les quatre complexes ont été testés in cellulo et ont montré une forte capacité de pénétration dans le noyau des cellules cancéreuses U2OS. Ils ont également été à l'origine de photo-cytotoxicités prometteuses, avec certains composés révélant des valeurs d' IC_{50} dans la gamme submicromolaire. Les complexes ont également montré une faible toxicité cellulaire dans le noir donnant lieu à des photo-indexes supérieurs à 37, ce qui est important pour éviter les effets secondaires indésirables en PDT. En comparaison avec les complexes de Ru^{II} développés précédemment, les composés étudiés s'accumulent davantage au sein du noyau des cellules cancéreuses et en particulier les composés comportant des chaînes latérales pipéridine. Le composé modèle **1** a également montré une plus grande sélectivité pour l'ADN G4 (facteur 10) vis-à-vis des composés de Ru^{II} possédant des ligands d'interaction plus rigides reportés dans la littérature. Enfin, à la suite de la mise en évidence d'une importante augmentation

de la luminescence des complexes en présence d'ADN de type G4, nous pouvons affirmer que les complexes polyazaaromatiques de Ru^{II} salphène constituent des candidats intéressants pour le développement de nouvelles applications thérapeutiques par ciblage des G-quadruplexes.

Références

- [1] M. Gillard, J. Weynand, H. Bonnet, F. Loiseau, A. Decottignies, J. Dejeu, E. Defrancoq, B. Elias, *Chemistry - A European Journal* **2020**, *26*, 13849-60.
- [2] J. Oeppen, J. W. Vaupel, *Science* **2002**, *296*, 1029-31.
- [3] J. R. Masters, *Nature Reviews Cancer* **2002**, *2*, 315-9.
- [4] Copyright, *National Academy of Sciences, USA* **2001**, *98*, 7656.
- [5] L. Hayflick, P. S. Moorhead, *Experimental Cell Research* **1961**, *25*.
- [6] L. Hayflick, P. S. Moorhead, *Experimental Cell Research* **1961**, *25*.
- [7] I. N. Lyapun, B. G. Andryukov, M. P. Bynina, *Molecular Genetics, Microbiology and Virology* **2019**, *34*, 195-200.
- [8] C. L. Lucas, Y. Zhang, A. Venida, Y. Wang, J. Hughes, J. Mcelwee, M. Butrick, H. Matthews, S. Price, M. Biancalana, X. Wang, M. Richards, T. Pozos, I. Barlan, A. Ozen, V. K. Rao, H. C. Su, M. J. Lenardo, *Journal of Experimental Medicine* **2014**, *211*, 2537-47.
- [9] N. W. Kim, M. A. Piatyszek, K. R. Prowse, C. B. Harley, M. D. West, P. L. C. Ho, G. M. Coviello, W. E. Wright, S. L. Weinrich, J. W. Shay, *Science* **1994**, *266*, 2011-5.
- [10] T. De Lange, L. Shiue, R. M. Myers, D. R. Cox, S. L. Naylor, A. M. Killery, H. E. Varmus, *Molecular and Cellular Biology* **1990**, *10*, 518-27.
- [11] C. B. Harley, A. B. Futcher, C. W. Greider, *Nature* **1990**, *345*, 458-60.
- [12] G. Aubert, P. M. Lansdorp, *Physiological Reviews* **2008**, *88*, 557-79.
- [13] J. L. Huppert, S. Balasubramanian, *Nucleic Acids Research* **2005**, *33*, 2908-16.
- [14] J. T. Davis, *Angew Chem Int Ed Engl* **2004**, *43*, 668-98.
- [15] K. Paeschke, T. Simonsson, J. Postberg, D. Rhodes, H. J. Lipps, *Nature Structural & Molecular Biology* **2005**, *12*, 847-54.
- [16] A. Kar, N. Jones, N. Ö. Arat, R. Fishel, J. D. Griffith, *Journal of Biological Chemistry* **2018**, *293*, 9473-85.
- [17] D. Drygin, A. Siddiqui-Jain, S. O'Brien, M. Schwaebe, A. Lin, J. Bliesath, C. B. Ho, C. Proffitt, K. Trent, J. P. Whitten, J. K. C. Lim, D. Von Hoff, K. Anderes, W. G. Rice, *Cancer Research* **2009**, *69*, 7653-61.
- [18] H. Xu, M. Di Antonio, S. McKinney, V. Mathew, B. Ho, N. J. O'neil, N. D. Santos, J. Silvester, V. Wei, J. Garcia, F. Kabeer, D. Lai, P. Soriano, J. Banáth, D. S. Chiu, D. Yap, D. D. Le, F. B. Ye, A. Zhang, K. Thu, J. Soong, S.-C. Lin, A. H. C. Tsai, T. Osako, T. Algara, D. N. Saunders, J. Wong, J. Xian, M. B. Bally, J. D. Brenton, G. W. Brown, S. P. Shah, D. Cescon, T. W. Mak, C. Caldas, P. C. Stirling, P. Hieter, S. Balasubramanian, S. Aparicio, *Nature Communications* **2017**, *8*, 14432.
- [19] M.-P. Teulade-Fichou, C. Carrasco, L. Guittat, C. Bailly, P. Alberti, J.-L. Mergny, A. David, J.-M. Lehn, W. D. Wilson, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 4732-40.
- [20] M. J. B. Moore, C. M. Schultes, F. Cuesta, F. Cuenca, M. Gunaratnam, F. A. Tanius, W. D. Wilson, S. Neidle, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 582-99.
- [21] A. De Cian, E. Delemos, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, D. Monchaud, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 1856-7.
- [22] I. M. Dixon, F. Lopez, A. M. Tejera, J.-P. Estève, M. A. Blasco, G. Pratviel, B. Meunier, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 1502-3.
- [23] J. Jamroskovic, M. Doimo, K. Chand, I. Obi, R. Kumar, K. Brännström, M. Hedenström, R. Nath Das, A. Akhunzianov, M. Deiana, K. Kasho, S. Sulis Sato, P. L. Pourbozorgi, J. E. Mason, P. Medini, D. Öhlund, S. Wanrooij, E. Chorell, N. Sabouri, *Journal of the American Chemical Society* **2020**.
- [24] C. Romera, O. Bombarde, R. Bonnet, D. Gomez, P. Dumy, P. Calsou, J. F. Gwan, J. H. Lin, E. Defrancoq, G. Pratviel, *Biochimie* **2011**, *93*, 1310-7.
- [25] L. Lecarme, E. Prado, A. De Rache, M.-L. Nicolau-Travers, G. Gellon, J. Dejeu, T. Lavergne, H. Jamet, D. Gomez, J.-L. Mergny, E. Defrancoq, O. Jarjays, F. Thomas, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 1133-6.
- [26] S. Bandeira, J. Gonzalez-Garcia, E. Pensa, T. Albrecht, R. Vilar, *Angew Chem Int Ed Engl* **2018**, *57*, 310-3.
- [27] A. Łęczkowska, J. Gonzalez-Garcia, C. Perez-Arnaiz, B. Garcia, A. J. P. White, R. Vilar, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 11785-94.
- [28] J. Berrones Reyes, M. K. Kuimova, R. Vilar, *Current Opinion in Chemical Biology* **2021**, *61*, 179-90.
- [29] Q. Yu, Y. Liu, C. Wang, D. Sun, X. Yang, Y. Liu, J. Liu, *PLoS One* **2012**, *7*, e50902.
- [30] T. Wilson, P. J. Costa, V. Félix, M. P. Williamson, J. A. Thomas, *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 8674-83.
- [31] G. Piraux, L. Bar, M. Abraham, T. Lavergne, H. Jamet, J. Dejeu, L. Marcélis, E. Defrancoq, B. Elias, *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 11872-80.
- [32] J. Weynand, A. Diman, M. Abraham, L. Marcélis, H. Jamet, A. Decottignies, J. Dejeu, E. Defrancoq, B. Elias, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 19216-27.
- [33] S. A. Archer, A. Raza, F. Dröge, C. Robertson, A. J. Auty, D. Chekulaev, J. A. Weinstein, T. Keane, A. J. H. M. Meijer, J. W. Haycock, S. Macneil, J. A. Thomas, *Chemical Science* **2019**, *10*, 3502-13.
- [34] V. Sanchez-Martin, M. Soriano, J. A. Garcia-Salcedo, *Cancers* **2021**, *13*, 3156.
- [35] Q. Cao, Y. Li, E. Freisinger, P. Z. Qin, R. K. O. Sigel, Z.-W. Mao, *Inorg Chem Front* **2017**, *4*, 10-32.
- [36] S. Asamitsu, T. Bando, H. Sugiyama, *Chemistry - A European Journal* **2019**, *25*, 417-30.
- [37] K. Mcquaid, H. Abell, S. P. Gurung, D. R. Allan, G. Winter, T. Sorensen, D. J. Cardin, J. A. Brazier, C. J. Cardin, J. P. Hall, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 9881-5.
- [38] K. Kawauchi, R. Urano, N. Kinoshita, S. Kuwamoto, T. Torii, Y. Hashimoto, S. Taniguchi, M. Tsuruta, D. Miyoshi, *Genes* **2020**, *11*, 1340.
- [39] A. Pinto, I. Marangon, J. Méreaux, A. Nicolás-Boluda, G. Lavieue, C. Wilhelm, L. Sarda-Mantel, A. K. A. Silva, M. Pocard, F. Gazeau, *ACS Nano* **2021**, *15*, 3251-63.
- [40] B. Prasad, J. Jamroskovic, S. Bhowmik, R. Kumar, T. Romell, N. Sabouri, E. Chorell, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 7926-38.
- [41] H. Ihmels, M. Karbasiyou, K. Löhl, C. Stremmel, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 6404-13.
- [42] A. M. Burger, F. Dai, C. M. Schultes, A. P. Reszka, M. J. Moore, J. A. Double, S. Neidle, *Cancer Res* **2005**, *65*, 1489-96.
- [43] M. Gillard, B. Laramée-Milette, Q. Deraedt, G. S. Hanan, F. Loiseau, J. Dejeu, E. Defrancoq, B. Elias, L. Marcélis, *Inorganic Chemistry Frontiers* **2019**, *6*, 2260-70.
- [44] H. Bonnet, M. Morel, A. Devaux, J. Boissier, A. Granzhan, B. Elias, T. Lavergne, J. Dejeu, E. Defrancoq, *Chemical Communications* **2022**, *58*, 5116-9.
- [45] M. Gillard, G. Piraux, M. Daenen, M. Abraham, L. Troian-Gautier, L. Bar, H. Bonnet, F. Loiseau, H. Jamet, J. Dejeu, E. Defrancoq, B. Elias, *Chemistry - A European Journal* **2022**, *28*, e202202251.
- [46] J. Weynand, H. Episkopou, G. Le Berre, M. Gillard, J. Dejeu, A. Decottignies, E. Defrancoq, B. Elias, *RSC Chemical Biology* **2022**, *3*, 1375-9.
- [47] M. Gillard, H. Bonnet, R. Lartia, H. Yacoub, J. Dejeu, E. Defrancoq, B. Elias, *Bioconjugate Chemistry* **2023**, *34*, 414-21.

Pierre BEAUJEAN

Laboratoire de Chimie Théorique (LCT),
Namur Institute of Structured Matter (NISM)
University of Namur, Rue de Bruxelles, 61, B-5000 Namur,
pierre.beaujean@unamur.be

Nonlinear optical switches

This article is part of the PhD Thesis of the author, realized under the joint supervision of B. Champagne (UNamur), and defended on October 7th 2021.

1. Introduction

A molecular switch is a molecule that adjusts its structural and electronic properties when it is triggered by external stimuli. These stimuli can be of different natures (light irradiation, pH change, application of a redox potential, pressure, etc.) and molecular switches can adopt at least two states. Generally, all states are stable or metastable under the proper stimulus, while the system returns to its initial state when the stimulus is turned off, but those are not general requirements [1]. Conceptually speaking, in a molecular logic context, while the applying a stimulus corresponds to the writing operation, the measurement of the system consists of the “reading” counterparts. To be recognized upon “reading”, it is important that the different states should be well differentiable when measuring this property, and the larger the difference, the better.

Even though there are many examples of biological molecular switches (e.g., *cis-trans* isomerization of retinal, which is the basic process in animal vision), the pH indicators are among the most recognized ones (including for the *general public*). In fact, pH indicators feature what is probably the first synthetic molecular switch, phenolphthalein (Figure 1) [2]. Since then, this field has been (and is still) highly active, with, for instance, the recent (2016) Nobel prize in Chemistry of Savage, Stoddart and Feringa for “the design and synthesis of molecular machines”.

While in the pH indicators mentioned above the states differ by their absorption spectra (in the visible), the interactions between light and matter can give rise to a wider range of phenomena. These light-matter interactions also constitute the basis of many spectroscopies, which differs by the range of incident wavelengths and by the intensity of the beam that probe the matter. Since the advent

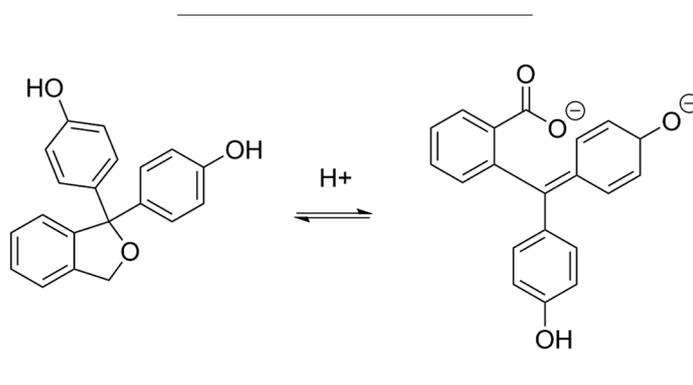


Figure 1: Forms of the phenolphthalein molecule at acidic (left, colorless) and basic (right, pink) pH. It is often used as indicator in pH titrations.

of the laser, it was discovered that some properties of matter may not depend linearly on the intensity of the incident beam, hence characterized by the terminology “nonlinear optics”. One example is the discovery, in 1961 by Franken *et al.* [3] of the second harmonic generation (SHG) phenomenon, in which pairs of photons of frequency ω are transformed into photons of twice the frequency (2ω) upon interaction with a nonlinear optical (NLO) material.

1.1. Molecular nonlinear optics and description of the SHG phenomenon

At the molecular level, the interaction between an electric field, E , and a molecule induces a reorganization of the charges (electrons and nuclei), which is described by a modification of its dipole moment and an induced contribution, $\Delta\mu(E)$. Note that for simplicity, the equations of this section have been simplified, since electric fields are vectors with three components, and thus $\Delta\mu(E)$ is in practice a vector quantity. A phenomenological description of this phenomenon is given by a Taylor series expansion [4],

$$\mu(E) = \Delta\mu_0 + \Delta\mu(E), \text{ with } \Delta\mu(E) = \alpha E + \frac{1}{2} \beta E^2 + \frac{1}{6} \gamma E^3 + \dots \quad (1)$$

where μ_0 is the intrinsic dipole moment of the molecule, α , the polarizability, β , the first hyperpolarizability, and γ , the second hyperpolarizability (in practice, these are tensors). From this expression, it is clear that β is the first nonlinear term, which needs to be considered if E gets large, like when applying an intense (both in term of the flux of photon and in energy) laser light. In the case of time-dependent electric field, oscillating at angular frequency ω , $E(\omega) = E_0 \cos(\omega t)$, up to second order, Eq. (1) becomes:

$$\Delta\mu(E) = \alpha(-\omega; \omega) E_0 \cos(\omega t) + \frac{1}{2} \beta(0; \omega, -\omega) E_0^2 + \frac{1}{2} \beta(-2\omega; \omega, -\omega) E_0^2 \cos(2\omega t) + \dots \quad (2)$$

in which two NLO phenomena appear: i) SHG, associated with the last term and $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$ as well as ii) optical rectification (OR), governed by $\beta(0; \omega, -\omega)$, where two photons of frequency ω generate an induced static dipole. Other combinations of static and dynamic electric fields

lead to other NLO processes, such as dc-Pockels, $\beta(-\omega; \omega, 0)$, at second order, or dc-Kerr, $\gamma(-\omega; \omega, 0, 0)$, electric-field induced SHG, $\gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0)$, and third-harmonic generation, $\gamma(-3\omega; \omega, \omega, \omega)$, at third order [5]. β is a rank-3 tensor with 27 components but, as a function of the symmetry of the molecule, some of these components might be exactly zero while others might be identical (non-independent). In any case, centrosymmetric structures have zero first hyperpolarizabilities. This makes the first hyperpolarizability a suitable candidate to create molecular NLO switches, as this property is extremely sensitive to symmetry, geometry, and environment. Thus, to create a NLO switch, the two states should present much different β values: one with a large β (the “on” state) and a second with a small (or ideally null) β (the “off” state). It is therefore critical to develop a detailed understanding of the parameters that influence this quantity. Along these lines, one could rely on the two-state approximation, which has been derived using perturbation theory [6], and which relates the β response to quantities determined by the (electronic) ground state (g) and the excited state (e) that dominates the low-energy absorption spectrum. Within that model, the first hyperpolarizability reads [7]:

$$\beta \propto \frac{\Delta\mu_{ge} (\mu_{ge})^2}{\Delta E_{ge}^2} \quad (3)$$

where ΔE_{ge} is the (vertical) excitation energy, μ_{ge} is the transition dipole, and $\Delta\mu_{ge} = \mu_e - \mu_g$, with μ_g and μ_e the ground and excited state dipole moments. From this equation, a molecule presents a large β if i) the excitation energy is small, ii) the transition dipole is large (or the related oscillator strength, which is proportional to the area under the curve of a UV/VIS absorption band), and iii) the change of dipole moment upon excitation is large. Push-pull molecules (composed of a donor and an acceptor group linked together by a π -conjugated segment) generally check all those requirements. Yet, the donor/acceptor strengths should be tuned carefully, as predicted by a valence bond (VB) – charge transfer (CT) model, which describes the ground (and excited state) of a molecule as a certain percentage of pure VB and CT states [8]. Thus, β can be expressed as a function of $m_{CT} \in [-1, 1]$ (Figure 2):

$$\beta \propto m_{CT} (1 - m_{CT})^2 \quad (4)$$

which is the charge transfer character of the electronic ground state, ranging from -1 (valence bond state) to +1 (zwitterionic state). So, from simple mathematical analysis of Eq. 4, when m_{CT} is equal to ± 1 , β vanishes whereas it is maximum for $m_{CT} = \pm \sqrt{5/5}$.

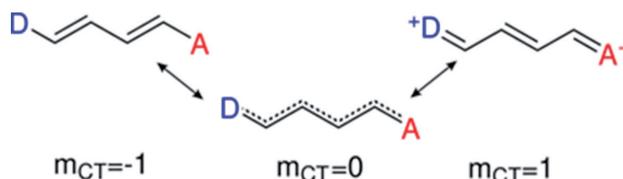


Figure 2: Intermediate ($m_{CT} = 0$) and limiting ($m_{CT} = -1, 1$) forms of the VB-CT model.

However, while many one-dimensional NLO compounds have been studied in the past, octupolar architectures (see Section 4C) can also achieve large β , as originally demonstrated by Zyss [9]. Figure 3 corroborates this statement by describing the evolution of the hyper-Rayleigh scattering (HRS) β (β_{HRS}) as a function of m_{CT} . The curve for the octupolar systems, which has been obtained after generalizing the VB-CT model to octupolar architectures, highlight the monotonic increase of β with m_{CT} whereas in the linear case it presents two maxima.

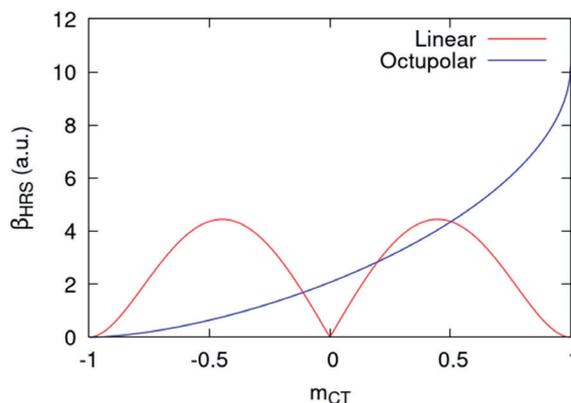


Figure 3: Evolution of β_{HRS} (arbitrary units) as a function of the charge transfer character of the ground state (m_{CT}) for linear (red) or octupolar (blue) model compounds [10].

1.2. From NLO molecules to NLO switches

While the above rules enable designing structures with large β (“on” state), their alteration is required to get the “off” state. Starting from a push-pull architecture, Coe proposed in 1995 to categorize the NLO switches depending on the part of the molecule that is modified by the stimulus (Figure 4) [11]. Type I and II consist of modifying the D or A moiety. They generally rely on redox or acido-basic processes, while type III encompasses a wider range of processes (e.g., thermal, photochemical, acido-basic, ...). The figure of merit of a NLO switch is the contrast of NLO responses (here, the first hyperpolarizability) between the different forms.

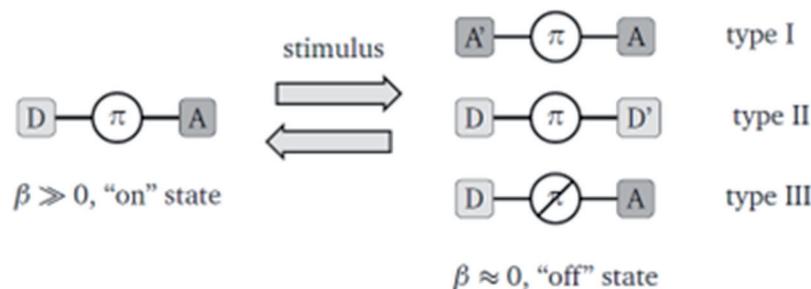


Figure 4: Strategies for switching the first hyperpolarizability response of a dipolar D- π -A molecule (adapted from Ref. 11). While the first two correspond to modifications of the nature of the donor or the acceptor (generally through a redox process), the last one consists of altering the π -conjugated linker.

These simple (two-state) building blocks may eventually be combined with: i) polymers, through, e.g., post-functionalization, ii) surfaces, in the form of self-assembled monolayers (so that if the stimulus is applied locally, the β is spatially dependent), or iii) other switching units, to create multi-state switches. This paper features examples of the latter. Applications for such molecules range from digital processors based on molecular gates [12] to molecular storage devices and sensors [13].

2. Objectives

Our research aims at designing efficient NLO switches by employing a multi-disciplinary approach that combines quantum chemistry (QC) calculations with synthesis and experimental characterizations. In particular, QC calculations are used to explain experimental data, to unravel structure-property relationships, and therefore to help in the design step. The rest of this article is organized as follows: the next Section briefly reviews the main calculation and experimental techniques to evaluate the first hyperpolarizability, followed by an overview of different NLO switches investigated in the *Laboratoire de Chimie Théorique* of the University of Namur. Emphasis is put on multi-state molecular switches with three-dimensional architectures. Finally, in the last Section, conclusions and perspectives are drawn.

3. Experimental and theoretical methods

3.1. Calculations

Evaluating the first hyperpolarizability tensor elements requires: i) computing the wavefunction of the system, generally evaluated at the Density Functional Theory (DFT) levels while accounting for solvent effects (needed to compare to experimental results), and then ii) adopting the time-dependent DFT (TD-DFT) scheme [14] to evaluate the first hyperpolarizability, which is evaluated from the response of the wavefunction/density to the perturbations created by external electric fields. All calculations reported here have been performed with the Gaussian 16 quantum chemistry package [15].

3.2. Measurement

In this article, QC results are compared to measurements obtained from the Hyper-Rayleigh Scattering (HRS) experiments (Figure 5). In this technique, the intensity of the scattered light (at this stage, without any information on the light polarization) is given by:

$$I^{2\omega} \propto \langle \beta^2 \rangle (I^\omega)^2 \quad (5)$$

where I^ω and $I^{2\omega}$ are the intensities of the incident and scattered lights, respectively, while $\langle \beta^2 \rangle$ (incoherent scattering) is an orientational-average of the β tensor components [4].

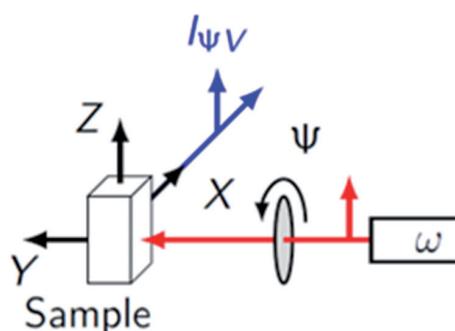


Figure 5: Sketch of the experimental HRS setup (from Ref. 4). X, Y and Z stand for the coordinate axes in the laboratory frame. The measurement (blue) is performed at 90° with respect to the incident beam direction. The incident light (red, ω) might be polarized horizontally or vertically ($\Psi = 0^\circ$ or 90°) while the vertically polarized component of the scattered light (blue, 2ω) is generally analyzed. Other combinations exist, which therefore probe different quantities (see, e.g., Ref. 16).

One generally distinguishes between two polarization combinations: VV (both lights are polarized vertically, along Z) and HV (the incident light is polarized horizontally, along X, while the scattered one, vertically). The intensity in the first combination is proportional to $\langle \beta_{ZZ}^2 \rangle$, while to $\langle \beta_{ZX}^2 \rangle$ in the second (uppercase letters indicate laboratory frame coordinates). This allows defining the two quantities extracted from the HRS measurements [17]:

$$\beta_{HRS} = \sqrt{\langle \beta_{ZZ}^2 \rangle + \langle \beta_{ZX}^2 \rangle}, \text{ and } DR = \frac{\langle \beta_{ZZ}^2 \rangle}{\langle \beta_{ZX}^2 \rangle} \quad (6)$$

While β_{HRS} is the molecular first hyperpolarizability measured by HRS, the depolarization ratio, DR , gives information on the geometry and symmetry of the NLOphore. Indeed, its value is bound between 1.5 for octupolar compounds and 9 for dipolar ones.

4. Results and discussions

4.1. Oxazines as prototypical NLO switches

As a prototypical example of building blocks for multi-state switches, the performances of [1,3]-benzoxazine (simply referred to as oxazine in the rest of this text) derivatives (Figure 6) were studied in a joint theoretical and experimental investigation [18]. Those systems have been synthesized by F.M. Raymo and collaborators [19] (University of Miami), characterized by V. Rodriguez (University of Bordeaux), while quantum chemistry calculations have been

performed in UNamur, in collaboration with F. Castet at the University of Bordeaux. For this system, the switching mechanism consists in modifying the π -conjugation (Type III in Figure 4). In particular, the opening extends the conjugation between the R_1 unit and the (acceptor) indolenium unit. Therefore, large contrasts were expected. However, the nitrophenol moiety that is revealed in this process is also a prototypical NLOphore: quantum chemistry investigation was required to have a better understanding of the impact of this part on the overall response. Another interesting feature is that this opening could be triggered by two types of stimuli: light irradiation ($\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b}$) and change of pH ($\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b}^+$). This is therefore an example of a multi-addressable switch [20].

During this investigation, the impact of the R_1 on the β_{HRS} response of the different forms has been rationalized: owing to the acceptor character of the indolinium, a donor should be preferred to match the push-pull architecture. Thanks to that, contrasts between the closed and open forms $\beta_{HRS}(\mathbf{b}^+) / \beta_{HRS}(\mathbf{a})$, up to 15 were predicted. The quantum chemistry calculations also supplied useful insights into the impact of the nitrophenol moiety on nonlinear optical properties. In particular, the relative orientation of this moiety and R_1 might lead to an enhancement (generally observed for donor R_1) or a decrease (generally observed for acceptor R_1) of the β_{HRS} . Finally, a good agreement between QC calculations and experiment has been observed for both linear and nonlinear optical properties (Figure 7). The large

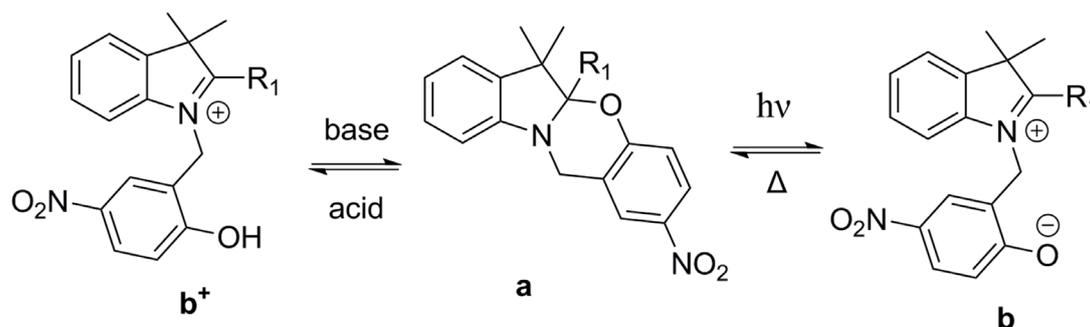


Figure 6: Derivatives of the oxazines in their closed (**a**), open (**b**) and protonated open (**b⁺**) forms studied in Ref. 18. Different substituents were considered with an electron donor or acceptor character.

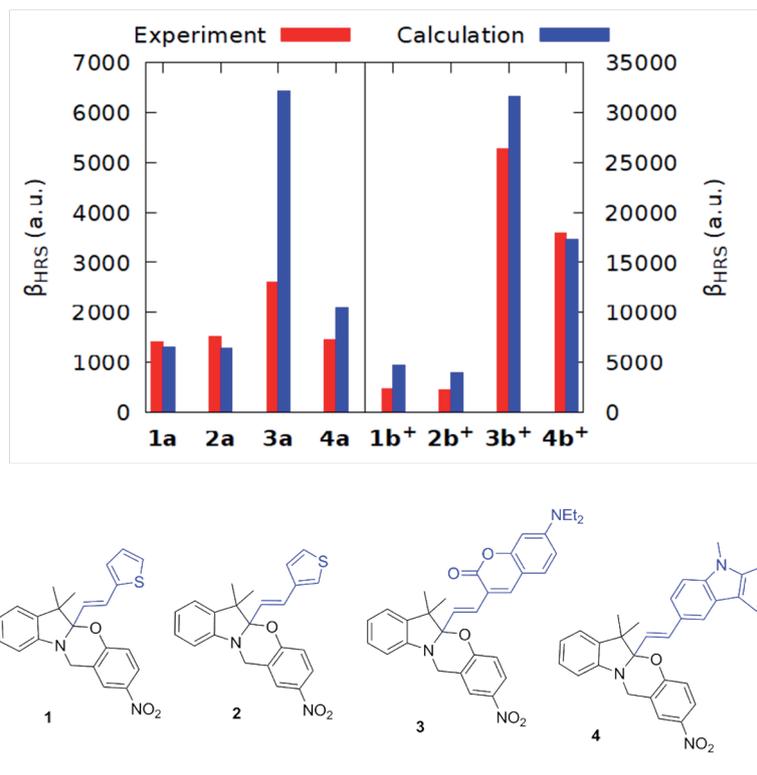


Figure 7: Experimental (extrapolated from 1064 nm results, red) versus calculated [computed at the MP2/6-311+G(d) level in chloroform (IEF-PCM), blue] β_{HRS} results for the closed (left) and open (right) forms of 4 different oxazines (here, with donor substituents), at $\lambda=1907$ nm. Results from Ref. 18.

differences for compounds **3a** and **3b⁺** might be due to specific solute-solvent interactions that are not well reproduced by implicit solvation models.

4.2. Multi-state NLO switches

Following the previous investigation, a family of similar compounds were considered, within a collaboration with L. Sanguinet and co-workers (University of Angers). These are benzalooxazolidines (simply referred to as BOXs in the rest of the text) derivatives (Figure 8), which are also multi-addressable [21]. Their NLO properties have already been addressed both experimentally and theoretically in the past, together with structure-activity relationship studied by QC investigations, in line with what has been presented above [22]. Furthermore, they can be easily combined to form multi-state switches. Indeed, to achieve systems with multiple states, one way is to covalently link the units, here thanks to different π -conjugated segments. This results in

2^n distinct states if the units are different, or $n + 1$ states if they are identical. One of the goals of our investigation targets a better understanding of the interplay between the states of the different units upon switching, and the linear and nonlinear optical properties.

First, the properties of diBOXs (with two identical BOX units) were assessed with three different linkers (Figure 9): a bithiophene (**Bt**), two 3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT) unit (**BtO**) and an EDOT-thiophene-EDOT sequence (**TtO**). The systems can be sequentially opened with both pH change and redox reaction [24]. It should be noted that such structures can adopt different conformations (minima on the potential energy hypersurface), some with a (non-negligible or different) contributions to β_{HRS} . Therefore, in order to provide reliable β_{HRS} responses (within a statistical thermodynamics frame) using QC methods, explorations of potential energy hypersurface (mostly varying key torsion angles) were first performed to select the main

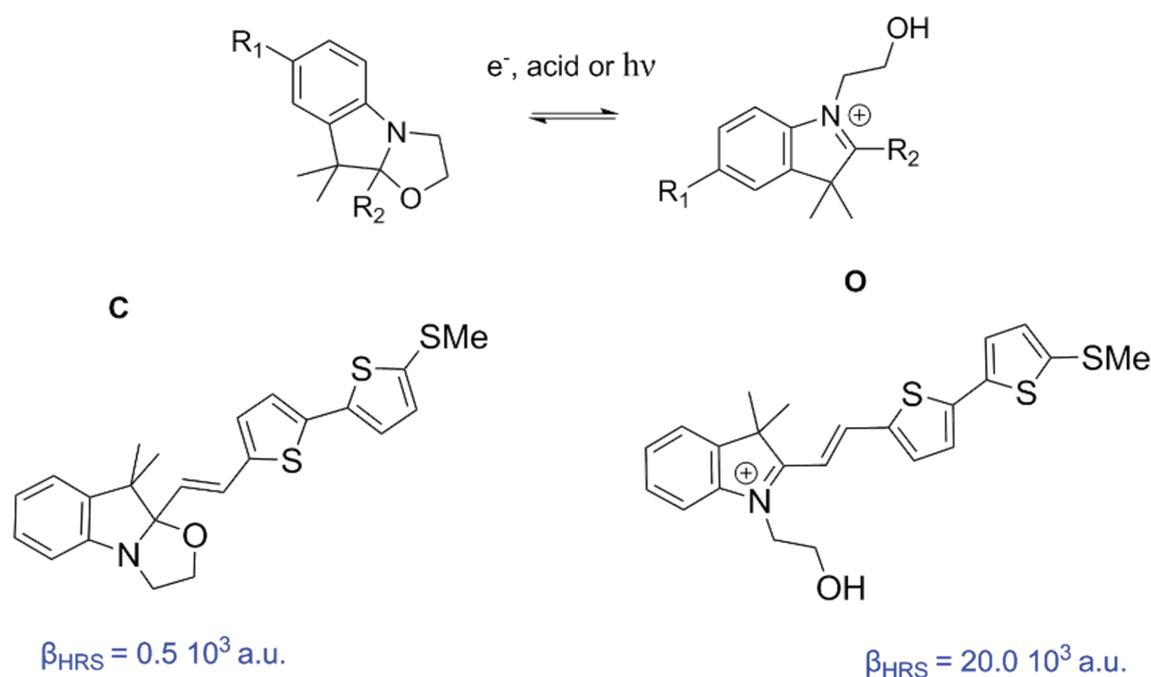


Figure 8: Top) BOX multi-addressable NLO switch family. R_1 is “ideally” an acceptor group, while R_2 a donor [22]. Bottom) example of a BOX, with its β_{HRS} at $\lambda = 1907 \text{ nm}$ [computed at the M06-2X/6-311+G(d) level in acetonitrile (IEF-PCM)] as a function of its closed (C) or open (O) state. Results from Ref. 23.

conformers, *i.e.*, those with the lowest energies (up to 10 for certain forms/states). Then, the first hyperpolarizabilities of these conformers were calculated at the TD-DFT level (M06-2X) and finally averaged by using the Maxwell-Boltzmann weights evaluated at the previous step.

Each of the three diBOX systems can adopt three different states, and the (non-centrosymmetric) CO state is the one with the largest β_{HRS} because it bears the prototypical D- π -A unit. The CC state presents the smallest β_{HRS} because there are no D- π -A moieties. On the other hand, the fully-open form bears two D- π -A moieties but they are completely or to a large extent organized in a centrosymmetric way so that β_{HRS} vanishes or is small. Consequently, for **diBOX-Bt**, while the (experimental, at $\lambda = 1300 \text{ nm}$) contrast $\beta_{HRS}(\text{CO}) / \beta_{HRS}(\text{CC})$ amounts to at least 20. Moreover, the $\beta_{HRS}(\text{OO}) / \beta_{HRS}(\text{CO})$ ratio is of the order of 0.5 which is sufficient to distinguish the three different forms. Similar trends were predicted by quantum chemistry calculations

(Figure 9). Furthermore, if the centrosymmetry of CC and OO is enforced, as it is the case with the **BtO** linker, the contrasts between the forms get exceptionally large, but the CC and OO forms become merely indistinguishable based on their β_{HRS} responses (though their UV/visible absorption spectra are clearly different). Finally, owing its larger π -conjugated path, **diBOX-TtO** is the compound with the largest β_{HRS} , leading to contrasts that were predicted to be 53.1 (CC \rightarrow CO) and 5.3 (OO \rightarrow CO). It should also be noted that for all systems, the most stable conformation of OO adopts a Λ -shape, characterized by an octupolar-like DR (close to 3) in comparison to the two other forms, where DR is close to 5, characteristic of a linear NLOphore.

In a following step, more complex structures were proposed. These are two triBOXs systems, elaborated from triarylamine. They differ by the nature of the linker (Figure 10), either three identical phenylthiophene (**triBOX-s**), or three different linkers (**triBOX-u**).

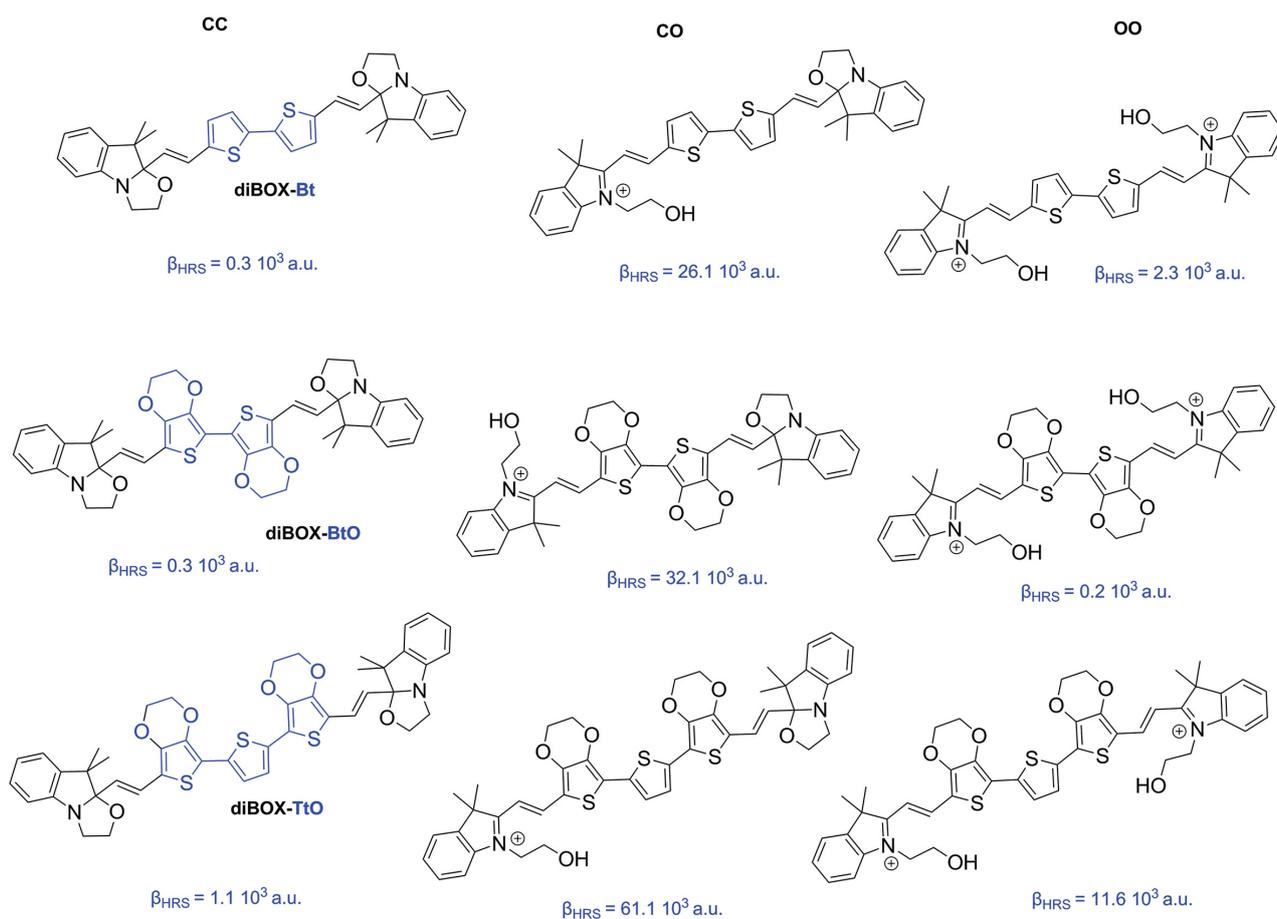


Figure 9: Compounds investigated in Ref. 24, linking two identical BOXs units. They present 3 states: fully closed (CC), partially open (CO) and totally open (OO). For each state, their β_{HRS} at $\lambda = 1907$ nm, computed at the M06-2X/6-311+G(d) level in acetonitrile (IEF-PCM), are given (results from Ref. 23).

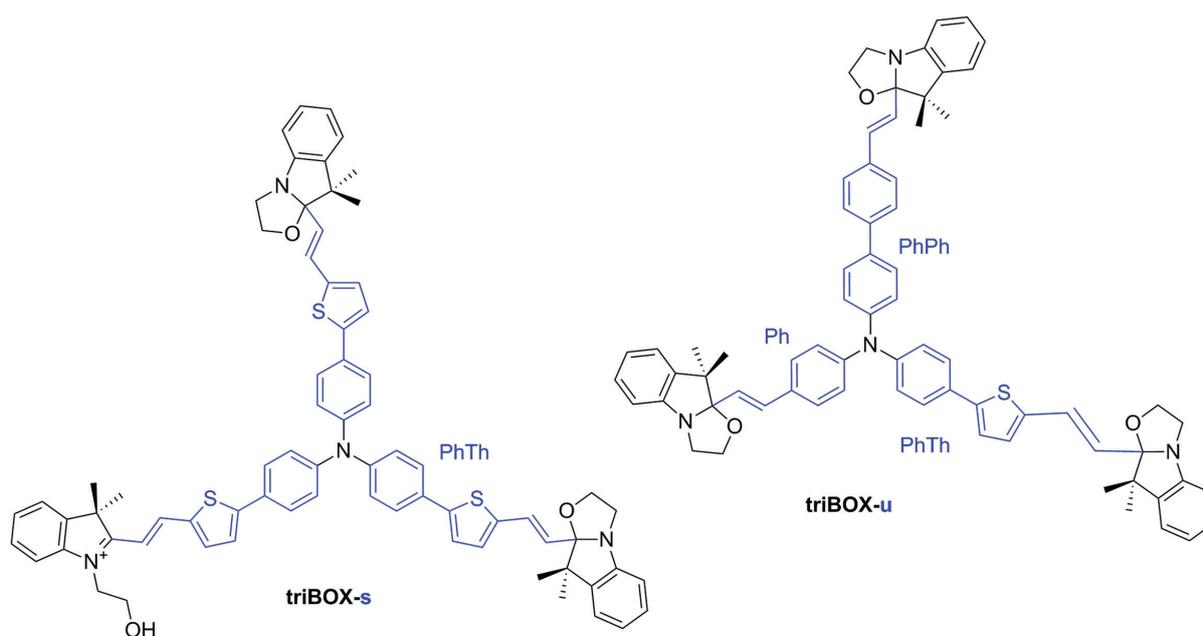


Figure 10: Structure of the symmetric (triBOX-s) and unsymmetric (triBOX-u) systems with their identical (PhTh) or different π -conjugated linkers, i.e., phenyl (Ph), biphenyl (PhPh), and phenylthiophene (PhTh), respectively [23].

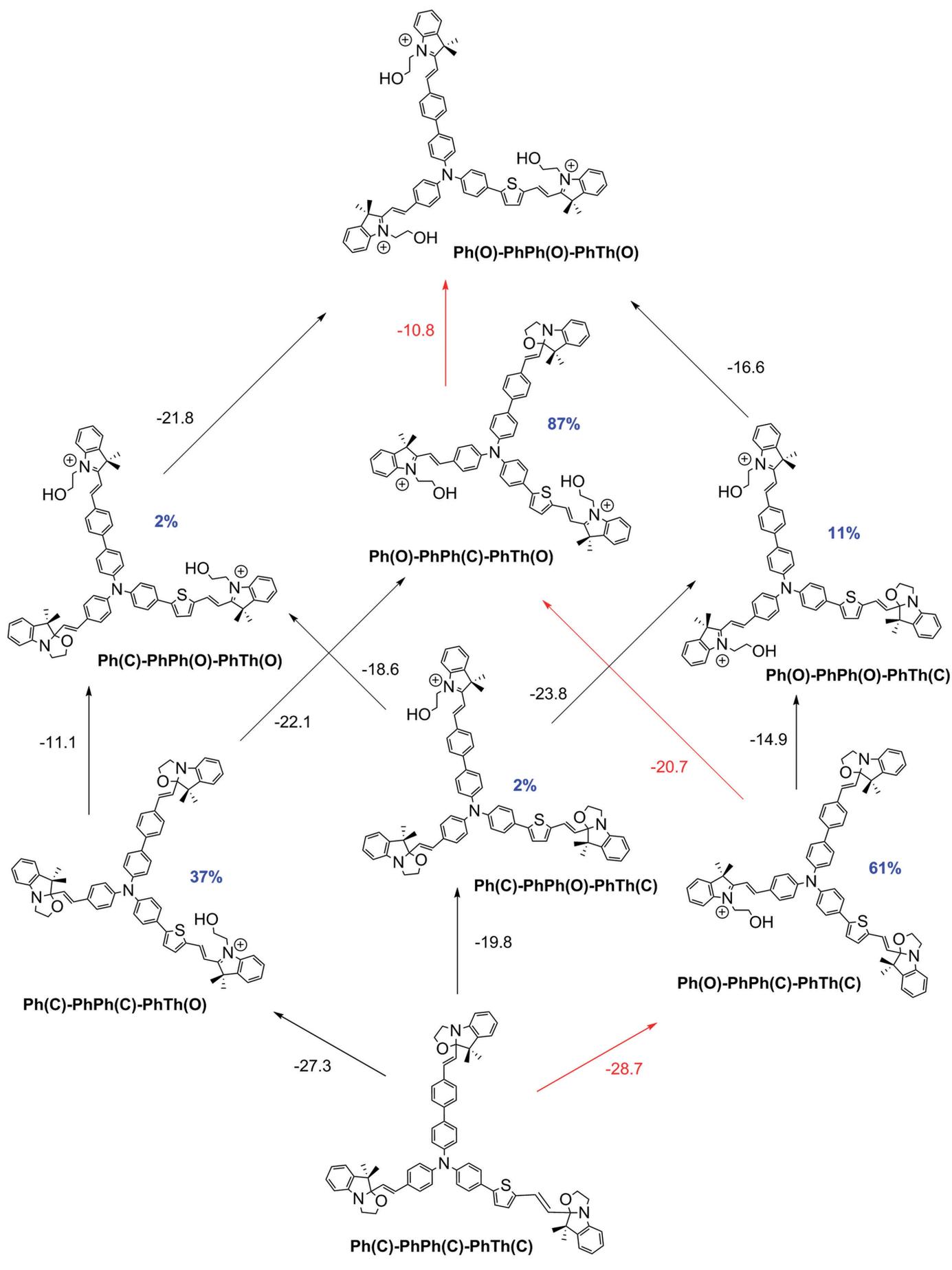


Figure 11: Each arrow indicates the change in Gibbs free energy (ΔG^0 , in kJ/mol) of the corresponding opening reaction of **triBOX-u**, as computed at the ω B97X-D/6-311G* level in acetonitrile (IEF-PCM). The percentage of each form at a given level of opening is given in blue. Red arrows indicate the most spontaneous sequence of opening. Adapted from Ref. 25.

It should be noted that for **triBOX-u**, while sequential opening is possible (with both redox and pH change), the first (and second) opening leads to a statistical mixture of structures with one (and two) BOXs open, depending on the linker. For the unsymmetric compound, in collaboration with UAngers and UBordeaux, it has been demonstrated both theoretically (by the calculation of Gibbs free energies of reaction) and experimentally (by titration) [25], that the most favorable sequence of opening is $\text{Ph} \rightarrow \text{PhTh} \rightarrow \text{PhPh}$ (Figure 11). After the first opening, a mixture composed of 61% of **Ph(O)-PhPh(C)-PhTh(C)**, 37% of **Ph(C)-PhPh(C)-PhTh(O)**, and 2% of **Ph(O)-PhPh(C)-PhTh(C)** is predicted (this notation indicates that the BOX bearing the corresponding linker is closed or open). After the second opening, the percentage of each form is 87% for **Ph(O)-PhPh(C)-PhTh(O)**, 11% for **Ph(O)-PhPh(O)-PhTh(C)**, and 2% of **Ph(C)-PhPh(O)-PhTh(O)**.

Their β_{HRS} values were predicted in Ref. 23 using TD-DFT ($\omega\text{B97X-D}$). For both symmetric and unsymmetric systems, the β_{HRS} are of the same order of magnitude for all states bearing at least one open BOX (**CCO**, **COO**, or **OOO**). However, their DRs follow a prototypical evolution: at the first opening (**CCC** \rightarrow **CCO**), both triBOXs go from octupolar to linear, since the response becomes dominated by one BOX unit. Then, the octupolar character increases with the second opening (**CCO** \rightarrow **COO**), owing to a Λ -shape (two active units). Finally, the third opening (**COO** \rightarrow **OOO**) restores the octupolar character. Thus, the DRs provide an additional way to differentiate between the forms, so that both systems result in a switch with 4 different states.

4.3. Octupolar NLO switches

Thanks to a suggestion by B. J. Coe, an octupolar switch containing 6 Ruthenium (II) amine centers has finally been studied (Figure 12). In pairs, these Ru centers are conjugated thanks to bipyridine moieties, forming 3 “arms” in a D_3 fashion, linked together by a zinc (II) core. Since the oxidation state of Ru can be II or III, this constitutes a (type I, Figure 4) redox-triggered NLO switch.

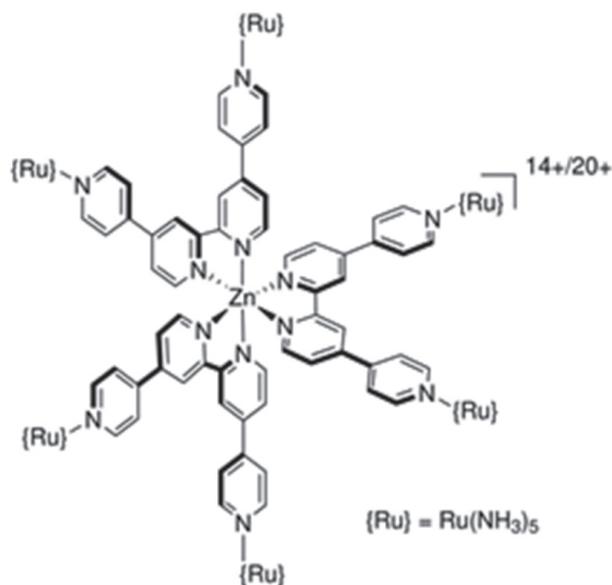


Figure 12: The octupolar NLO switch containing 6 Ruthenium centers, proposed by B. J. Coe and studied in Ref. 10. Here, only the fully reduced (all Ru^{II}) or fully oxidized (all Ru^{III}) systems are considered. The first (second) resulting charge (top right) is the one of the fully reduced (oxidized) system.

To attain a better understanding of the global response of this system, compounds containing one or two arms were also considered, forming one-dimensional and Λ -shape systems, respectively (Figure 13). Such systems, however, present β_{HRS} that are 3 times larger than their octupolar counterpart, as calculated at the TD-DFT level (B3P86). Furthermore, the charge transfers responsible for the β response (Eq. 2) has been studied. It originates mostly from metal(Ru)-to-ligand charge transfers. Furthermore, the oxidation ($\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}$) leads to a strong decrease of β_{HRS} , which has been attributed to: i) reduction of the π -conjugation, ii) a loss of donor character of the ruthenium, together with iii) an inversion of the charge transfer direction, as revealed using a new scheme to describe variation of the electron density upon excitation for highly symmetrical compounds such as those studied here. Therefore, good contrasts [with $\beta_{\text{HRS}}(\text{Ru}^{\text{II}}) / \beta_{\text{HRS}}(\text{Ru}^{\text{III}}) > 3$ at 1064 nm] were predicted for all architectures. In addition, our QC calculations and models have shown that, to improve such octupolar contrasts, a specific balance between the donor/acceptor strength and the length of the π -conjugated path is required.

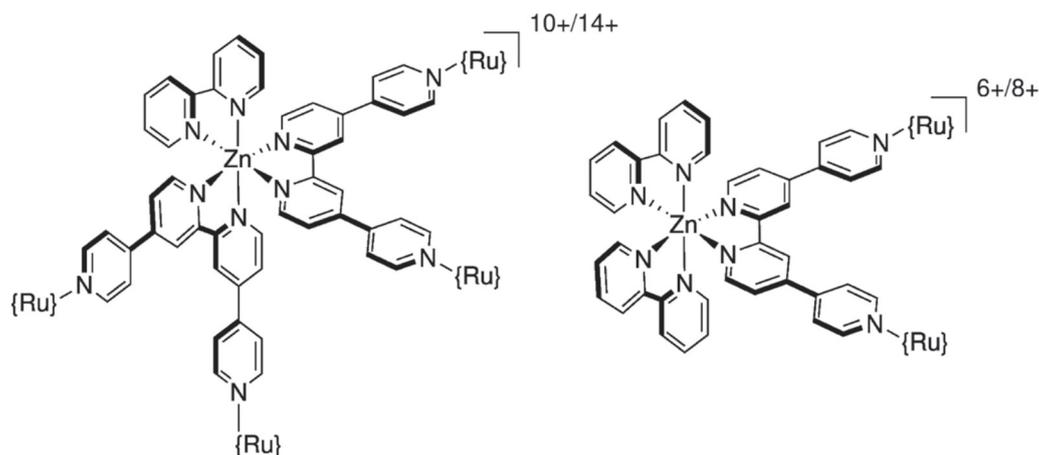


Figure 13: The corresponding Λ -shape (left) and one-dimensional (right) systems studied in Ref. 10. The first (second) resulting charge (top right) is the one of the fully reduced (oxidized) system.

5. Conclusions and perspectives

In my Ph.D. thesis, different NLO switches have been studied. Oxazines and BOXs are the basic building blocks, on which different structure-property relationships have been derived. With the latter, multi-state switches containing two or three different BOX units have been built and fully characterized. It has been demonstrated, owing to sequential switching, that the different states can be differentiated thanks to their NLO properties (β_{HRS} or their DR). Furthermore, while the one-dimensional architecture is widely featured in the literature, other possibilities of design have been considered: Λ -shape and octupolar structures, which might also lead to large β_{HRS} and interesting contrasts (Figure 3). Altogether, these provide five examples where quantum chemistry helps rationalizing the results, providing insights and design rules. It also demonstrates the close interplay between theory and experiment in a multidisciplinary framework.

The challenges that remain to be faced are multiple. One is the quest for *accuracy*, with more complete description of the first hyperpolarizability response, either by considering additional effects (such as the inclusion of vibrational contributions [26]) or by using more accurate

quantum chemistry methods. One of the most difficult areas is the inclusion of the *environment* effects in hyperpolarizability calculations since the implicit treatment is sometimes not enough to grasp specific effects such as hydrogen bonds. It is especially important if one wants to tackle complex environments, such as self-assembled monolayers [27], NLOphores embedded in cell membranes [28] or in a polymer matrix [29]. Another challenge is the *design* of new and improved NLO materials, such as biological [30] or solid-state [31] compounds and NLO switches, such as with octupolar architectures. This field would probably benefit from more data mining or machine learning insights [32].

6. Acknowledgements

The calculations were performed on the computers of the *Consortium des Équipements de Calcul Intensif*, including those of the Technological Platform of High-Performance Computing, for which I gratefully acknowledge the financial support of the FNRS-FRFC, of the Walloon Region, and of the University of Namur (Conventions No. 2.5020.11, GEQ U.G006.15, 1610468, and RW/GEQ2016).

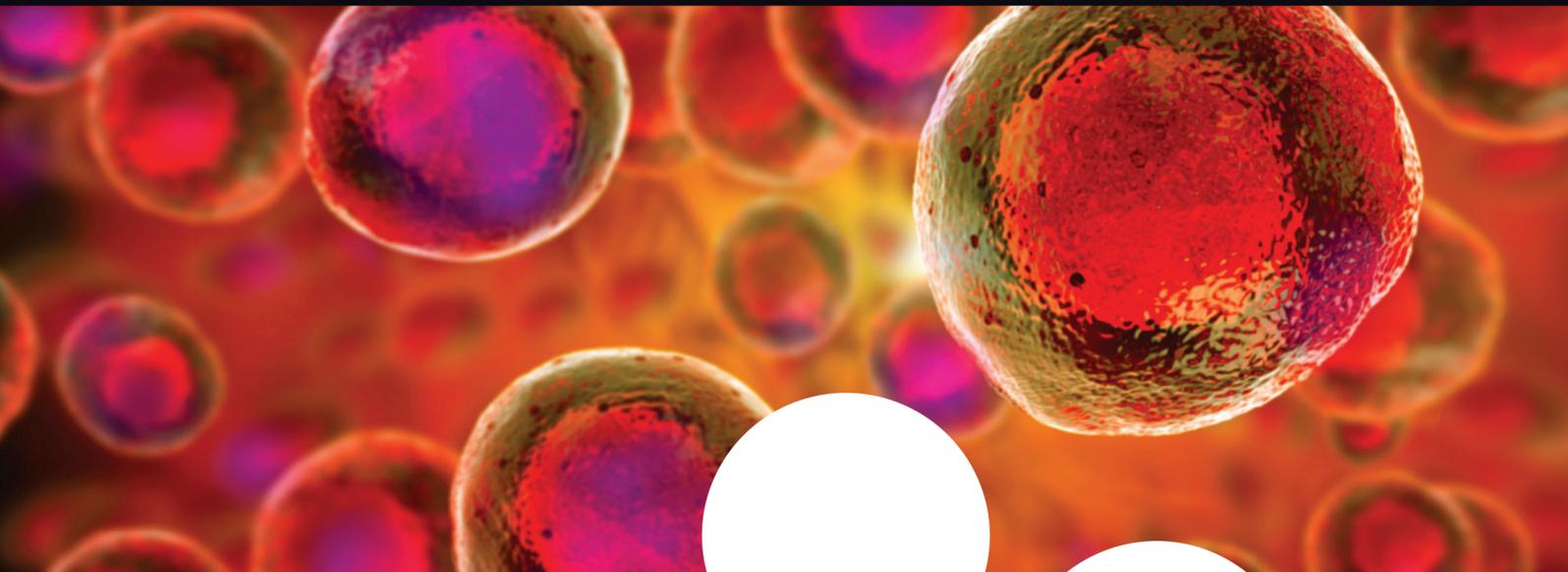
References

- [1] Feringa, B.L.; Browne, W. R. Eds. *Molecular switches*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011.
- [2] Szabadvary, F. *J. Chem. Educ.* **1964**, *41*, 285.
- [3] Franken, P. A.; Hill, A. E.; Peters, C. W.; Weinreich, G. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7*, 118.
- [4] Verbiest, T.; Clays, K.; Rodriguez, V. *Second-Order Nonlinear Optical Characterization Techniques: an Introduction*. Taylor&Francis, 2009.
- [5] Shelton, D. P.; Rice, J. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 3.
- [6] Orr, B.; Ward, J. *Mol. Phys.* **1971**, *20*, 513.
- [7] Oudar, J. L.; Chemla, D. S.; *J. Chem. Phys.* **1997**, *66*, 2664.
- [8] Lu, D.; Chen, G.; Goddard, W. A. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 4920.
- [9] Zyss, J. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 6583.
- [10] Beaujean, P.; Champagne, B. *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 1928.
- [11] Coe, B. J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2464
- [12] Raymo, F. M. *Adv. Mater.* **2022**, *14*, 401.
- [13] Champagne, B.; Plaquet, A.; Pozzo, J. L.; Rodriguez, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8101.
- [14] Lee, A. M.; Colwell, S. M. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 9704.
- [15] Frish, M.J.; *et al.* Gaussian 16 revision A03. 2016; Gaussian Inc. Wallinford CT.
- [16] Castet, F.; Bogdan, E.; Plaquet, A.; Ducasse, L.; Champagne, B.; Rodriguez, V. *Chem. Phys.* **2012**, *136*, 024506.
- [17] Clays, K.; Persoons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980.
- [18] Beaujean, P.; Bondu, F.; Plaquet, A.; Garcia-Amoros, J.; Cusido, J.; Raymo, F. M.; Castet, F.; Rodriguez, V.; Champagne, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5052.
- [19] Tomasulo, M.; Sortino, S.; White, A. J. P.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8180.
- [20] Castet, F.; Rodriguez, V.; Pozzo, J.-L.; Ducasse, L.; Plaquet, A.; Champagne, B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2656.
- [21] Bondu, F.; Hadji, R.; Szalóki, G.; Alévêque, O.; Sanguinet, L.; Pozzo, J.-L.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T.; Rodriguez, V. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 6758.
- [22] (a) Sanguinet, L.; Pozzo, J. L.; Rodriguez, V.; Adamietz, F.; Castet, F.; Ducasse, L.; Champagne, B. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 11139; (b) Sanguinet, L.; Pozzo, J. L.; Guillaume, M.; Champagne, B.; Castet, F.; Ducasse, L.; Maury, E.; Soulié, J.; Mançois, F.; Adamietz, F.; Rodriguez, V. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 10672; (c) Mançois, F.; Pozzo, J. L.; Pan, J.; Adamietz, F.; Rodriguez, V.; Ducasse, L.; Castet, F.; Plaquet, A.; Champagne, B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2560.
- [23] Beaujean, P.; Sanguinet, L.; Castet, F.; Rodriguez, V.; Champagne, B. *Molecules* **2022**, *22*, 2770.
- [24] Quertinmont, J.; Beaujean, P.; Stiennon, J.; Aidibi, Y.; Leriche, P.; Rodriguez, V.; Sanguinet, L.; Champagne, B.; *J. Phys. Chem. B* **2021**, *125*, 15, 3918.
- [25] Aidibi, Y.; Beaujean, P.; Quertinmont, J.; Stiennon, J.; Hodée, M.; Leriche, P.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Champagne, B.; Sanguinet, L. *Dyes Pigments* **2022**, *202*, 110270.
- [26] (a) Bishop, D. M.; Kirtman, B. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 2646; (b) Beaujean, P.; Champagne, B. *J. Chem. Phys.* **2019**, *151*, 064303.
- [27] Tonnelé, C.; Pielak, K.; Deviers, J.; Muccioli, L.; Champagne, B.; Castet, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 21590–21597.
- [28] Bouquiaux, C.; Castet, F.; Champagne, B. *J. Phys. Chem. B* **2023**, *127*, 2, 528.
- [29] Sullivan, P. A.; Dalton, L. R. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 10.
- [30] Beaujean, P.; Champagne, B.; Grimme, S.; de Wergifosse, B. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 9684
- [31] Quertinmont, J.; Maschio, L.; Datta, A.; Champagne, B. *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 24451.
- [32] Tuan-Anh, T.; Zalesny, R. *ACS Omega* **2020**, *5*, 5318.

WILEY-VCH

 Chemistry
Europe

European Chemical Societies Publishing



Chemistry Europe

- An association of 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Representing over 75,000 chemists
- Publishing 20 high-quality journals

www.chemistry-europe.org



Pour vous faire membre de la SRC et accéder gratuitement à la revue Chimie Nouvelle :

il vous suffit de verser au compte BNP Paribas Fortis : BE60 2100 4208 0470
la somme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Membres résidant en Belgique et au Luxembourg

Membres effectifs : **50 euros**

- participation gratuite ou à prix réduit à toutes les activités de la SRC
- abonnement gratuit à la revue "Chimie Nouvelle"
- accès gratuit à la bibliothèque de la SRC.

Membres associés : **25 euros**

- réservé, avec les mêmes avantages que les membres effectifs, aux jeunes diplômés du deuxième cycle pendant deux ans, aux professeurs de l'enseignement secondaire et aux retraités.

Membres Juniors : Gratuit

- réservé aux étudiants de dernière année du 2^e cycle universitaire (2^e master), des Ecoles d'Ingénieurs industriels et des graduats en Chimie et Biochimie avec les mêmes avantages que les membres effectifs.

Demandeurs d'emploi : **15 euros**

- mêmes avantages que les membres effectifs + insertion gratuite dans Chimie Nouvelle d'une annonce de demande d'emploi.

Membres résidant à l'étranger

Membres effectifs : **60 euros**

Membres associés : **35 euros**