

Université de Sherbrooke

**Dynamique ultrarapide de relaxation des molécules de phtalocyanines
de cuivre et de nickel tétrasulfonnées pour la thérapie photodynamique
du cancer à deux photons**

par

Michel Fournier

Département de médecine nucléaire et radiobiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de maître ès
sciences (M.Sc.) en radiobiologie.

décembre 2002

© Michel Fournier, 2002



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-80585-9

Canada

Université de Sherbrooke

Dynamique ultrarapide de relaxation des molécules de phtalocyanines de cuivre et de nickel tétrasulfonnées pour la thérapie photodynamique du cancer à deux photons

par
Michel Fournier

Département de médecine nucléaire et radiobiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en radiobiologie.

décembre 2002

Résumé

La thérapie photodynamique du cancer est pratiquée depuis plusieurs années maintenant. Son principe consiste en l'activation par la lumière d'un agent photosensible qui induira des réactions chimiques menant à la destruction des cellules cancéreuses. Les mécanismes d'action photodynamique ont recours à l'oxygène présent dans les cellules. En l'absence d'oxygène, elle n'a pas lieu. L'ultime but du présent projet est l'obtention d'un traitement photodynamique du cancer faisant appel à un mécanisme de photosensibilisation qui serait indépendant de l'oxygène. Un tel mécanisme pourrait être plus efficace en présence d'oxygène et pourrait aussi fonctionner dans un environnement anoxique, comme le cœur des tumeurs. La méthode proposée est l'excitation des molécules de photosensibilisateur vers un état triplet supérieur. Une molécule dans un tel état pourrait jouir d'une chimie plus riche dans son retour à l'état fondamental, chimie qui pourrait être indépendante de l'oxygène. Pour porter ces molécules dans un état triplet supérieur, sans pour autant devoir avoir recours à de la lumière du proche UV, l'activation doit être biphotonique, i.e. qu'elle doit avoir recours à l'absorption

séquentielle de deux photons. À cet effet, le présent travail propose de se concentrer sur la dynamique de relaxation de deux molécules de photosensibilisateur choisies, le CuPcS₄ et le NiPcS₄. Le but étant de déterminer, pour ces molécules, quels sont les paramètres optimaux d'une excitation biphotonique séquentielle.

Une étude complète d'une thérapie photodynamique à deux photons se divise en trois parties principales : 1. l'étude photophysique des molécules du photosensibilisateur; 2. l'étude du mécanisme de photoactivation biphotonique; 3. l'étude de l'effet de cette activation sur des cellules vivantes. Nous nous sommes donc proposé d'achever la première de ces étapes, soit l'étude de la photophysique des molécules de photosensibilisateur utilisées dans le but de déterminer la dynamique de leurs états excités. Les différents états quantiques des molécules en question ont été déterminés. Par spectroscopie par absorption transitoire résolue dans le temps à l'échelle femtoseconde, leur temps de vie, via l'évaluation des constantes de vitesse gérant les différentes transitions possibles entre eux, a pu être obtenu. Des valeurs relatives pour les coefficients d'extinction molaire ont aussi été obtenues. En utilisant ces résultats, nous fûmes capable de réaliser des simulations de la dynamique de relaxation des molécules. On obtint que le délai entre les deux excitations devait être environ 15 ps pour la molécule de NiPcS₄ et 425 ps pour celle de CuPcS₄. Des spectres d'absorption transitoire à délais fixes ont aussi été réalisés, montrant que l'absorption maximale des états triplets, dans la fenêtre thérapeutique, se situait aux environs de 750 nm.

mots clés : biphotonique, deux photons, ultrarapide, thérapie photodynamique, cancer, phtalocyanine, cuivre, nickel

Table des matières

Liste des illustrations.....	I
Liste des sigles, abréviations et symboles.....	II
§ 1 Introduction.....	2
§ 2 Matériel et méthodes	10
§ 2.1 Molécules étudiées	10
§ 2.1.1 Modèles théoriques.....	11
§ 2.2 Méthodes expérimentales.....	16
§ 2.2.1 Mesure d'absorption de l'état fondamental	16
§ 2.2.1.1 Schéma de l'appareil	16
§ 2.2.1.2 Principe de la mesure d'absorption de l'état fondamental	17
§ 2.2.2 Mesure d'absorption transitoire	17
§ 2.2.2.1 Montage expérimental	18
§ 2.2.2.2 Principe de la mesure d'absorption transitoire résolue dans le temps ..	20
§ 2.2.2.3 Artefacts inhérents à l'utilisation d'impulsions laser ultracourtes	22
§ 2.2.3 Mesure d'absorption transitoire : pompe UV.....	27
§ 2.2.3.1 Montage expérimental	27
§ 3 Résultats.....	29
§ 3.1 Absorption à temps fixe	29
§ 3.2 Absorption transitoire cinétique	32
§ 3.2.1 Courbes cinétiques.....	32
§ 3.2.2 Étude quantitative du processus de relaxation.....	35
§ 3.2.2.1 Opérations mathématiques préalables	35
§ 3.2.2.2 Résultats des lissages	37
§ 3.2.3 Courbes cinétiques avec pompe UV.....	42
§ 4 Discussion et conclusion	44
§ 4.1 Absorption à temps fixe	44
§ 4.2 Absorption transitoire cinétique	45
§ 4.2.1 Courbes cinétiques.....	45

§ 4.2.2 Courbes cinétiques avec pompe UV.....	49
§ 4.2.3 Simulation de la dynamique de populations des états quantiques.....	50
§ 4.3 Conclusion et perspectives	53
Remerciements	55
Références	56

Liste des illustrations

Figures :

fig. 1.1 : Actions photodynamiques de types I et II.....	4
fig. 1.2 : Transitions entre états singulet et triplet.....	5
fig. 1.3 : Mécanisme d'action photodynamique de type II.....	6
fig. 1.4 : Deux voies possibles de peuplement de l'état triplet supérieur.....	9
fig. 2.1 : Structure des métallophthalocyanines tétrasulfonées.....	10
fig. 2.2 : Voies de relaxation pour NiPcS ₄	13
fig. 2.3 : Voies de relaxation pour CuPcS ₄	14
fig. 2.4 : Schéma du montage optique du spectrophotomètre U-2000 d'Hitachi.....	16
fig. 2.5 : Montage d'absorption transitoire.....	18
fig. 2.6 : Illustration de la diffusion Raman stimulée.....	24
fig. 2.7 : Réseau de phase.....	25
fig. 2.8 : Montage d'absorption transitoire avec pompe UV.....	27
fig. 3.1 : Spectres d'absorption des états fondamental et transitoires.....	30
fig. 3.2 : Spectres d'absorption des formes monomérique et dimérique.....	31
fig. 3.3 : Cinétiques d'absorption transitoire : a) 500 nm, b) 650 nm, c) 750 nm.....	32-33
fig. 3.4 : Cinétiques des solvants seuls.....	34
fig. 3.5 : Superposition des courbes expérimentales et des lissages numériques.....	38-39
fig. 3.6 : Cinétiques d'absorption transitoire en pompage UV.....	43
fig. 4.1 : Diagramme d'évolution des populations des différents états quantiques.....	51
fig. 4.2 : Diagramme d'évolution des absorptions relatives.....	52

Tableaux :

tab. 3.1 : Constantes de vitesse du premier ordre.....	40
tab. 3.2 : Rapports des coefficients d'extinction molaire pour le modèle à 4 états.....	41
tab. 3.3 : Rapports des coefficients d'extinction molaire pour le modèle à 3 états.....	41

Liste des sigles, abréviations et symboles

h	constante de Plank (6.626×10^{-34} J•s)
TPD	thérapie photodynamique
$O_2(^1\Delta_g)$	oxygène singulet
O_2^-	anion superoxyde
S_i	$i^{i\text{ème}}$ état excité singulet ($i = 0$: état fondamental)
T_i	$i^{i\text{ème}}$ état excité triplet
TC	état de transfert de charge
μs	microseconde (10^{-6} seconde)
ns	nanoseconde (10^{-9} seconde)
fs	femtoseconde (10^{-15} seconde)
nm	nanomètre (10^{-9} mètre)
UV	ultraviolet
CuPc	phtalocyanine de cuivre
NiPc	phtalocyanine de nickel
CuPcS ₄	phtalocyanine de cuivre tétrasulfonnée
NiPcS ₄	phtalocyanine de nickel tétrasulfonnée
CucrPc	<i>crown ether substituted copper phthalocyanine</i>
NicrPc	<i>crown ether substituted nickel phthalocyanine</i>
Cu(Etio)	etioporphyrine de cuivre
Cu(TPP)	tétraphénylporphyrine de cuivre
k	constante de vitesse

τ	constante de temps (= 1/k)
PD	photodiode
CPM	colliding pulse mode locking
Hz	hertz (s^{-1})
DO	densité optique
λ	longueur d'onde
W	watt (1 w = 1 J/s)
η_i	$i^{\text{ème}}$ état vibrationnel
KDP	potassium dihydrogène phosphate
$ v\rangle$	état quantique
ε	coefficient d'extinction molaire
CI	conversion interne
CIS	croisement intersystème
fl	fluorescence
HpD	dérivé d'hématoporphyrine

§ 1 Introduction

La photothérapie est l'utilisation de la lumière visible à des fins curatives. La technique remonte aussi loin que l'ancien Égypte, où elle portait le nom d'héliothérapie (Daniell et Hill, 1991). On croyait alors aux vertus bénéfiques du Soleil, étant donné l'aspect Divin de ce dernier. Il fallut cependant attendre au XX^e siècle avant de voir renaître cette forme de thérapie sous un aspect plus scientifique. Principalement, la découverte de la rétention sélective des HpD dans les tissus cancéreux, jointe à leur effet toxique lorsque activés par la lumière, ont permis le développement de la thérapie photodynamique actuelle.

Niels Finsen, le premier, utilisa, dans les années 1890, la photothérapie en ayant recours à une lampe à arc au carbone pour traiter le *lupus vulgaris* (Finsen 1901). Ses travaux lui valurent d'ailleurs le prix Nobel de 1903 (Daniell et Hill, 1991). Il s'agit là d'un traitement par exposition directe et unique à la lumière extérieure. Mais une autre méthode, indirecte, existe. Elle consiste en l'utilisation d'un produit photosensible (photosensibilisateur). Dès l'an 1400 av. J.-C., les Indiens avaient recours aux psoralènes pour la soigner le *vitiligo*. C'est en 1834 que Kalbrunner isola pour la première fois le produit chimique alors connu comme le bergapten (5-méthoxypsoralène) à partir de l'huile de bergamot. Il n'eut toutefois pas l'idée d'utiliser cette lotion de la même façon que les civilisations antérieures. Ce n'est qu'en 1974 que l'on découvrit que les psoralens, sous l'effet de la lumière ultraviolette, pouvaient être utilisées dans le traitement du psoriasis, des carences en vitamine D et du *neonatal hyperbilirubinemia*. Depuis, les

recherches, notamment en chimie, ont permis de découvrir et de développer de nouveaux photosensibilisateurs, de plus en plus efficaces dans les traitements.

En ce moment, un des domaines de recherche les plus actifs dans ce champ d'intérêt est la thérapie photodynamique (TPD) du cancer, qui origine du terme *photodynamische Wirkung* (effet photodynamique) utilisé par des physiologistes allemands pour décrire les dommages causés aux tissus sains par la combinaison d'un photosensibilisateur, de la lumière et de l'oxygène.

Le principe de la TPD est bien simple : a) trouver un photosensibilisateur qui présentera une rétention sélective dans les cellules cancéreuses; b) injecter une solution contenant les molécules de ce photosensibilisateur; c) après une attente suffisante pour que le produit se concentre de façon majoritaire dans les cellules cancéreuses (généralement, de 24 à 48 heures), irradier la tumeur avec de la lumière. À partir de ce moment, il y aura deux types d'action photodynamique (voir fig. 1.1).

Dans le mécanisme de type I, le photosensibilisateur excité réagit avec le substrat ou le solvant. Il y aura alors génération d'ions radicalaires ou de radicaux libres par transfert d'électrons. Ces produits réagiront ensuite avec l'oxygène présent dans la cellule pour donner des produits oxygénés. Dans le mécanisme de type II, le photosensibilisateur excité réagit directement avec l'oxygène ($O_2(^3\Sigma_g)$) pour donner de l'oxygène singulet ($O_2(^1\Delta_g)$). Il peut aussi s'oxyder, permettant la formation de l'anion superoxyde (O_2^-).

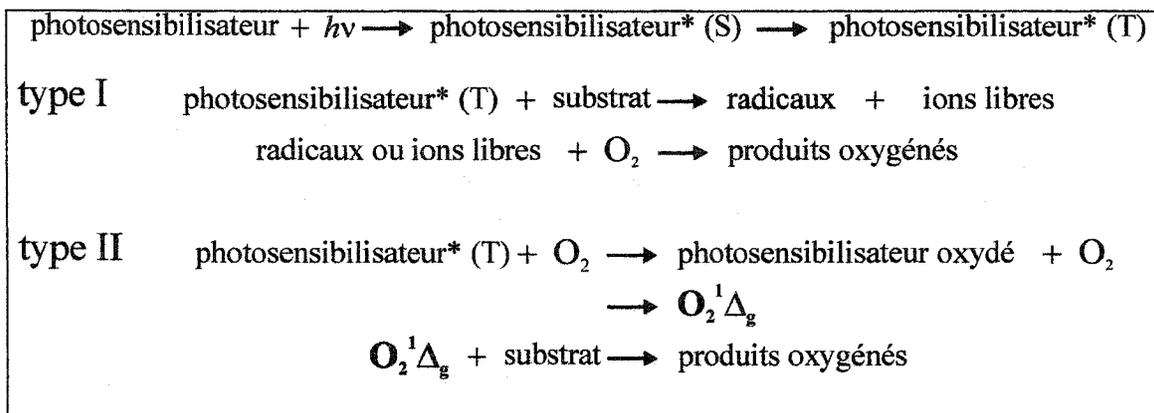


Fig. 1.1 Actions photodynamiques de types I et II

Il est accepté dans la littérature que l'oxygène singulet est le principal responsable de l'effet photodynamique (Dougherty, 1987; Moan *et al*, 1979; Weishaupt *et al*, 1976; Spikes, 1975).

Une description plus physique du phénomène d'excitation peut être donnée. Une molécule du photosensibilisateur absorbe d'abord un photon (quanta d'énergie du champ électromagnétique). Suite à cette absorption, la molécule change de configuration électronique, passant d'un état "fondamental" à un "état excité". Généralement, la molécule ainsi excitée conserve son spin électronique total, ce qui ne lui confère qu'un temps de vie très court ($\sim 10^{-12}$ sec.). Cependant, dans certains cas, la molécule dans l'état excité peut modifier son état de spin électronique pour être portée dans un état, toujours excité, mais possédant un temps de vie beaucoup plus long (pouvant aller jusqu'à la microseconde) (voir fig. 1.2).

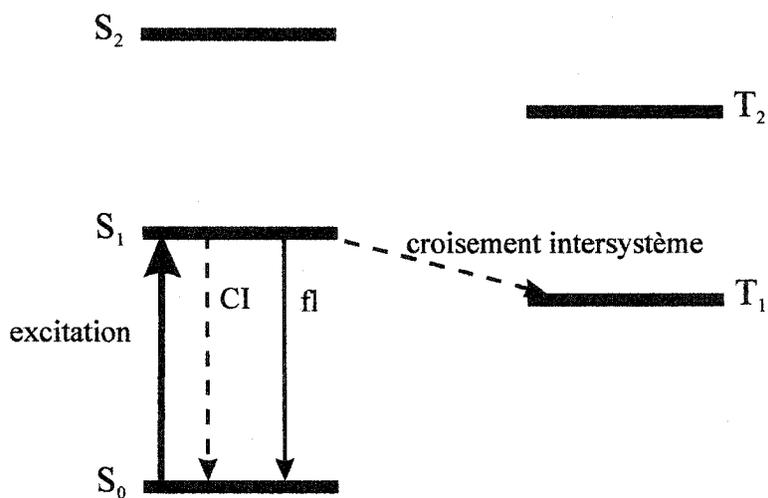


Fig. 1.2 Transitions entre états singulet et triplet

On dit alors qu'il y a croisement intersystème (CIS), i.e. que la molécule passe par exemple d'un état excité singulet à un état excité triplet. Pour que cela soit possible, un de ces électrons doit passer d'un état de spin up vers un état de spin down, ou l'inverse. Cette transition nécessite une interaction magnétique qui proviendra de l'environnement, i.e. de la molécule elle-même ou des molécules voisines. Le temps mis par la molécule pour revenir à l'état fondamental singulet (dans l'illustration) s'en verra prolongé, puisqu'une interaction magnétique sera à nouveau nécessaire. Une molécule dans un état excité est très réactive. Comme elle mettra un certain temps à relaxer à l'état fondamental par un nouveau croisement intersystème, une réaction impliquant d'autres molécules de son environnement devient plus probable, puisque dans une telle situation, seule la diffusion de la molécule s'impose comme limite. C'est en leur cédant son énergie d'excitation qu'elle enclenchera l'effet photodynamique. Le mécanisme de type II est illustré à la figure 1.3.

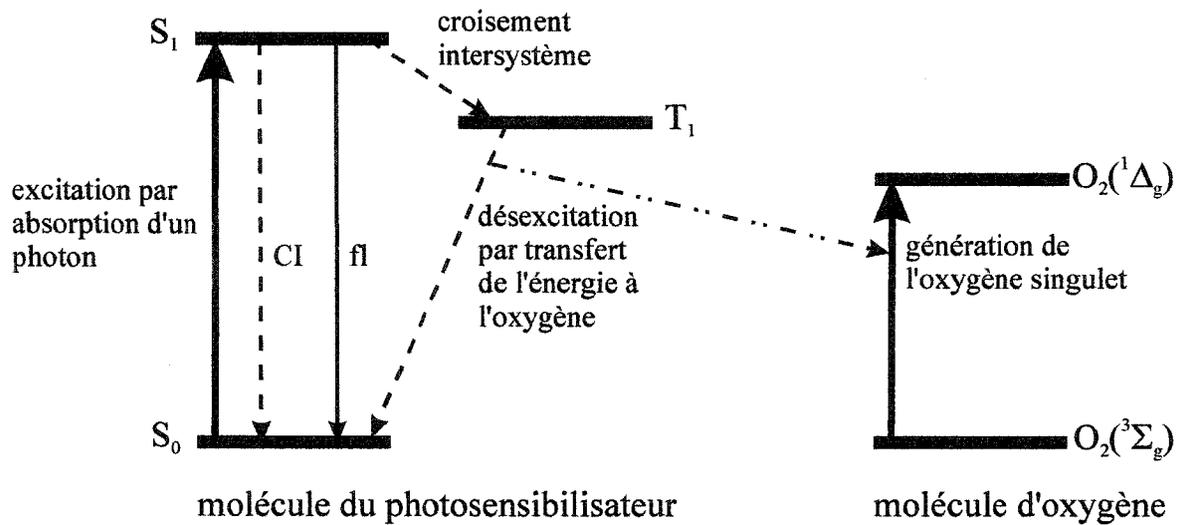


Fig. 1.3 Mécanisme d'action photodynamique de type II

Dans son état fondamental, l'oxygène est un triplet. Lorsqu'il est excité, il y a une très forte probabilité de croisement intersystème et on le retrouve dans un état singlet. Cet état aura un temps de vie suffisamment long pour en faire une espèce très réactive. La molécule excitée réagira avec les différentes espèces présentes dans la cellule, menant à sa destruction.

À ce jour, on retrouve trois grandes familles de photosensibilisateurs incluant les porphyrines, les phtalocyanines et les naphthalocyanines. Les porphyrines, telle que les HpD, possèdent la caractéristique de se localiser dans les cellules cancéreuses, en plus d'être peu toxiques (Dougherty, 1987; Firey et Rodgers, 1987; Lipson *et al*, 1961). La plus forte absorption de la molécule se trouve dans la région ultraviolette (UV), possédant un maximum à environ 400 nm (Kessel, 1984). Il est connu que les photons UV sont très dommageables pour la peau. De plus, malgré une bonne rétention sélective au niveau des tumeurs, des études démontrent que des tissus sains, en particulier au niveau de l'œil

(Gomer *et al.*, 1983) et de la peau (Gomer et Dougherty, 1979), tendent à retenir les porphyrines.

Les phtalocyanines et les naphtalocyanines font parti du groupe de photosensibilisateurs de seconde génération. Les phtalocyanines présentent une absorption présentant un maximum aux alentours de 670 nm, près de la fenêtre thérapeutique (de 700 à 1050 nm, environ). Dans ce régime énergétique, la lumière pénètre d'autant plus loin que sa longueur d'onde est grande. D'ailleurs, une étude menée par Ben-Hur et Rosenthal (Ben-Hur et Rosenthal, 1986) démontre que la lumière utilisée pour l'excitation des phtalocyanines (670 nm) procure une longueur de pénétration de 20% plus grande dans la peau et de 50% plus grande dans le cerveau que celle utilisée pour exciter le HpD (630 nm).

Les naphtalocyanines présentent deux bandes principales d'absorption. L'une se situe dans la région ultraviolette du spectre électromagnétique, i.e. entre 300 et 400 nm (bande de Soret) et l'autre, dans le région visible/proche infrarouge du spectre, entre 700 et 800 nm (bande Q). Le pic d'absorption principal se situant à 780 nm, les naphtalocyanines permettent une photothérapie à une profondeur deux fois plus importante que ne le permettent les porphyrines.

Peu importe le photosensibilisateur choisi, la TPD du cancer telle que pratiquée aujourd'hui concède une limite fondamentale : elle nécessite la présence d'oxygène. Or, notamment, le cœur d'une tumeur est un environnement anoxique, en lequel il est presque

impossible de pratiquer la TPD. Aujourd'hui, nous savons qu'à partir d'un état excité triplet supérieur de la molécule de photosensibilisateur, un effet photodynamique peut être enclenché sans l'apport d'oxygène par la génération de produits phototoxiques différents (Smith *et al*, 1994; Stiel *et al*, 1994). Avant d'en étudier le mécanisme exacte, on se propose d'étudier la photophysique de base de molécules de la famille des phtalocyanines.

Pour porter la molécule dans un état triplet supérieur en n'utilisant qu'un seul photon, nous aurions besoin de lumière UV, bien en dehors de la fenêtre thérapeutique. La méthode proposée est plutôt l'activation biphotonique séquentielle, i.e. l'excitation des molécules de photosensibilisateur à l'aide deux photons non simultanés. Il existe deux voies de peuplement de l'état triplet supérieur, à partir duquel la nouvelle action photodynamique devrait s'enclencher (voir fig. 1.4). Notre travail représente la première étape du projet d'élaboration d'une thérapie photodynamique du cancer à deux photons, soit l'étude de la dynamique ultrarapide de relaxation des molécules de photosensibilisateur. Des études du même genre ont déjà été menées sur d'autres molécules (Home et Zhang, 1998; Pellicoli *et al*, 2001; Zhong *et al*, 1996; Home et Zhang, 1997; Rückmann *et al*, 1997). Cette connaissance nous permettra de déterminer les paramètres optimaux de l'excitation biphotonique. Les molécules de CuPcS₄ et NiPcS₄ ont été choisies, surtout pour leur faible rendement en oxygène singulet, dû essentiellement à leur court temps de vie triplet (Rosenthal *et al*, 1986). De cette manière, il nous sera possible de mener une étude complète à temps court et, lors de

l'éventuelle étude du mécanisme lui-même, les mécanismes de types I et II n'interviendront pas sur le résultat final.

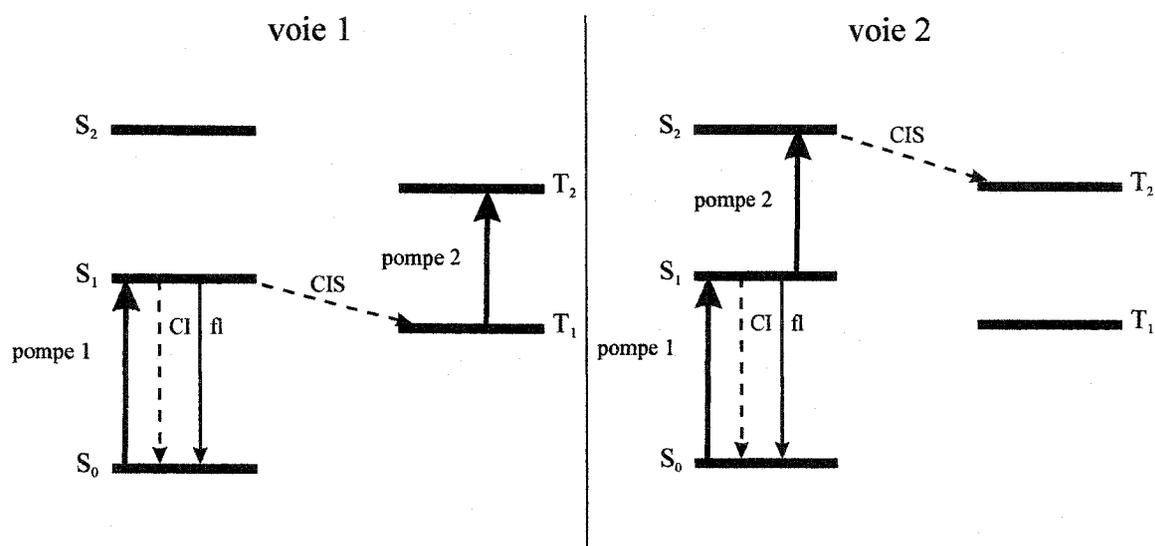


Fig. 1.4 Deux voies possibles de peuplement de l'état triplet supérieur

Pour réaliser une étude à la fois qualitative et quantitative de la dynamique de relaxation, pour la molécule de NiPcS₄, un modèle simple incluant des états excités singulet et triplet a été utilisé. Pour la molécule de CuPcS₄, nous avons dû avoir recours à un modèle plus complexe développé par Gouterman *et al* (Ake et Gouterman, 1969; Schaffer *et al*, 1973; Gouterman *et al*, 1970). Ces modèles seront jumelés à des données provenant de mesures d'absorption des molécules dans leur état fondamental ainsi que d'absorption transitoire résolue dans le temps à l'échelle femtoseconde, menées sur une durée d'un peu plus d'une nanoseconde.

§ 2 Matériel et méthodes

§ 2.1 Molécules étudiées

Les molécules étudiées ont été synthétisées par l'équipe du professeur Johan E. van Lier et sont montrées à la figure 2.1.

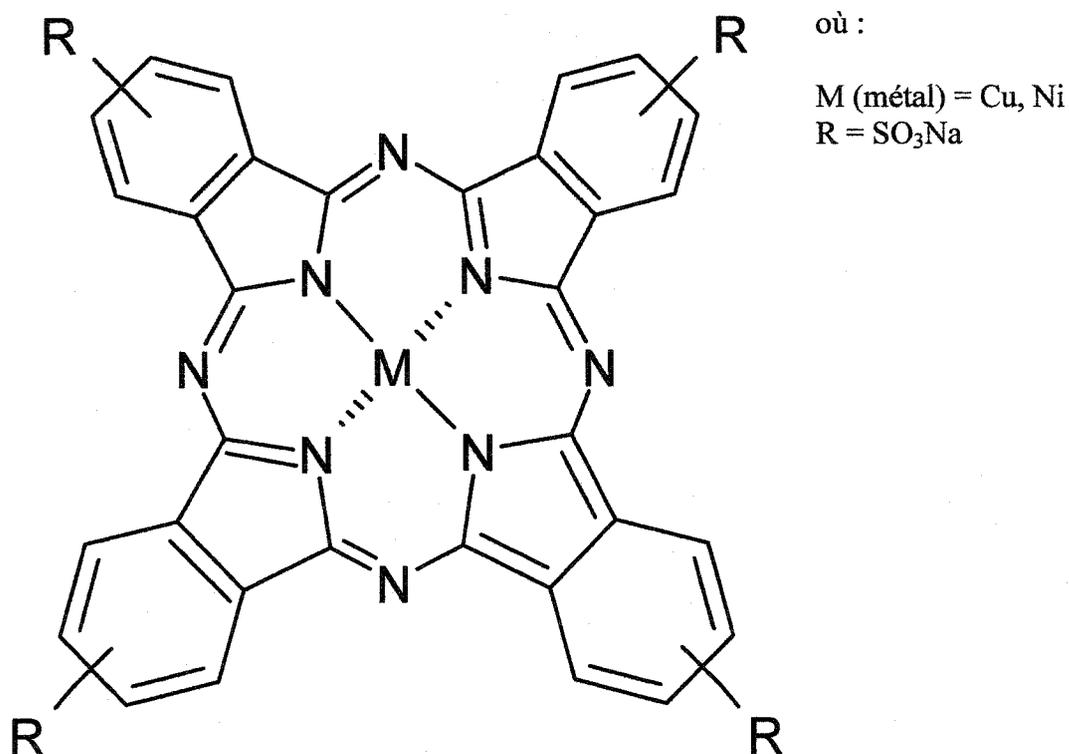


Fig. 2.1 Structure des métallophthalocyanines tétrasulfonées

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, ces molécules se montrent d'un intérêt certain pour l'étude de l'action photodynamique par activation biphotonique puisqu'elles

présentent un rendement faible ou nul en oxygène singulet, les rendant presque inactives en thérapie photodynamique conventionnelle. De plus, ces produits n'émettent pas de fluorescence, conséquence de leur bon rendement triplet, mesuré dans le cas de la CuPcS₄ (0.7) (McVie *et al*, 1978). Pour chacun des composés, une mesure de fluorescence a été prise au spectrofluorimètre (Hitachi, modèle F-2000), confirmant l'absence de cette dernière.

Nous utiliserons des solutions aqueuses de phtalocyanines. Il est connu que les phtalocyanines tétrasulfonnées, lorsque diluées dans l'eau, ont une tendance à l'auto-agrégation, résultant principalement en la formation de dimères. Ces complexes présentent très souvent des propriétés différentes des espèces qui les forment. Pour les études cinétiques, les concentrations utilisées devront être relativement élevées ($\sim 10^{-4}$ M). Il est raisonnable d'estimer qu'à de telles concentrations, une bonne proportion de dimères sera présente. Pour élargir notre étude, nous ajouterons à l'eau une micelle, l'ammonyx, dans une proportion de 5% du volume total. Comme le montreront les spectres d'absorption, l'ajout de l'ammonyx augmente bien la proportion de monomères dans la solution. Il sera donc possible de comparer le comportement cinétique de ces deux espèces.

§ 2.1.1 Modèles théoriques

Le but premier de notre travail est l'étude photophysique de base des molécules du photosensibilisateur. Le but de cette dernière est de déterminer leur dynamique de

relaxation ultrarapide. Cependant, pour pouvoir éventuellement quantifier cette dynamique, les calculs doivent reposer sur un modèle théorique complet et rigoureux.

NiPcS₄

La molécule de NiPcS₄ se présente dans un état relativement simple, toutes les orbitales électroniques étant remplies. On peut consulter l'article de Schaffer (Schaffer *et al*, 1973) pour une analyse plus détaillée. Elle ne présente donc aucune levée de dégénérescence particulière et peut très bien être représentée par un modèle à trois niveaux, soit l'état fondamental singulet S₀, le premier état excité singulet S₁ et l'état excité triplet T₁ (voir fig. 2.2).

On y retrouve donc trois transitions principales dans le processus de relaxation, caractérisées par les constantes de vitesses qui leur sont propres (k , k_2 et k_3). Il est à noter que la constante de vitesse k est l'inverse de la constante de temps τ , soit $k = 1/\tau$. Nous savons que k_1 représente presque essentiellement la conversion interne de S₁ vers S₀, la molécule n'émettant pratiquement aucune fluorescence. La dynamique de relaxation (suite à l'excitation) du modèle précédent est représentée par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}\frac{\partial[S_0]}{\partial t} &= k_1[S_1] + k_3[T_1] \\ \frac{\partial[S_1]}{\partial t} &= -(k_1 + k_2)[S_1] \\ \frac{\partial[T_1]}{\partial t} &= k_2[S_1] - k_3[T_1]\end{aligned}\tag{1}$$

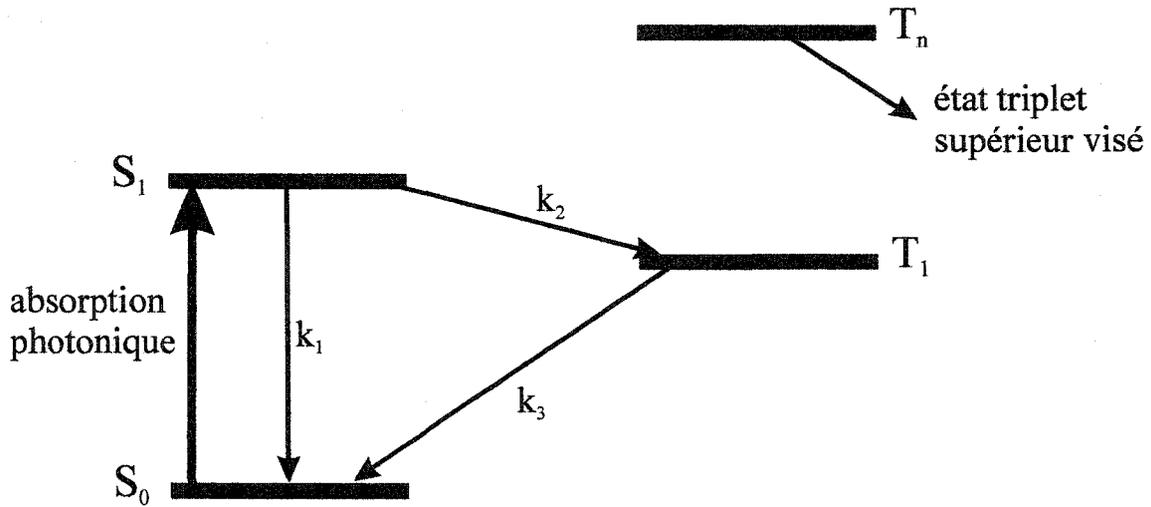


Fig. 2.2 Voies de relaxation pour NiPcS₄ : k_1 : fluorescence et conversion interne; k_2 et k_3 : croisement intersystème

La solution à ce système d'équations représente le comportement cinétique de chacun des états quantiques en fonction des constantes de vitesse et de la concentration des autres états à chaque instant. Elle va comme suit :

$$[S_0] = [S_1]_{(0)} \left\{ \frac{k_1}{(-k_1 - k_2)} (e^{-(k_1+k_2)t} - 1) + \frac{k_2 k_3}{(-k_1 - k_2 + k_3)} \left[\frac{e^{-(k_1+k_2)t} - 1}{(-k_1 - k_2)} + \frac{1 - e^{-k_3 t}}{-k_3} \right] \right\}$$

$$[S_1] = [S_1]_{(0)} e^{-(k_1+k_2)t} \quad (2)$$

$$[T_1] = \frac{k_2}{(-k_1 - k_2 + k_3)} [S_1]_{(0)} [e^{-(k_1+k_2)t} - e^{-k_3 t}]$$

CuPcS₄

La molécule de CuPcS₄ présente quant à elle une particularité intéressante. Dans son état fondamental, elle possède un électron non apparié dans une orbitale *d*. Chaque état quantique est alors doublé. Les états singulet normaux deviendront des états doublets,

tandis que l'état triplet normal deviendra un état doublet et un état quadruplet. On peut consulter l'article de Ake (Ake et Gouterman, 1969) pour le détail des calculs de composition de moments cinétiques menant à ce résultat.

Un modèle adéquat pour la molécule de CuPcS₄ devra donc comporter quatre niveaux, soit l'état fondamental doublet ²S₀, le premier état excité doublet ²S₁, un état appelé tripdoublet ²T₁ et un autre appelé quadruplet ⁴T₁ (voir fig. 2.3).

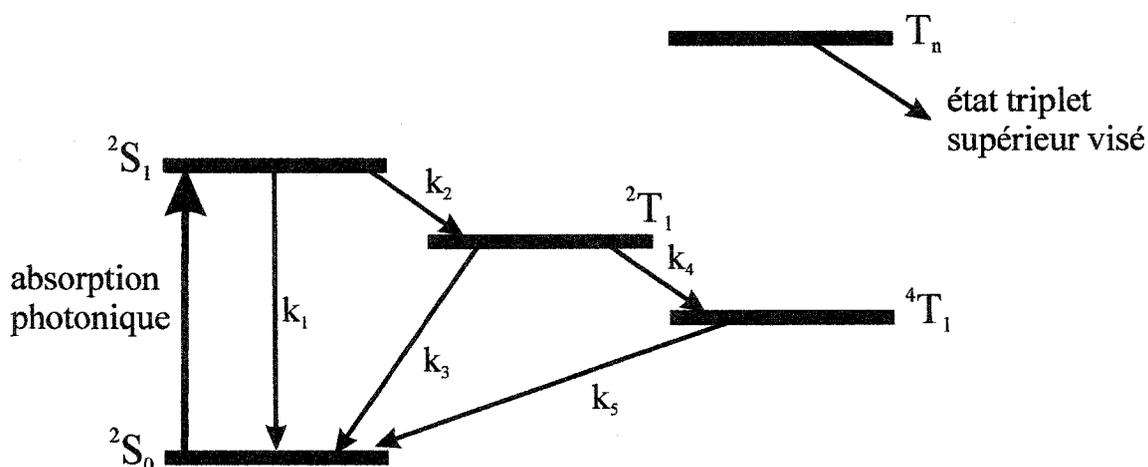


Fig. 2.3 Voies de relaxation pour CuPcS₄ : k_1 : fluorescence et conversion interne; k_2 et k_3 : conversion interne; k_4 et k_5 : croisement intersystème

Il y a donc cette fois cinq transitions possibles dans le processus de relaxation, encore une fois caractérisées par différentes constantes de vitesse (k_1 , k_2 , k_3 , k_4 et k_5). Comme pour la molécule de NiPcS₄, k_1 ne représente pratiquement que la conversion interne de ²S₁ vers ²S₀. Contrairement à ce qu'on aurait tendance à croire, k_2 ne représente pas un croisement intersystème. En effet, la transition à laquelle il est associé se faisant d'un doublet (²S₁) vers un autre (²T₁), aucune règle de transition ne peut l'empêcher. La constante k_4

représente quant à elle un croisement intersystème, 2T_1 étant un doublet alors que 4T_1 est un quadruplet.

Le système d'équations différentielles représentant la dynamique du modèle pour le CuPcS_4 est cette fois le suivant :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial [{}^2S_0]}{\partial t} &= k_1 [{}^2Q] + k_3 [{}^2T_1] + k_5 [{}^4T_1] \\
 \frac{\partial [{}^2S_1]}{\partial t} &= -(k_1 + k_2) [{}^2Q] \\
 \frac{\partial [{}^2T_1]}{\partial t} &= k_2 [{}^2Q] - (k_3 + k_4) [{}^2T_1] \\
 \frac{\partial [{}^4T_1]}{\partial t} &= k_4 [{}^2T_1] - k_5 [{}^4T_1]
 \end{aligned} \tag{3}$$

La solution :

$$\begin{aligned}
 [{}^2S_0] &= [{}^2S_1]_0 \left\{ \frac{k_1}{A} (e^{At} - 1) + C \left[k_3 \left(\frac{e^{At} - 1}{A} + \frac{1 - e^{Bt}}{B} \right) + k_4 k_5 \left(\frac{1}{D} \left[\frac{e^{At} - 1}{A} + \frac{1 - e^{-k_5 t}}{-k_5} \right] + \frac{1}{E} \left[\frac{e^{-k_5 t} - 1}{-k_5} + \frac{1 - e^{Bt}}{B} \right] \right) \right] \right\} \\
 [{}^2S_1] &= [{}^2S_1]_0 e^{At} \\
 [{}^2T_1] &= [{}^2S_1]_0 C [e^{At} - e^{Bt}] \\
 [{}^4T_1] &= [{}^2S_1]_0 k_4 C \left[\frac{e^{At} - e^{-k_5 t}}{D} + \frac{e^{-k_5 t} - e^{Bt}}{E} \right]
 \end{aligned} \tag{4}$$

- où :
- $[^2S_1]_0$ est la concentration des molécules dans l'état 2S_1 au temps zéro
 - $A = (-k_1 - k_2)$
 - $B = (-k_3 - k_4)$
 - $C = k_2 / (-k_1 - k_2 + k_3 + k_4)$
 - $D = (-k_1 - k_2 + k_5)$
 - $E = (-k_3 - k_4 + k_5)$

§ 2.2 Méthodes expérimentales

§ 2.2.1 Mesure d'absorption de l'état fondamental

Les spectres d'absorption de ces composés ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre à double faisceau (Hitachi, modèle U-2000).

§ 2.2.1.1 Schéma de l'appareil

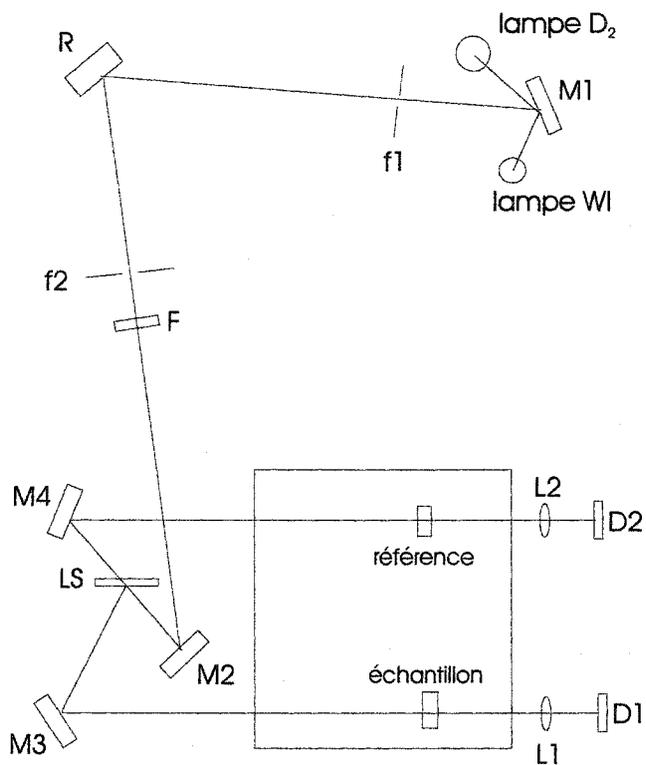


Fig. 2.4 Schéma du montage optique du spectrophotomètre U-2000 d'Hitachi

Dans la figure 2.4, les abréviations ont les significations suivantes :

F : filtre	lampe WI : lampe au Tungsten-Iode (visible)
M2 : miroir toroïdal	lampe D₂ : lampe au deutérium (UV)
LS : lame séparatrice	f1, f2 : fentes d'entrée et de sortie
M3, M4 : miroirs plans	M1 : miroir
L1, L2 : lentilles	R : réseau de diffraction toroïdal
D1, D2 : détecteurs	

§ 2.2.1.2 Principe de la mesure d'absorption de l'état fondamental

Le faisceau de lumière émis par la lampe est d'abord dirigé sur un réseau puis séparé en deux par une lame séparatrice. Les deux faisceaux traverseront ensuite les deux échantillons, l'un contenant la solution et l'autre, le solvant seul. Deux spectres seront ainsi pris. La soustraction du spectre du faisceau ayant traversé la solution par celui du faisceau ayant sondé le solvant seul normalisée par le spectre d'émission de la lampe donnera le spectre d'absorption de la molécule étudiée en solution.

§ 2.2.2 Mesure d'absorption transitoire

La mesure d'absorption transitoire permet de sonder le comportement cinétique d'espèces suite à leur excitation, i.e. l'évolution temporelle du spectre d'absorption des états excités. Elle lève le voile sur les différentes transitions que subit l'espèce en question sous sa forme excitée, dans le processus de relaxation vers l'état fondamental.

§ 2.2.2.1 Montage expérimental

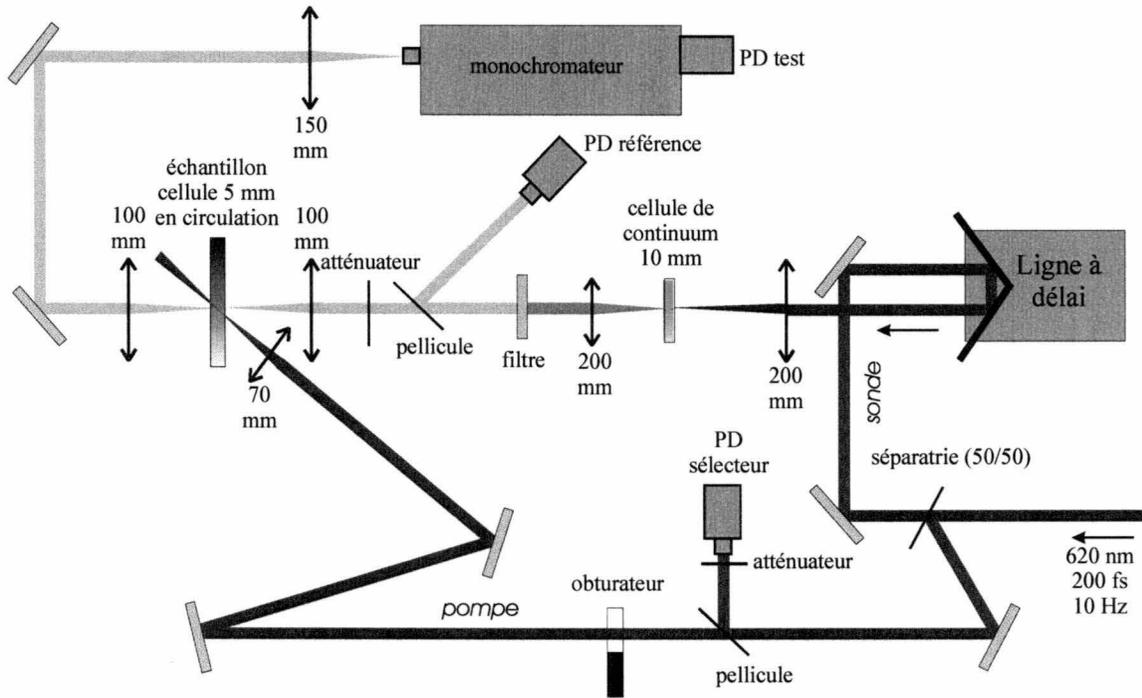


Fig. 2.5 Montage d'absorption transitoire

Le faisceau laser incident à 620 nm est obtenu d'une cavité CPM (*colliding pulse mode-locked*) reposant sur un laser à colorant (la rhodamine 590) alimenté par un laser à argon (Coherent, Innova 90). La sortie du CPM est dirigée dans quatre étages d'amplification contenant de la sulforhodamine et du kitton-rouge, le tout pompé à une fréquence de 10 Hz par un laser Nd:YAG doublé en fréquence de la compagnie Lumonics. Suite à une compression finale à l'aide de réseaux optiques, l'impulsion laser aura typiquement une durée de 150 fs et aura une énergie de 0.5 mJ environ, qui donne une puissance de crête d'environ 3 GW. Une publication de Marengo (Marengo *et al*, 1999) peut être consultée pour une description plus complète d'un tel système. Le faisceau incident est ensuite séparé en deux par une lame séparatrice. Le premier faisceau, appelé la pompe, possède un parcours fixe et est focalisé dans la solution étudiée. Le second, la sonde, présente un

parcours dynamique. On peut faire varier la longueur du trajet parcouru par la sonde grâce à un rétro-rélecteur laser mobile. Ce miroir offre une précision mécanique de déplacement de $0.1 \mu\text{m}$, qui représente une précision de $1/3$ femtoseconde dans le délai pompe-sonde. Ce faisceau sonde est ensuite focalisé dans une cellule contenant de l'éthanol, servant à générer un continuum en fréquences (de 400 à 900 nm, environ) avec lequel on pourra ensuite sonder la solution à différentes longueurs d'ondes. Pour en faire la sélection, le faisceau est dirigé dans un filtre (Andover Corp) puis atténué par des densités optiques neutres. On focalise finalement la sonde dans la cellule contenant l'échantillon, en optimisant le recouvrement spatial avec le faisceau de pompe. L'augmentation du délai entre la pompe et la sonde par déplacement du rétro-rélecteur donne l'information sur la dynamique de relaxation des molécules portées dans un état excité par les photons de la pompe.

Le signal de sonde transmis est dirigé à l'entrée d'un spectromètre 0.32 m (Instruments SA modèle HR320) pour en faire l'analyse spectrale. Le signal à la sortie du spectromètre est ensuite dirigé sur une photodiode de silicium (EG & G, DT 10). Une faible portion ($\sim 4\%$) du signal de sonde est dirigé sur une autre photodiode (signal de référence). Le rapport entre le signal à la diode du spectromètre et ce signal de référence nous permet de nous affranchir des fluctuations d'intensité de la source laser à court terme. L'effet néfaste de la diminution de l'intensité laser à plus long terme est contournée par l'utilisation d'un pendule, qui permet de bloquer l'impulsion pompe une fois sur deux. La comparaison entre l'effet sur l'impulsion sonde de la solution étudiée avec ou sans excitation préalable par l'impulsion pompe se fait donc coup par coup. Cela

permet d'éviter les problèmes causés par la baisse de puissance à long terme du laser qui seraient présents pour une comparaison faite entre une série complète de mesures sans pompe et une autre avec pompe, prises à des temps différents. Le résultat final de cette mesure est la densité optique transitoire de la solution, calculée comme suit : $DO = \log_{10} [(P_0/R_0)/(P/R)]$, où les valeurs de P représentent l'intensité de sonde transmise et R les lectures du signal de référence. L'indice zéro (0) dénote les valeurs prises à un moment où le pendule bloque le faisceau de pompe.

§ 2.2.2.2 Principe de la mesure d'absorption transitoire résolue dans le temps

L'impulsion pompe excite d'abord les molécules en solution. Ces dernières se retrouvent alors dans un état excité et entreprennent dès lors un processus de relaxation. Avec un délai contrôlé, l'impulsion sonde permet ensuite de mesurer l'absorption des molécules excitées. Ces dernières absorbent la lumière avec une probabilité différente des molécules dans l'état fondamental. En comparant l'absorption des molécules excitées (lorsque le pendule ne bloque pas le faisceau de pompe) à celle des molécules dans l'état fondamental (lorsque le pendule bloque le faisceau de pompe), nous obtiendrons, en fonction du délai entre la pompe et la sonde (i.e. en fonction du temps), une différence de densité optique (ΔDO).

Le profil cinétique de ΔDO nous informe directement sur celui de la population des différents états quantiques (excités aussi bien que fondamental) dans le temps. Une généralisation de la loi de Beer-Lambert nous permet en effet d'obtenir :

$$\Delta DO_{\lambda}^{|\nu\rangle} = l \varepsilon_{\lambda}^{|\nu\rangle} [\nu] \quad (5)$$

- où :
- l : parcours optique effectif (correspondant à la longueur de la superposition des faisceaux pompe et sonde)
 - $|\nu\rangle$: état quantique de la molécule (ex. S_1, T_1, \dots)
 - λ : longueur d'onde
 - $\varepsilon_{\lambda}^{|\nu\rangle}$: coefficient d'extinction molaire à une longueur d'onde λ et pour un état $|\nu\rangle$
 - les crochets ($[\]$) indiquent la concentration

En toute rigueur, nous devons mentionner que le coefficient d'extinction molaire (ε) représente la probabilité qu'a une molécule, dans un état quantique $|\nu\rangle$ donné, d'absorber un photon à une longueur d'onde (λ) donnée. C'est donc dire que chaque état quantique possède sa propre DO , de façon macroscopique.

Il est cependant expérimentalement impossible, à une longueur d'onde donnée, d'isoler le comportement cinétique d'un état quantique seul. La ΔDO mesurée est en réalité la superposition de tous les états quantiques qui absorbent à la longueur d'onde en question.

Dans cette optique, une modification de la loi de Beer-Lambert nous donne :

$$\Delta DO_{\lambda}^{|\nu\rangle} = l \sum_{\nu} \varepsilon_{\lambda}^{|\nu\rangle} [\nu] \quad (6)$$

En utilisant les solutions des systèmes d'équations différentielles (éq. (2) et (4)) et en les combinants à la manière de l'éq. (6)), il nous sera possible, par lissages numériques, de suivre la dynamique de relaxation des molécules, notamment par le calcul des différentes constantes de vitesse. À l'aide de ces résultats, il nous sera possible de déterminer

l'évolution temporelle de la population de chaque état quantique, dans le processus de relaxation des molécules excitées (§ 3).

§ 2.2.2.3 Artefacts inhérents à l'utilisation d'impulsions laser ultracourtes

Pour déterminer la dynamique ultrarapide dans le processus de relaxation d'une molécule, nous devons avoir recours à un outil expérimental d'une résolution temporelle à tout le moins de l'ordre de la picoseconde. C'est là l'intérêt du laser femtoseconde décrit plus tôt. Il offre une résolution temporelle égale à la durée de son impulsion (soit ~ 150 fs).

Cependant, l'utilisation d'impulsions laser aussi courtes entraîne certains inconvénients. Comme nous l'avons mentionné, la puissance de crête de chacune de ces impulsions est de l'ordre du GW. Lorsqu'on focalise ensuite un faisceau formé de telles impulsions, comme c'est notre cas, on peut atteindre des densités de puissance de l'ordre de 10^{15} W/cm². Dans un tel régime, certains effets non linéaires peuvent apparaître.

Électrons solvatés

Nous étudierons les molécules de photosensibilisateur en solution aqueuse. Comme nous l'avons mentionné, pour porter les molécules dans leur premier état excité, nous utilisons une source laser à 620 nm (~ 2 eV). Cette énergie est normalement insuffisante pour ioniser une molécule d'H₂O. Cependant, lorsque de telles puissances sont en jeu, des électrons solvatés peuvent être créés (Pépin *et al*, 1992). Ces électrons solvatés ont un temps de vie comparable à celui des molécules que l'on étudie (i.e. de l'ordre de quelques

nanosecondes) et absorbent notamment dans la région visible du spectre électromagnétique.

Diffusion Raman stimulée

D'une façon générale, l'effet Raman décrit un phénomène de diffusion inélastique des photons sur une molécule (ou sur un réseau cristallin en physique de la matière condensée). Le transfert d'énergie entre les deux entités se fait via les états de vibration (notés η_i) de la molécule. Pour des puissances laser suffisantes (de l'ordre de celles que nous utilisons), le phénomène de diffusion Raman stimulée peut avoir lieu. Il s'agit d'un transfert d'énergie entre les photons des faisceaux pompe (p) et sonde (s) par le biais de la molécule dans un mélange à quatre ondes ($-\omega_s, \omega_p; \omega_s, -\omega_p$), dans la mesure où $|\omega_p - \omega_s| = \Omega_{if}$, où Ω_{if} est la fréquence de transition entre deux états vibrationnels de la molécule (voir fig. 2.6). Dans une mesure d'absorption transitoire, du point de vue de la sonde, il peut y avoir amplification ou absorption, résultant respectivement en un blanchiment apparent ou une absorption transitoire apparente. La pompe étant à 620 nm, dans l'eau, la sonde devrait être amplifiée à ~ 780 nm et absorbée à ~ 512 nm (Houde *et al.*, 1993). Cet effet pourrait s'étendre aux longueurs d'onde utilisées, soit 500 et 750 nm. Cependant, pour l'une ou l'autre des longueurs d'ondes mentionnées, c'est une absorption transitoire qui a été observée (voir fig. 3.4). On en conclue donc que la diffusion Raman stimulée n'est pas présente ou simplement négligeable devant le phénomène de réseaux induits décrit dans la section suivante.

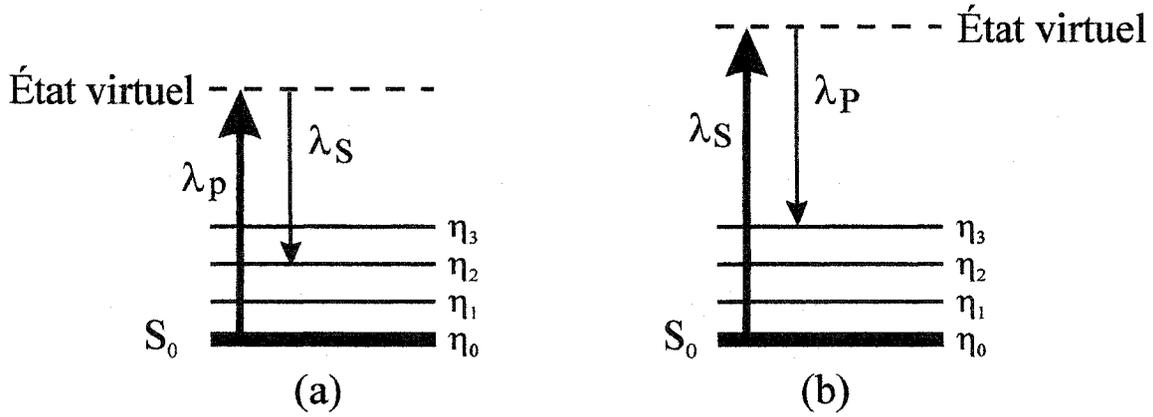


Fig. 2.6 (a) effet Raman stimulé (amplification), où la pompe cède de son énergie à la sonde (pour $\lambda_s > \lambda_p$); (b) effet Raman inverse (absorption), où la pompe prend l'énergie de la sonde (pour $\lambda_s < \lambda_p$);

Réseau induit

Lorsqu'une impulsion pompe et une impulsion sonde cohérentes arrivent au même moment au même endroit, elles interfèrent l'une avec l'autre, créant ainsi une modulation spatiale du champ électrique, ou un réseau d'interférence. Lorsqu'un matériau est placé dans cette région d'interférence, on peut induire une modulation spatiale de certaines de ses propriétés, comme la population des états excités s'ils absorbent la lumière aux longueurs d'ondes utilisées. Par ces différents effets, ce réseau d'interférence induira une modulation spatiale de l'indice de réfraction $|\Delta\tilde{n}|^2 = |\Delta n + i\Delta\kappa|^2$, où \tilde{n} est l'indice de réfraction dans sa forme complexe. Une modulation spatiale de l'indice de réfraction est l'équivalent d'un réseau de diffraction. L'impulsion sonde (tout comme l'impulsion pompe) sera alors diffractée sur ce réseau. L'efficacité ξ de cette diffraction est donnée par l'équation (7) (Eichler *et al*, 1986).

$$\xi = \frac{I_{\text{diffracté}}}{I_{\text{sonde}}} = \left| \frac{\pi\Delta nd}{\lambda_{\text{sonde}}} \right|^2 = \left[\left(\frac{\pi\Delta nd}{\lambda_{\text{sonde}}} \right)^2 + \left(\frac{\pi\Delta\kappa d}{\lambda_{\text{sonde}}} \right)^2 \right] \quad (7)$$

Comme l'eau n'absorbe pas à 620 nm, la partie imaginaire de l'indice de réfraction ne comporte pas de modulation ($\Delta\kappa = 0$). En frappant ce réseau de phase, une partie de l'intensité laser de la sonde sera alors déviée hors de la trajectoire initiale menant à la photodiode du spectromètre, résultant en une absorption transitoire apparente. Comme nous le verrons, la figure 3.4 montre bien des pics initiaux d'absorption transitoire de très courte durée (~ 1 ps), qui correspondent au phénomène de réseau induit. Le phénomène en question est illustré à la figure 2.7.

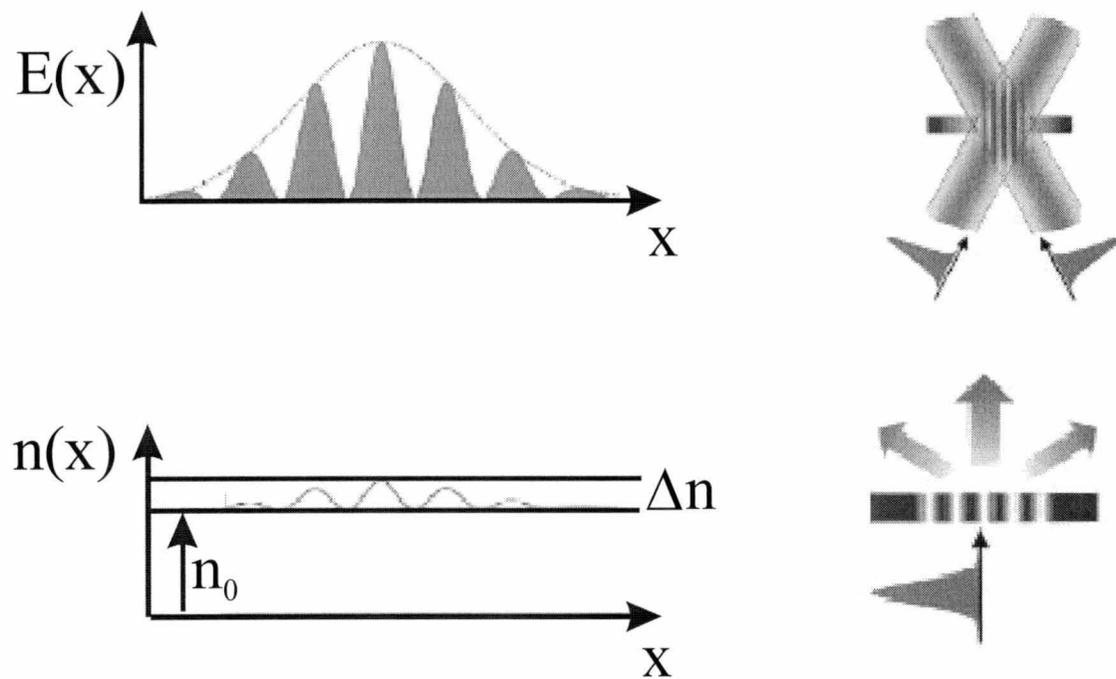


Fig. 2.7 Réseau de phase ($|\Delta\tilde{n}|^2 = |\Delta n|^2$)

Phénomène de biréfringence induite

Bien qu'elle soit un solvant polaire, l'eau, à température ambiante, ne présente pas de polarisation macroscopique. Les molécules polaires sont cependant susceptible d'être

affectées par un champ électrique externe comme celui d'un faisceau laser. Il n'est donc pas exclu qu'au passage de l'impulsion pompe, les molécules d' H_2O aient une certaine tendance à s'aligner ou à se déformer (déformation du nuage électronique) sous l'effet de son champ électrique. Cela, pour un temps très court, induira une polarisation macroscopique de l'eau. La sonde, si elle suit la pompe de près, verra alors son plan de polarisation tourné lors de son passage dans l'eau. Comme nous l'avons montré dans le schéma du § 2.2.2.1, avant d'être lu à la photodiode, le faisceau sonde est dirigé dans un monochromateur, i.e. qu'il sera réfléchi par un réseau. Or, l'efficacité de ce réseau est en partie fonction de la polarisation du faisceau incident. Une variation de la polarisation du faisceau sonde pourrait alors se traduire par un blanchiment apparent ou encore une absorption transitoire apparente.

Corrections à ces phénomènes

Il existe donc plus d'un phénomène susceptible de nous induire en erreur dans une expérience ayant recours à des impulsions laser de grande puissance. Néanmoins, il n'y a qu'une seule façon d'enrayer ces effets, sans même avoir besoin de les différencier indépendamment. Étant tous induits essentiellement par les molécules de solvant, il suffit de la répéter pour ce dernier seul, en s'assurant d'avoir les mêmes conditions expérimentales que pour l'acquisition normale. Cette mesure ne contiendra alors que les effets indésirables. Il ne reste ensuite qu'à soustraire le dernier résultat du premier.

§ 2.2.3 Mesure d'absorption transitoire : pompe UV

Les expériences décrites à la section précédente visaient l'évaluation de la dynamique de relaxation suite à l'excitation des molécules dans le premier état excité. Celles-ci permettent d'obtenir l'information pertinente pour l'activation à deux photons des molécules de photosensibilisateur par la première voie (voir § 1). Dans le but d'obtenir de l'information concernant la seconde voie d'excitation, il faut cette fois porter les molécules de photosensibilisateur dans le second état excité, en ayant recours à un seul photon UV, puis évaluer la dynamique de relaxation à partir de ce niveau. De cette façon, nous obtiendrons de l'information sur l'efficacité du processus par cette autre voie.

§ 2.2.3.1 Montage expérimental

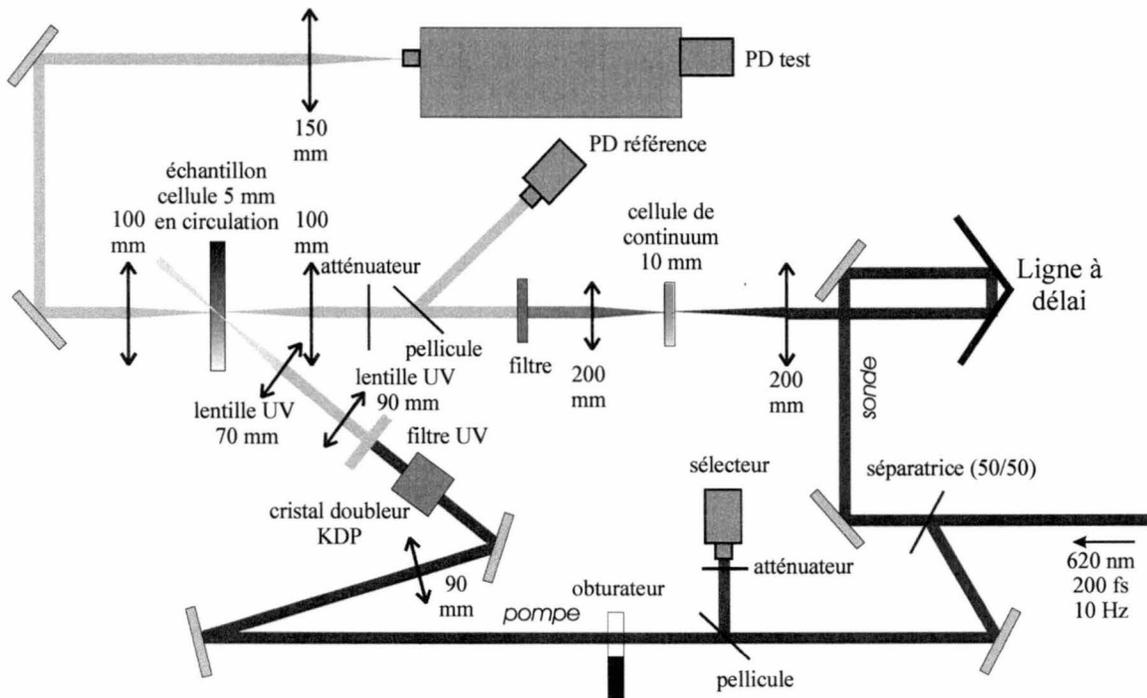


Fig. 2.8 Montage d'absorption transitoire avec pompe UV

Le montage d'absorption transitoire ayant recours à une pompe UV (fig. 2.8) est essentiellement le même que celui illustré à la figure 2.5. La seule différence est l'insertion d'un cristal non linéaire (KDP) dans le parcours du faisceau de pompe. Le KDP possède une structure cristalline qui ne présente pas de centre d'inversion. Cela implique que tous les phénomènes non linéaires d'ordre pair (2, 4, 6...) sont possibles. Dans de tels cristaux, moyennant une puissance laser suffisante, peut apparaître le phénomène de mélange à trois ondes, de vecteur d'onde \vec{k}_1 , \vec{k}_2 et \vec{k}_3 et de fréquence ω_1 , ω_2 et ω_3 , respectivement. Ce dernier permet notamment la génération de la seconde harmonique. D'une façon générale, deux ondes de fréquence ω_1 et ω_2 interagissent dans un cristal non linéaire, induisant une polarisation non linéaire. Cette polarisation oscillera à la fréquence somme, i.e. à une fréquence $\omega_3 = \omega_1 + \omega_2$. Dans le cas présent, $\omega_1 = \omega_2 = \omega$, ce qui implique $\omega_3 = 2\omega$, soit la seconde harmonique. Le rayonnement sera émis dans toutes les directions, mais pas de façon isotrope. La direction privilégiée sera celle pour laquelle l'accord de phase est le meilleur. Pour avoir un transfert efficace de l'énergie des ondes à fréquence ω_1 et ω_2 vers l'onde à fréquence ω_3 , nous devons avoir conservation de l'énergie ($\omega_3 = \omega_1 + \omega_2$) et des vecteurs d'onde ($\vec{k}_3 = \vec{k}_1 + \vec{k}_2$). Si l'accord de phase ne peut être réalisé, la direction préférentielle sera celle minimisant le désaccord. Donc, une impulsion laser intense à 620 nm à l'entrée du cristal permettra la génération de lumière à 310 nm à sa sortie. Comme nous aurons toujours de la lumière à 620 nm à la sortie, on y place un filtre à bande passante. On bloque ainsi la partie visible du faisceau, rendant possible l'excitation à 310 nm seulement.

§ 3 Résultats

§ 3.1 Absorption à temps fixe

Dans un premier temps nous avons obtenu les spectres d'absorption des molécules de photosensibilisateurs dans l'état fondamental ainsi que dans leur état excité (absorption transitoire) à différents délais fixes (voir fig. 3.1).

Ces résultats servent à déterminer les longueurs d'ondes qui seront pertinentes à l'étude quantitative de la dynamique de relaxation. Les propriétés optiques de ces deux complexes sont très semblables. Tous deux présentent deux bandes principales d'absorption. La première se situe dans la région UV du spectre (bande de Soret). Elle est associée à l'énergie faisant passer la molécule de l'état singulet (doublet pour le CuPcS_4) fondamental au deuxième état excité, possédant les mêmes caractéristiques de spin électronique. La seconde (bande Q), dans la région visible, est associée à l'énergie faisant passer la molécule de l'état fondamental au premier état excité.

Comme il a été mentionné au § 2.1, lors de cette mesure, une bonne proportion de dimères était présente dans la solution. Or, dans le corps humain, même lorsque dissous dans l'eau, les molécules de phtalocyanine se trouveront en plus grande proportion dans la forme monomérique (Howe et Zhang, 1998). Il est connu que lors du passage du monomère au dimère, le spectre d'absorption se voit décalé vers le rouge, mais rien n'est réellement mentionné pour ce qui est du comportement cinétique.

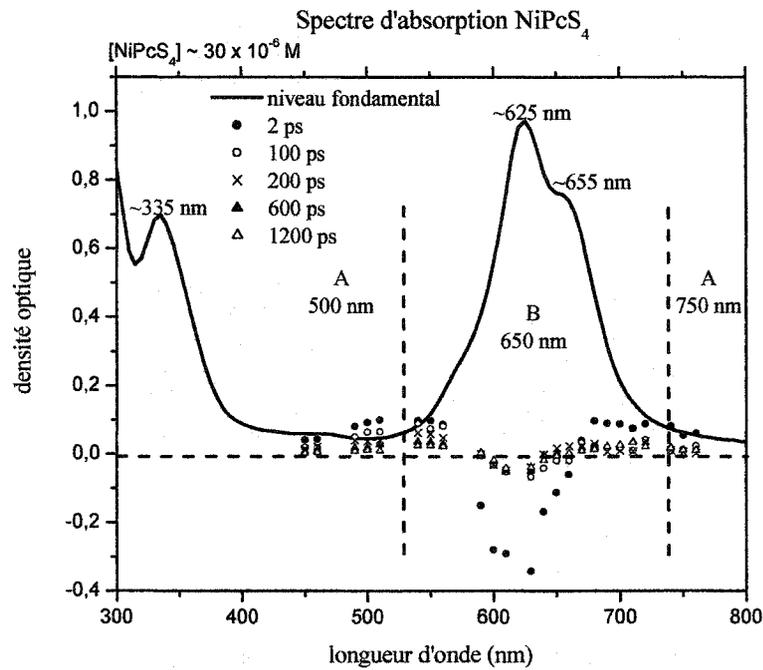
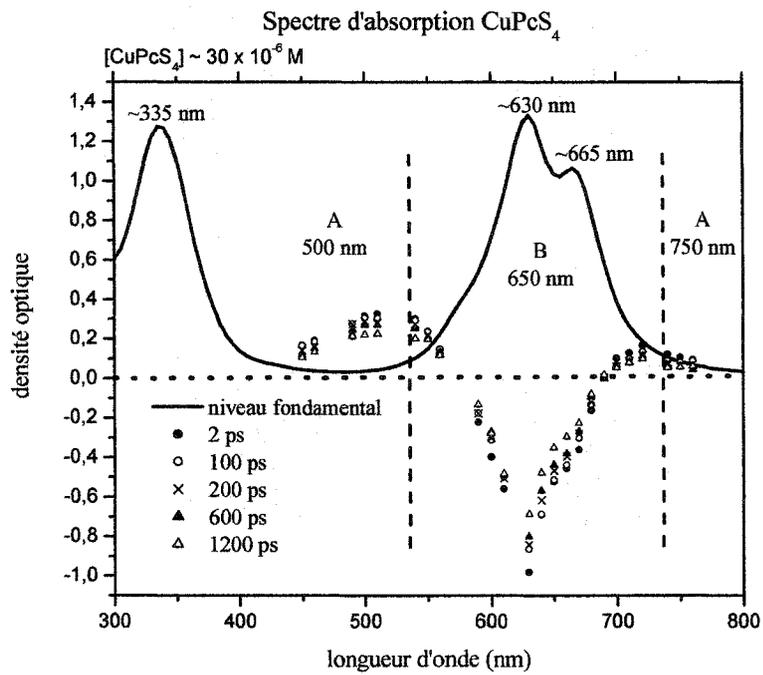


Fig. 3.1 Superposition du spectre d'absorption du niveau fondamental et de l'absorption transitoire à différents délais pour les molécules de CuPcS₄ et de NiPcS₄

Le comportement cinétique des deux espèces a également été comparé. Pour obtenir la forme monomérique, nous ajoutons une micelle (l'ammonyx) à l'eau, dans une proportion de 5% du volume. Nous voyons que même à des concentrations plus faibles que celles que nous utilisons ($\sim 10^{-6}$ M), la dimérisation a bien lieu (fig. 3.2), validant ainsi la comparaison du comportement cinétique des deux espèces.

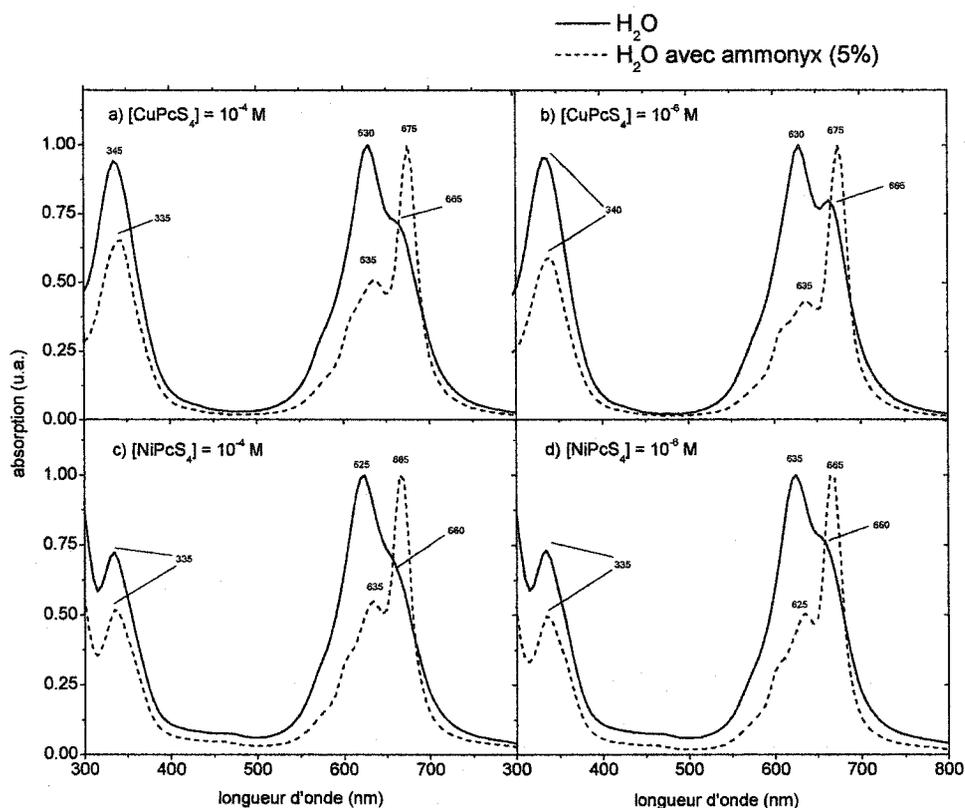


Fig. 3.2 Comparaison entre l'absorption (normalisée) du niveau fondamental de CuPcS₄ et de NiPcS₄ sous formes monomérique et dimérique à deux concentrations

Les courbes d'absorption des molécules de photosensibilisateur dans leur forme monomérique sont représentées par la ligne pointillée, alors que la ligne pleine représente l'absorption des dimères.

§ 3.2 Absorption transitoire cinétique

§ 3.2.1 Courbes cinétiques

Comme nous l'avons mentionné déjà, trois courbes cinétiques ont été retenues pour l'étude quantitative ultérieure. Ces courbes sont présentées à la figure 3.3.

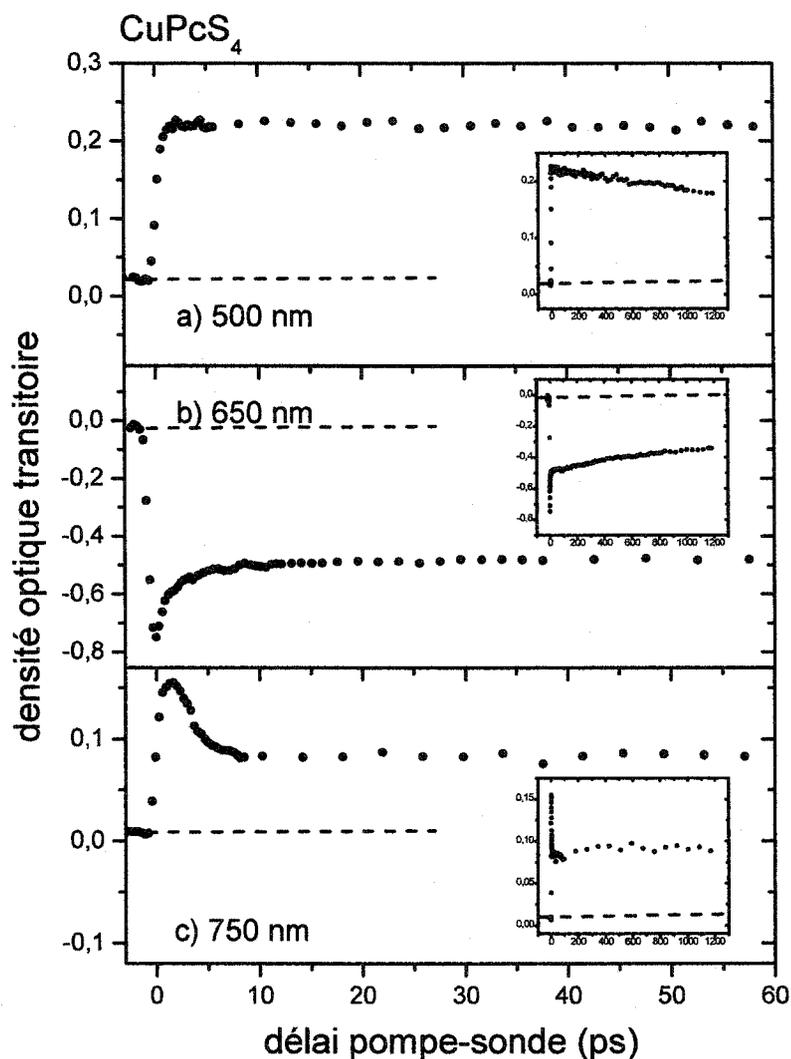


Fig. 3.3(a) Cinétiques corrigées d'absorption transitoire (CuPcS₄) : a) 500 nm, b) 650 nm, c) 750 nm. Durée d'impulsion : ~ 150 fs; énergie de la pompe : ~ 250 μ J; concentration : ~ 3×10^{-4} M

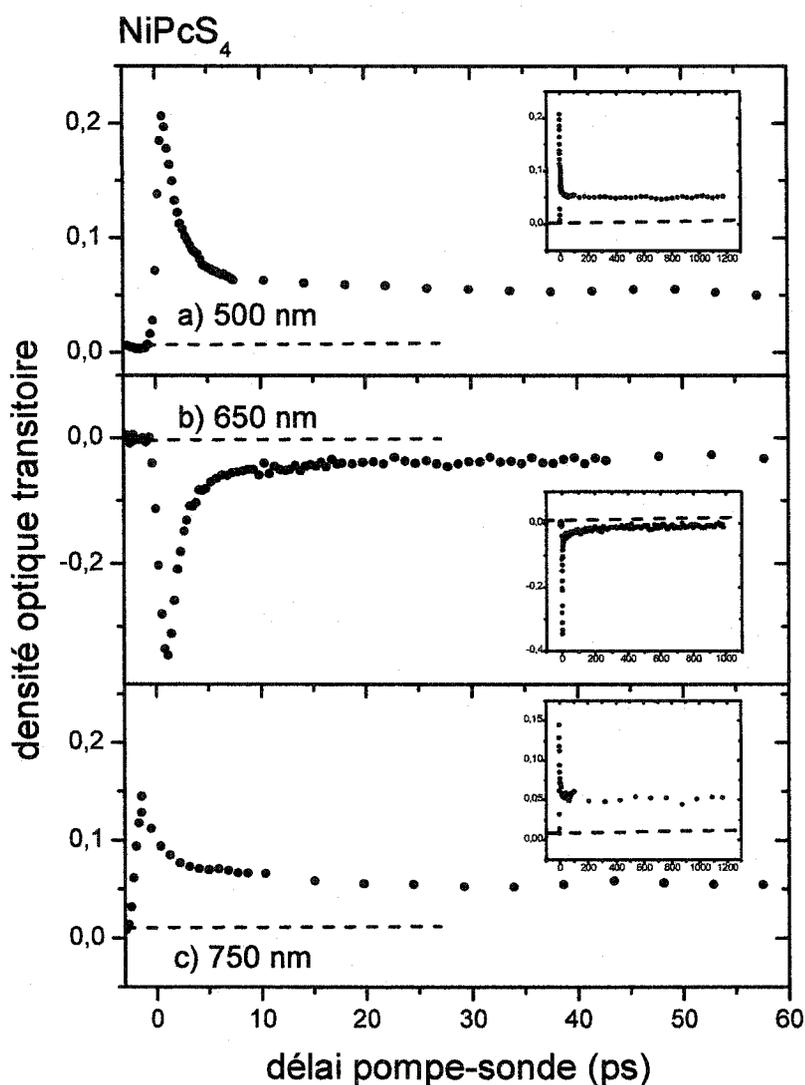


Fig. 3.3(b) Cinétiques corrigées d'absorption transitoire : a) 500 nm, b) 650 nm, c) 750 nm. Durée d'impulsion : ~ 150 fs; énergie de la pompe : $\sim 250 \mu\text{J}$; concentration : $\sim 3 \times 10^{-4}$ M

Corrections apportées pour effets non linéaires

Comme il est mentionné, ces courbes ont dû être corrigées pour les effets non linéaires présents dans le solvant (voir § 2.2.2.3). Les cinétiques présent dans les solvants seuls à 500 et 750 nm sont montrées à la figure 3.4.

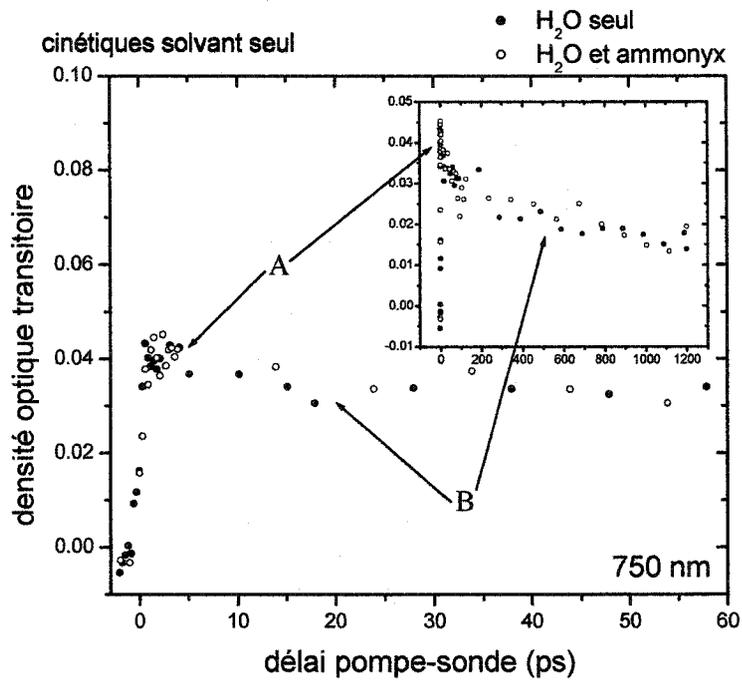
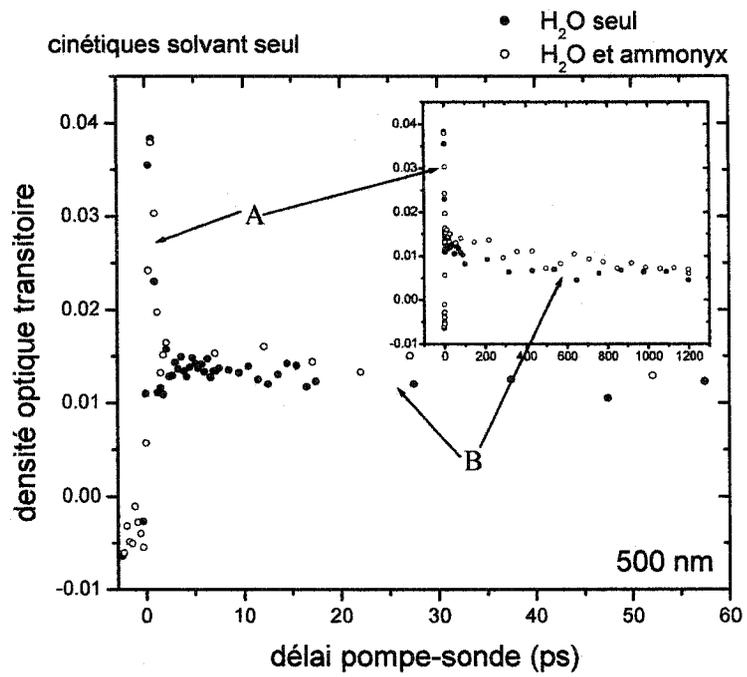


Fig. 3.4 A : réseau induit et biréfringence induite; B : électron solvaté

Les résultats précédents seront discutés au § 4.

§ 3.2.2 Étude quantitative du processus de relaxation

§ 3.2.2.1 Opérations mathématiques préalables

Nous avons donné plus tôt les équations différentielles décrivant la dynamique de relaxation des molécules étudiées. Ces systèmes présentent des solutions analytiques, qui ont été obtenues. Nous avons de plus montré comment, à partir d'une généralisation de la loi de Beer-Lambert, nous étions en mesure, à l'aide du comportement cinétique de la densité optique, d'obtenir la variation dans le temps des concentrations des molécules dans les divers états quantiques.

Il est important d'ajouter que notre étude quantitative ne concerne que le phénomène de relaxation, i.e. que nous n'aurons pas recours à une équation représentant l'excitation photonique. Nous menons une étude post excitation, i.e. à partir du premier état excité seulement.

Donc, l'équation (6) nous montre bien qu'il est possible d'obtenir la dynamique des populations des différents états quantiques à partir seulement de la cinétique d'absorption transitoire. Cependant, il est important de bien appliquer cette dernière au problème. Nous avons retenu des courbes cinétiques à trois longueurs d'onde : 500, 650 et 750 nm. Pour chacun des cas, les niveaux sondés ne sont pas les mêmes. Voici comment, pour la

molécule de CuPcS₄, doivent être combinées les solutions aux équations différentielles afin de bien représenter la réalité physique (éq. (6)) :

$$500 \text{ nm} : DO_{500\text{nm}}^{tot} = l_{500\text{nm}} \left(\varepsilon_{500\text{nm}}^{2S_1} [^2S_1] + \varepsilon_{500\text{nm}}^{2T_1} [^2T_1] + \varepsilon_{500\text{nm}}^{4T_1} [^4T_1] \right)$$

$$650 \text{ nm} : DO_{650\text{nm}}^{tot} = l_{650\text{nm}} \left(\varepsilon_{650\text{nm}}^{2S_0} [^2S_0] + \varepsilon_{650\text{nm}}^{2S_1} [^2S_1] + \varepsilon_{650\text{nm}}^{2T_1} [^2T_1] + \varepsilon_{650\text{nm}}^{4T_1} [^4T_1] \right) \quad (8)$$

$$750 \text{ nm} : DO_{750\text{nm}}^{tot} = l_{750\text{nm}} \left(\varepsilon_{750\text{nm}}^{2S_1} [^2S_1] + \varepsilon_{750\text{nm}}^{2T_1} [^2T_1] + \varepsilon_{750\text{nm}}^{4T_1} [^4T_1] \right)$$

où $\varepsilon_{\lambda}^{|\nu\rangle}$ représente le coefficient d'extinction molaire d'une molécule dans un état quantique $|\nu\rangle$ pour une longueur d'onde λ et $[\nu]$, la concentration des molécules dans ce même état.

Les lissages des cinétiques ont été réalisés par l'implantation des solutions aux équations différentielles dans un algorithme de Levenberg-Marquardt. Les solutions obtenues au §2.1.1 (systèmes d'équations (2) et (4)) nécessitent qu'au temps zéro, la valeur de l'absorption soit l'unité. Afin de contourner cette contrainte, nous devons normaliser les données expérimentales à une longueur d'onde par la valeur initiale de l'absorption, i.e. l'absorption au temps zéro de l'état ²S₁ dans le cas du CuPcS₄ et S₁ pour le NiPcS₄. La normalisation n'est cependant pas suffisante dans le cas des cinétiques à 650 nm. Pour ces dernières, nous avons décidé de considérer l'absorption initiale nulle, sa variation subséquente montrant la dynamique de transitions des états excités entre eux ainsi que

vers l'état fondamental. Nous devons donc normaliser les données expérimentales, toujours par la valeur initiale de l'absorption, mais aussi opérer une translation par rapport à cette même absorption. Comme auparavant, l'équation mathématique, à temps zéro, donne l'unité. Il est donc impératif de pratiquer une translation sur cette dernière aussi, de sorte qu'au temps zéro, elle donne la valeur zéro.

$$500 \text{ nm} : \frac{OD_{500nm}^{tot}}{l_{500nm} \epsilon_{500nm}^{2S_1}} = \frac{1}{\epsilon_{500nm}^{2S_1}} \left(\epsilon_{500nm}^{2S_1} [^2S_1] + \epsilon_{500nm}^{2T_1} [^2T_1] + \epsilon_{500nm}^{4T_1} [^4T_1] \right)$$

$$650 \text{ nm} : \frac{OD_{650nm}^{tot}}{l_{650nm} \epsilon_{650nm}^{2S_1}} = \frac{1}{\epsilon_{650nm}^{2S_1}} \left(\epsilon_{650nm}^{2S_0} [^2S_0] + \epsilon_{650nm}^{2S_1} [^2S_1] + \epsilon_{650nm}^{2T_1} [^2T_1] + \epsilon_{650nm}^{4T_1} [^4T_1] - 1 \right) \quad (9)$$

$$750 \text{ nm} : \frac{OD_{750nm}^{tot}}{l_{750nm} \epsilon_{750nm}^{2S_1}} = \frac{1}{\epsilon_{750nm}^{2S_1}} \left(\epsilon_{750nm}^{2S_1} [^2S_1] + \epsilon_{750nm}^{2T_1} [^2T_1] + \epsilon_{750nm}^{4T_1} [^4T_1] \right)$$

Les calculs permettront donc d'obtenir des valeurs pour les différentes constantes de vitesse k_i ainsi que pour les différents rapports entre les coefficients d'extinction molaire, comme le montre l'équation (9). Les mêmes opérations doivent être faites pour la molécule de NiPcS₄, en effectuant les changements $^2S_0 \rightarrow S_0$, $^2S_1 \rightarrow S_1$, $^2T_1 \rightarrow T_1$ et en retirant 4T des équations.

§ 3.2.2.2 Résultats des lissages

Les graphiques superposant les données expérimentales aux lissages sont montrées à la figure 3.5.

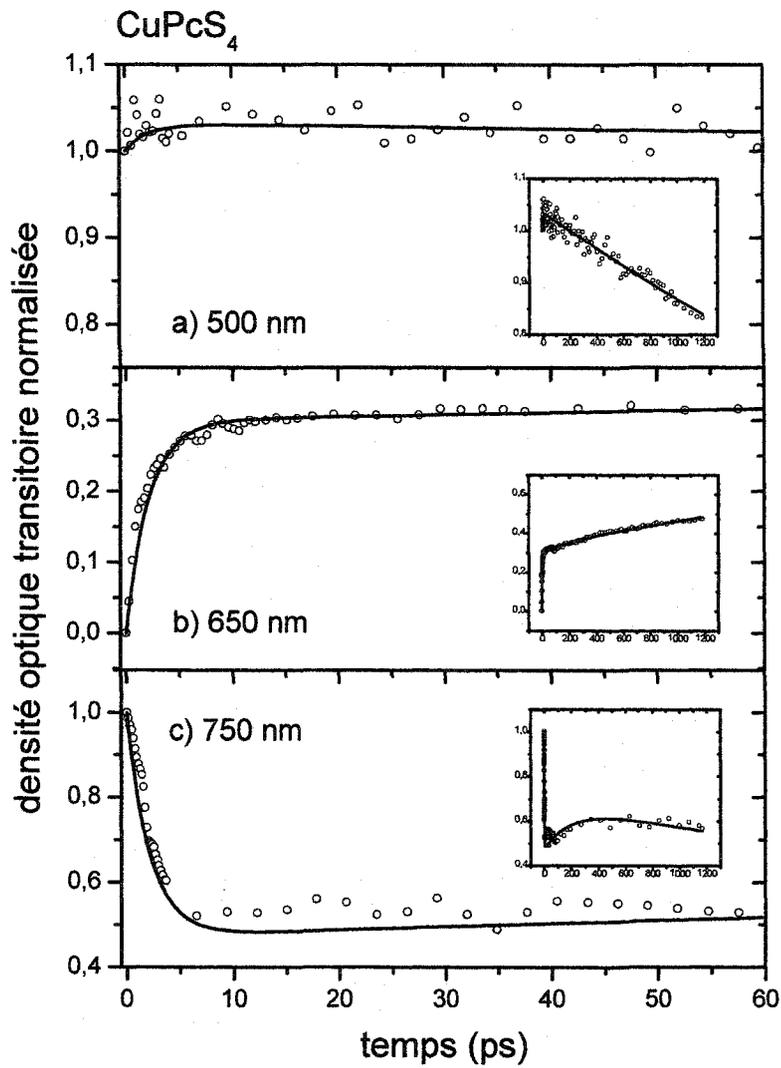


Fig. 3.5(a) Superposition des courbes expérimentales et des lissages numériques pour CuPcS₄ dans l'eau à trois longueurs d'onde : a) 500 nm, b) 650 nm et c) 750 nm. (○) : données expérimentales normalisées (—) : lissages

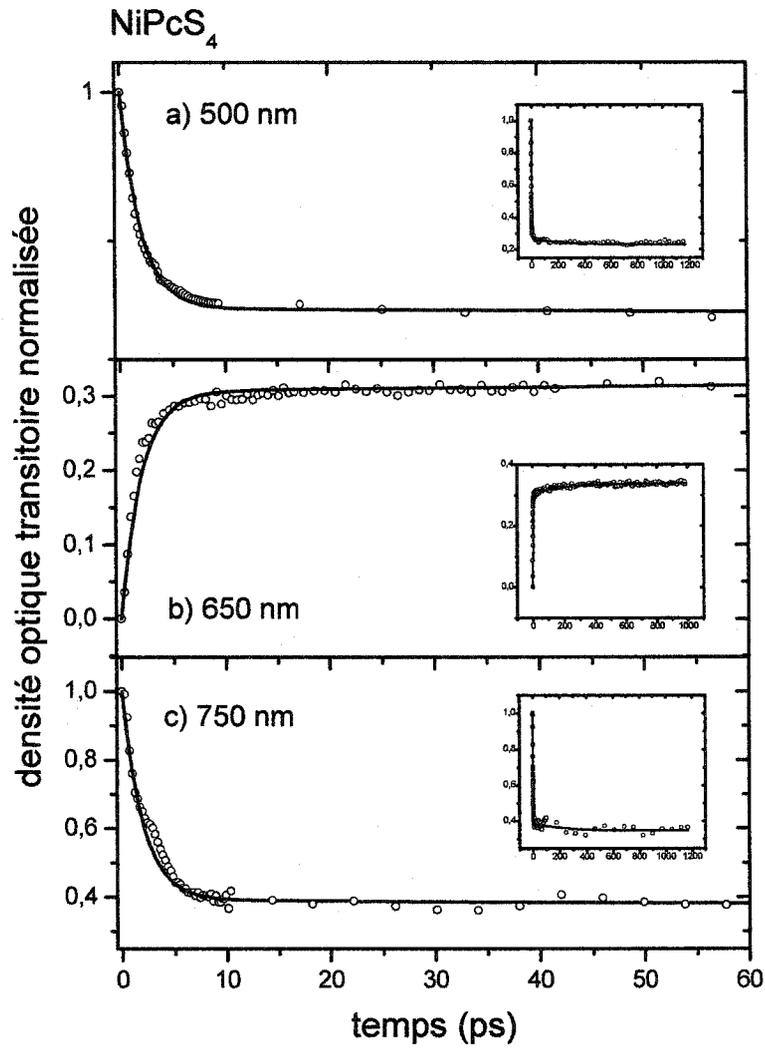


Fig. 3.5(b) Superposition des courbes expérimentales et des lissages numériques pour NiPcS_4 dans l'eau à trois longueurs d'onde : a) 500 nm, b) 650 nm et c) 750 nm. (○) : données expérimentales normalisées (—) : lissages

Comme il a été mentionné déjà, ces lissages ont recours à deux types de variables dynamiques : les constantes de vitesse et les rapports de certains coefficients d'extinction molaire. Les valeurs obtenues pour ces paramètres sont données dans les tableaux 3.1, 3.2 et 3.3. Il est à noter que les marges d'erreur indiquées dans le tableau proviennent essentiellement de la procédure de lissage.

	CuPcS₄	NiPcS₄
constantes de vitesse	x 10⁹ s⁻¹	x 10⁹ s⁻¹
k ₁	2.0 ± 0.5	22.0 ± 3.0
k ₂	460 ± 120	31.0 ± 9.0
k ₃	2.3 ± 0.9	0.17 ± 0.15
k ₄	2.5 ± 1.0	-----
k ₅	0.2 ± 0.1	-----

Tab. 3.1 Constantes de vitesse du premier ordre obtenues des modèles pour le CuPcS₄ et le NiPcS₄ (voir § 2.1.1)

rappports modèle à 3 niveaux	CuPcS₄
$\epsilon_{500nm}^{2T_1} / \epsilon_{500nm}^{2S_1}$	1.0 ± 0.2
$\epsilon_{500nm}^{4T_1} / \epsilon_{500nm}^{2S_1}$	1.9 ± 0.3
$\epsilon_{650nm}^{2S_0} / \epsilon_{650nm}^{2S_1}$	2.1 ± 0.3
$\epsilon_{650nm}^{2T_1} / \epsilon_{650nm}^{2S_1}$	1.3 ± 0.2
$\epsilon_{650nm}^{4T_1} / \epsilon_{650nm}^{2S_1}$	0.7 ± 0.2
$\epsilon_{750nm}^{2T_1} / \epsilon_{750nm}^{2S_1}$	0.5 ± 0.1
$\epsilon_{750nm}^{4T_1} / \epsilon_{750nm}^{2S_1}$	1.3 ± 0.2

Tab. 3.2 Rapports des coefficients d'extinction molaire pour le modèle à 4 états du CuPcS₄

rappports modèle à 2 niveaux	NiPcS₄
$\epsilon_{500nm}^{T_1} / \epsilon_{500nm}^{S_1}$	0.47 ± 0.04
$\epsilon_{650nm}^{S_0} / \epsilon_{650nm}^{S_1}$	1.34 ± 0.05
$\epsilon_{650nm}^{T_1} / \epsilon_{650nm}^{S_1}$	1.28 ± 0.04
$\epsilon_{750nm}^{T_1} / \epsilon_{750nm}^{S_1}$	0.59 ± 0.06

Tab. 3.3 Rapports des coefficients d'extinction molaire pour le modèle à 3 états du NiPcS₄

§ 3.2.3 Courbes cinétiques avec pompe UV

Au § 1, nous avons mentionné deux voies possibles d'excitation biphotonique (voir fig. 1.4). Jusqu'à présent, l'étude a permis d'orchestrer l'excitation selon la voie 1 (voir § 1). Pour la seconde voie, nous nous proposons de porter les molécules dans le deuxième état excité et d'étudier la dynamique de relaxation à partir de ce dernier. Les courbes prises par pompage en UV pour la molécule de CuPcS₄ à 500 et 650 nm sont montrées sur la figure 3.6.

Étant donnée la moins grande efficacité du pompage dans l'UV, les courbes ont été normalisées afin de bien pouvoir les comparer à celles utilisant la pompe à 620 nm. En étiquette sont placés les graphiques montrant les courbes cinétiques obtenues par pompage UV. Dans chaque cas, la courbe pleine représente la courbe calculée en utilisant les mêmes équations ainsi que les mêmes constantes de vitesse et rapports de coefficients molaires qu'aux § 3.2.2.1 et § 3.2.2.2.

La même mesure a aussi été faite sur la molécule de NiPcS₄. Étant donnée l'absorption relativement faible des états excités triplets (voir fig. 3.3), à plus long terme, elle devient pratiquement nulle. Il est donc impossible d'utiliser de telles données pour une étude quantitative.

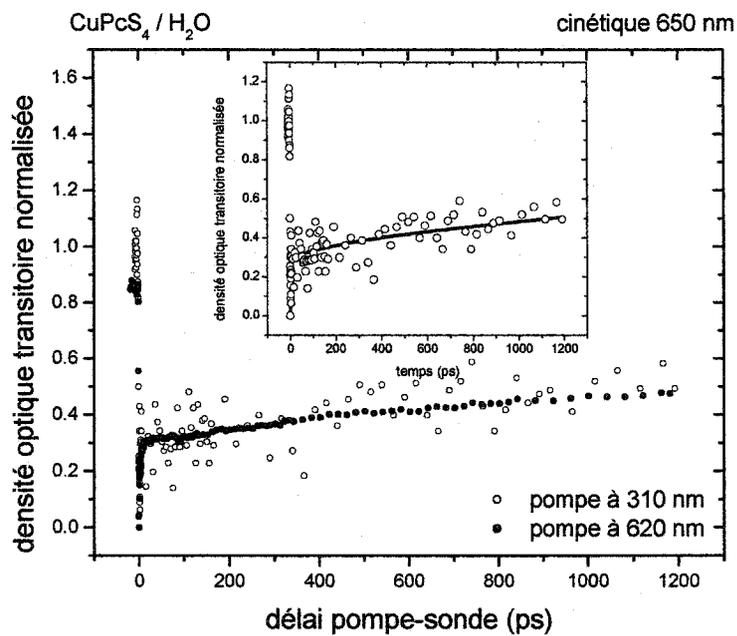
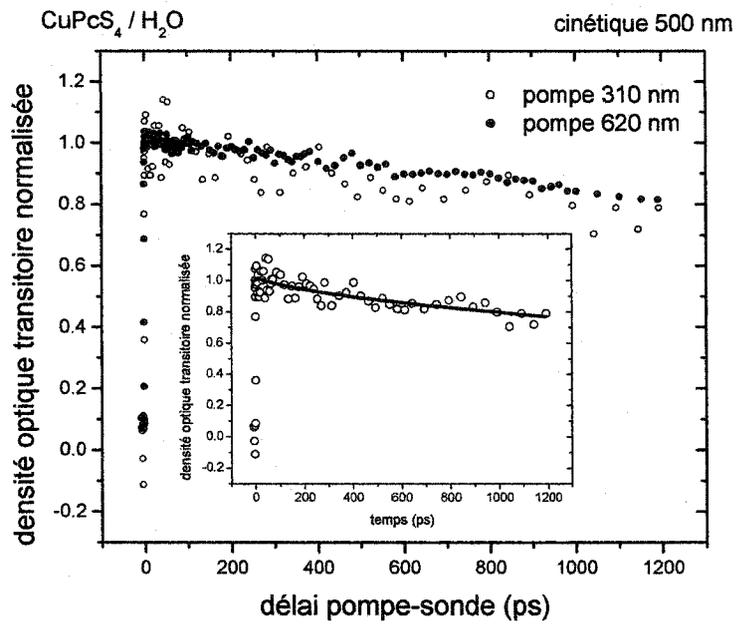


Fig. 3.6 Cinétiques d'absorption transitoire en pompage UV; $c \sim 3 \times 10^{-4}$ M
Encadré : superposition du résultat avec pompe UV et du lissage ayant recours aux mêmes constantes que pour le pompage à 610 nm

§ 4 Discussion et conclusion

§ 4.1 Absorption à temps fixe

Les courbes d'absorption transitoire, prises à différents délais fixes, donnent une information pertinente quant aux éventuelles études cinétiques. En absorption transitoire, à l'endroit de la bande Q, nous obtenons un blanchiment. Nous ne pouvons pas conclure *a priori* que les états excités n'absorbent pas à ces longueurs d'ondes, car ils peuvent aussi bien absorber, seulement avec une probabilité moindre que l'état fondamental. De part et d'autre de la bande Q, on mesure une absorption transitoire. À ces longueurs d'ondes, seuls les états excités absorbent la lumière.

Pour les études cinétiques subséquentes, des courbes à plusieurs longueurs d'ondes ont été prises. Trois d'entre elles ont été retenues pour l'étude quantitative : 500, 650 et 750 nm. Comme il est mentionné sur le graphique de la figure 3.1, les courbes à 500 et 750 nm serviront à étudier le comportement des états excités seulement, i.e. qu'elles représenteront la dépeuplement de l'état doublet 2S_0 et le peuplement et dépeuplement subséquent des états excités tripdoublet 2T_3 et quadruplet 4T_1 pour le CuPcS₄ et des états correspondants pour le NiPcS₄. La courbe à 650 nm servira à l'étude de tous les états en même temps, i.e. qu'elle donnera de l'information à la fois sur la dynamique des états excités et sur le repeuplement de l'état fondamental, par les différentes voies possibles.

Quant aux courbes représentant l'absorption dans les deux solvants, en accord avec ce qui est connu, l'absorption dans la partie visible du spectre se voit déplacée vers le rouge pour l'espèce dimère (Howe et Zhang, 1998). Cela vient donc certifier qu'une étude cinétique comparative entre l'espèce monomère et l'espèce dimère sera possible.

§ 4.2 Absorption transitoire cinétique

§ 4.2.1 Courbes cinétiques

Ces courbes représentent le comportement cinétique de l'espèce dimérique de chaque molécule. La même manipulation a été pratiquée sur l'espèce dans sa forme monomérique. D'un point de vue cinétique, aucune différence notable n'a pu être observée. Les mêmes données cinétiques quantitatives (voir § 2.2.2.2) ont pu être tirées des deux espèces, moyennant une variation dans les coefficients d'absorption molaire en accord avec le décalage prévu vers le bleu de l'espèce monomère.

Effets non linéaires

La figure 3.4 montre bien que lorsque les impulsions pompe et sonde traversent la solution au même moment, les phénomènes de biréfringence et réseau induits ont lieu. Par la suite, l'absorption transitoire perçue sur un délai plus long est causée par les électrons solvatés.

CuPcS₄

Les courbes montrent bien un processus de relaxation impliquant plusieurs exponentielles. À 750 nm, la première et plus rapide décroissance représente les transitions de l'état 2S_1 vers l'état 2T_1 et l'état fondamental, avec des constantes de vitesse de $460 \pm 120 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 2.2 \text{ ps}$) et $2.0 \pm 0.5 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 500 \text{ ps}$) respectivement. Le calcul de la constante de temps de la transition $^2S_1 \rightarrow ^2T_1$ est en accord avec la valeur obtenue pour les molécules de Cu(Etio) et de Cu(TPP) dans le toluène (Dongho *et al*, 1984). Il est important de noter que la diminution de l'absorption transitoire de l'état 2S_1 est par ailleurs contrée par l'augmentation de l'absorption de l'état 2T_1 , à mesure qu'il se peuple (voir système d'équations (9)). Ce dernier se dépeuplera ensuite au profit de l'état fondamental, avec comme valeur calculée de la constante de vitesse $2.3 \pm 09 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 435 \text{ ps}$), ainsi que vers l'état 4T_1 par CIS avec comme constante de vitesse $2.5 \pm 1.0 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 400 \text{ ps}$). Cette dernière est toujours en accord avec la valeur d'environ 450 ps obtenue pour le Cu(Etio) et le Cu(TPP) (Dongho *et al*, 1984). L'état 4T_1 se dépeuplera finalement au profit de l'état fondamental sur une durée plus longue ($0.2 \pm 0.1 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$). La constante de temps correspondante est de $5 \pm 2.5 \text{ ns}$, en bon accord avec celle de $5.7 \pm 1 \text{ ns}$ pour le CuCrPc (Nikolaitchik *et al*, 1999a)). Un résultat intéressant réside dans l'augmentation subséquente de l'absorption transitoire après un délai d'environ 250 ps. Comme nous pourrons le voir dans le § 4.2.3, il s'agit bien de la montée en population de l'état 4T_1 à un rythme plus lent. À 500 nm, la diminution rapide d'absorption transitoire normalement associée à la transition $^2S_1 \rightarrow ^2T_1$ n'est pas clairement visible. Les calculs montrent cependant qu'elle est bien présente, mais que le coefficient d'absorption

molaire de l'état 2S_1 est à peu près égal à celui de l'état 2T_1 , ce qui nous empêche de bien la distinguer. À 650 nm, on obtient plutôt un blanchiment, les molécules dans l'état fondamental absorbant les photons avec une probabilité plus grande que les états excités. La diminution rapide d'absorption correspond, comme pour la montée d'absorption à 500 et 750 nm, à la convolution de l'impulsion pompe avec le phénomène même de l'absorption. Comme rien ne nous permet de dire que les molécules dans les états excités n'absorbent pas à cette longueur d'onde, il est plausible de croire que l'intensité du blanchiment est diminuée par l'absorption transitoire de ces états. L'augmentation subséquente de l'absorption est la combinaison du repeuplement de l'état fondamental et de la transition existant entre les états excités 2T_1 et 4T_1 .

Les courbes de lissage pour le modèle à quatre états sont superposées aux données expérimentales à la figure 3.5. Les données expérimentales sont en bon accord avec le modèle, signifiant que nous sommes capables de discerner la transition $^2S_1 \rightarrow ^2T_1 \rightarrow ^4T_1$, avec des constantes de temps de 2.2 ± 0.2 ps et 400 ± 60 ps respectivement. Cela nous permet de conclure que la constante de vitesse pour la transition $^2S \rightarrow ^2T/4T$ n'est peut-être pas aussi élevée que ce qui a été suggéré pour les porphyrines de cuivre (Rodriguez *et al*, 1989). Une conclusion similaire avait aussi été proposée par le groupe de Rodgers (Nikolaitchik *et al*, 1999a) à partir de données cinétiques d'absorption transitoire de la molécule de CuCrPc, bien qu'ils ne croient pas pouvoir distinguer la transition $^2S_1 \rightarrow ^2T_1 \rightarrow ^4T_1$. Ils associent la constante de temps de 2.2 ps (2.9 ps dans leur cas) soit à une transition $TC \rightarrow ^4T_1$ ou $^2T_1 \rightarrow ^4T_1$. Nous pensons qu'une telle transition survient sur un délai plus grand (~ 400 ps). Il nous est cependant impossible, avec les présentes données,

de conclure sur la présence d'un état TC, nous le traitons donc comme l'état 2T_1 simplement.

NiPcS₄

À 500 nm, cette fois, la décroissance rapide d'absorption transitoire due aux transitions $S_1 \rightarrow T_1$ et $S_1 \rightarrow S_0$ est bien visible. On obtient, pour la transition $S_1 \rightarrow T_1$, une constante de vitesse de $31 \pm 9 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 32 \text{ ps}$) et une constante de vitesse de $0.17 \pm 0.15 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (constante de temps $\sim 5.9 \pm 5.2 \text{ ns}$) pour la transition $T_1 \rightarrow S_0$. Millard obtient plutôt une constante de temps de $2.8 \pm 0.2 \text{ ps}$ pour l'état S_1 de la molécule de NiPc (Millard et Greene, 1985). Les auteurs mentionnent cependant que l'absorption transitoire n'était pas revenue au point zéro initial sur le délai maximal. Pour obtenir cette valeur, ils ont soustrait la valeur asymptotique apparente avant de prendre le logarithme, ce qui pourrait bien expliquer la divergence avec nos résultats. La marge d'erreur importante provient du fait que l'on évalue un événement de l'ordre des nanosecondes sur un délai maximum de 1.2 ns.

Rapports des coefficients d'extinction molaire

Les tableaux 3.2 et 3.3 donnent les résultats des rapports calculés de différents coefficients d'extinction molaire, qui résultent de la normalisation. Outre l'importance de leur aspect dynamique dans le calcul des constantes de vitesse, ils montrent notamment que les molécules dans les états excités possèdent, dans la région d'intérêt du spectre électromagnétique, une section efficace d'absorption photonique suffisamment

importante pour les rendre pertinentes dans l'étude éventuelle du mécanisme de la thérapie photodynamique à deux photons.

§ 4.2.2 Courbes cinétiques avec pompe UV

On constate qu'après normalisation, les courbes pour les deux longueurs d'ondes de pompe se recouvrent bien (fig. 3.6). La courbe pleine provient du lissage numérique, effectué avec les mêmes constantes de vitesse obtenues pour les cinétiques avec pompe à 620 nm. Les comportements cinétiques étant à ce point semblables, on en conclut qu'ils représentent le même parcours de relaxation. Il semblerait, en accord avec la littérature (Nikolaitchik et Rodgers, 1999b)) pour les molécules de NiCrPc et CoCrPc à l'état solide, cette dernière ayant la même structure d'états quantiques que la molécule de CuCrPc (Ake et Gouterman, 1969), que la relaxation du second état excité 2S_2 au premier état excité 2S_1 soit très probable et très rapide. Plus rapide en fait que la résolution temporelle de notre appareil (~ 210 fs, soit l'autocorrelation d'une impulsion laser gaussienne de 150 fs). Cela implique aussi que le croisement intersystème de l'état 2S_2 à l'état triplet supérieur visé (voir § 1) soit pratiquement nul. Cela nous mène à conclure qu'il n'existe qu'une seule voie d'excitation efficace, voire même possible, vers l'état triplet supérieur, soit la première (voir § 1).

Les mêmes courbes prises cette fois pour le NiPcS₄ ont montré un pic rapide d'absorption transitoire, pour ensuite, à plus long terme, donner une DO valant en moyenne zéro. C'est la raison pour laquelle il n'a pas été jugé bon de montrer ici ces courbes. Cependant, malgré que nous soyons incapables d'utiliser de tels résultats dans le cadre

d'une étude quantitative, il semblerait qu'il se produise pour le NiPcS₄ la même chose que pour le CuPcS₄, i.e. seule la première voie d'excitation est réellement efficace.

§ 4.2.3 Simulation de la dynamique de population des états quantiques

La dernière étape dans la détermination de la dynamique des états est la simulation de la dynamique de la population des différents états quantiques pris individuellement. Connaissant maintenant la valeur des différentes constantes de vitesse, il nous est possible de tracer cette évolution dans le.

Pour ce faire, il ne nous reste qu'à reprendre lesdites solutions et à y insérer les valeurs obtenues des constantes de vitesse en question. Les graphes montrant ces résultats sont donnés à la figure 4.1.

Pour la molécule de NiPcS₄, la population maximale de l'état triplet est atteinte environ 15 ps après la première excitation. Pour la molécule de CuPcS₄, la déduction n'est pas aussi simple. Il y a deux états triplets qui peuvent absorber le second photon, et l'on pense que tous deux seront portés dans le même état triplet supérieur. Or, dans une telle situation, contrairement au NiPcS₄, l'absorption maximale par les états transitoires n'a pas nécessairement lieu au moment où la somme des états triplets est maximale.

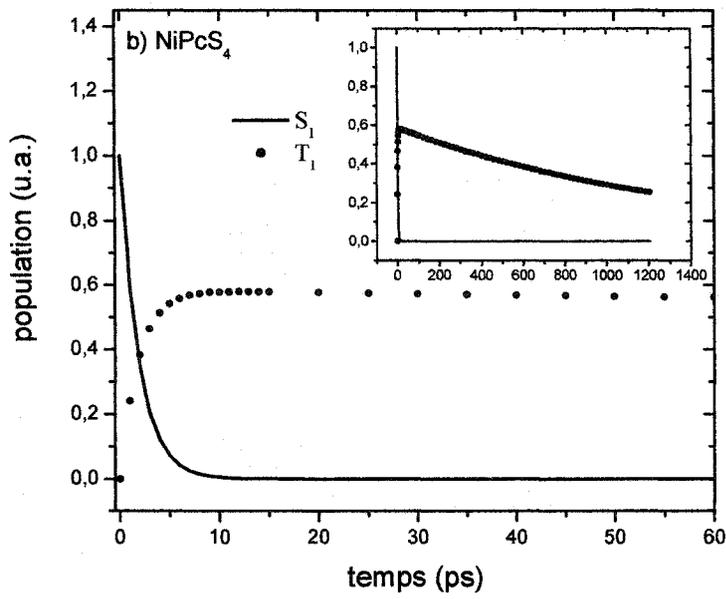
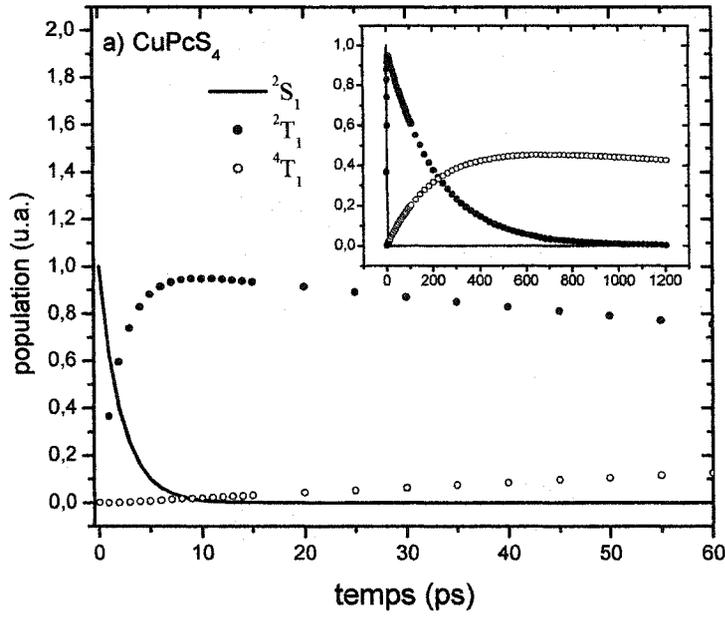


Fig. 4.1 Diagramme d'évolution dans le temps des populations des différents états quantiques

Il faut tenir compte cette fois de la probabilité relative d'absorption photonique des deux états en question comme facteur de pondération dans l'évaluation. En utilisant les résultats obtenus des calculs précédents (voir §3.2.2) et donnés dans le tableau 3.2, on peut obtenir l'absorption relative (A_{rel}) en question, par l'égalité suivante :

$$A_{rel} = \frac{\epsilon_{750nm}^{4T_1} / \epsilon_{750nm}^{2S_1}}{\epsilon_{750nm}^{2T_1} / \epsilon_{750nm}^{2S_1}} \cong 2.6 \quad (10)$$

Ainsi, en pondérant l'absorption de 4T_1 comme étant 2.6 fois plus importante que celle de 2T_1 , on peut obtenir le moment où l'absorption des états 2T_1 et 4T_1 est maximale à environ 425 ps (voir fig. 4.2).

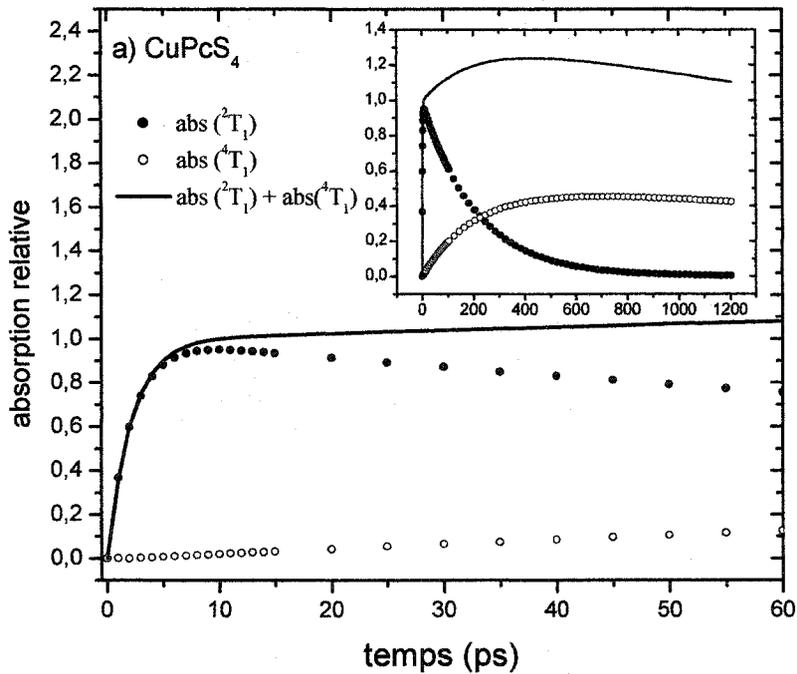


Fig. 4.2 Diagramme d'évolution des absorptions relatives

§ 4.3 Conclusion et perspectives

Le présent travail consiste en la première étape d'un projet de plus grande envergure qui est le développement et le perfectionnement d'une thérapie photodynamique du cancer à deux photons. Les molécules de CuPcS₄ et NiPcS₄ ont été choisies principalement pour leur faible rendement en oxygène singulet, essentiellement dû à leur court temps de vie triplet. Ce faible rendement devient intéressant pour la seconde étape du projet global, soit l'étude du mécanisme d'activation en l'absence d'oxygène.

La première étape était celle de l'étude de la dynamique des états excités des molécules du photosensibilisateur. Le mécanisme de photoactivation proposé étant biphotonique, il nous fallait d'abord établir les états impliqués dans le processus de relaxation suivant la première excitation ainsi que les temps de vie des transitions impliquant ces états.

Les modèles d'états quantiques des molécules ont été décrits et les transitions possibles entre ces états proposées. Par des mesures d'absorption transitoire résolue dans le temps, les constantes de vitesse de ces transitions ont été obtenues. Les simulations numériques nous ont permis de suivre la dynamique de la population de ces différents états. Cela nous permet maintenant, pour chaque produit, de déterminer comment orchestrer de façon optimale une activation biphotonique. Pour les deux molécules, il fut établi que le premier photon serait à 620 nm et le second, à 750 nm. Le délai entre les deux photons quant à lui varie selon la molécule et est d'environ 15 ps pour le NiPcS₄ et 425 ps pour le CuPcS₄.

La méthode expérimentale pour une telle étude photophysique étant maintenant bien établie, d'autres molécules de photosensibilisateur peuvent être portées à l'étude. Le présent montage ne permet cependant que de sonder des molécules ayant un court temps de vie triplet, ne s'avérant donc utiles que pour une étude du mécanisme de photosensibilisation biphotonique en laboratoire. Une technique de photolyse nanoseconde adaptée pour obtenir des délais plus grand que la nanoseconde devra être utilisée si l'on désire étudier des complexes qui pourront être utiles dans l'application clinique du traitement.

La prochaine étape du projet global consiste en l'étude du mécanisme d'activation biphotonique lui-même. Il pourra d'abord être pratiqué sur des biomolécules, en mettant ces dernières en solution avec les molécules du photosensibilisateur choisi. L'activation biphotonique de ces dernières dans la solution devra être suivie d'une étude des réactions qui auront eu lieu subséquemment. Éventuellement, les produits pourront être activés dans un environnement cellulaire, de sorte que l'on puisse obtenir une autre perspective du mécanisme dans un milieu se rapprochant de plus en plus de l'environnement du corps humain.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier le professeur Daniel Houde, pour avoir bien voulu me donner l'opportunité de me joindre à son équipe. Son énergie, son enthousiasme et sa grande connaissance de la science m'ont souvent été d'un grand secours et ont contribué très fortement à mon épanouissement professionnel dans ce domaine, ainsi qu'en général.

Je désire aussi remercier le docteur Claude Pépin, pour avoir constamment agité à titre de conseiller dans à peu près tout ce que j'entreprenais. Sa patience et sa disponibilité m'ont été très chères.

Je voudrais remercier le professeur Johan E. van Lier, qui a pu fournir les molécules que nous avons à ce jour pu étudier.

Merci à tous ceux qui font qu'il fait bon vivre dans le département, plus particulièrement Daniel Robillard, Stéphanie Marengo, Tibérius Brastaviceanu et Jean-François Allard.

Un merci tout particulier à la femme de ma vie ainsi qu'à mes parents, pour leur support en général, plus particulièrement financier...

Références

- Ake R. L. et Gouterman M. (1969), *Porphyrins XIV. Theory for the Luminescent State in VO, Co, Cu Complexes*, Theoret. Chim. Acta (Berl.), **15**, 20-42
- Ben-Hur E. et Rosenthal I. (1986), *Action spectrum (600-700 nm) for chloroaluminum phthalocyanine-induced phototoxicity in Chinese hamster cells*, Laser Life Sci., **1**, 79-86
- Daniell M. D. et Hill J. S. (1991), *A History of Photodynamic Therapy*, Aust. N. Z. J. Surg., **61**, 340-348
- Dongho K., Holten D. et Gouterman M. (1984), *Evidence from Picosecond Transient Absorption and Kinetics Studies of Charge-Transfer States in Copper(II) Porphyrins*, J. Am. Chem. Soc., **106**, 2793-2798
- Dougherty T. J. (1987), *Yearly Review: Photosensitizers: Therapy and detection of malignant tumors*, Photochem. & Photobiol., **45**, 879-889
- Eichler H. J., Günter P. et Pohl D. W. (1986), *Laser-Induced Dynamic Gratings*, Springer-Verlag, Berlin
- Finsen N. R. (1901), *Phototherapy*, J. H. Sequeira Trans., Arnold, London
- Firey P. A. et Rodgers M. A. J. (1987), *Photo-properties of a Silicon naphthalocyanine: a potential photosensitizer for photodynamic therapy*, Photochem. & Photobiol., **45**, 535-538
- Gomer C. J. et Dougherty T. J. (1979), *Determination of [3H]- and [14C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue*, Cancer Res., **39**, 146-151
- Gomer C. J., Doiron D. R., Jester J.V., Szirth B. C. et Murphree A. L. (1983), *Hematoporphyrin derivative photoradiation therapy for the treatment intraocular tumors: examination of acute normal ocular tissue toxicity*, Cancer Res., **43**, 721-727
- Gouterman M., Mathies R. A. et Smith B. E. (1970), *Porphyrins XIX. Triplet and Quartet Luminescence in Cu and VO complexes*, J. Chem. Phys., **52**(7), 3795-3802
- Houde D., Pépin C., Goulet T. et Jay-Gerin J.-P. (1993), *Dynamics of solvated electrons in polar liquids using 2-eV femtosecond laser pulses*, Proceedings Reprint, SPIE Meeting, 17-19 August 1993, Québec, Canada, **2041**, 139-152

- Howe L. et Zhang J. Z. (1997), *Ultrafast Studies of Excited-State Dynamics of Phthalocyanine and Zinc Phthalocyanine Tetrasulfonate in Solution*, J. Phys. Chem. A, **101**, 3207-3213
- Howe L. et Zhang J. Z. (1998), *The Effect of Biological Substrates on the Ultrafast Excited-State Dynamics of Zinc Phthalocyanine Tetrasulfonate in Solution*, Photochem. & Photobiol., **67**(1), 90-96
- Kessel D. (1984), *Haematoporphyrin and HpD: photophysics, photochemistry and phototherapy*, Photochem. & Photobiol., **43**, 117-120
- Lipson R., Baldes E. et Olsen A. (1961), *The use of a derivative of haematoporphyrin in tumor detection*, J. Natl. Cancer Inst., **26**, 1-8
- Marengo S.; Pépin C.; Goulet T.; Houde D (1999), *Time-Gated Transillumination of Objects in Highly Scattering Media Using a Subpicosecond Optical Amplifier*, IEEE J. Select. Topics in Quantum Electron., **5**, 895-901
- McVie J., Sinclair R. S. et Truscott T. G. (1978), *Triplet States of Copper and Metal-Free Phthalocyanines*, J. Chem. Soc. Faraday Trans., **2**, 1870-1879
- Millard R. R. et Greene B. I. (1985), *Direct Determination of Nonradiative Relaxation Rates In Nonfluorescent Metallophthalocyanines*, J. Phys. Chem., **89**, 2976-2978
- Moan J., Petterson E. O. et Christensen T. (1979), *The mechanism of photodynamic inactivation of human cells in vitro in the presence of haematoporphyrin*, Br. J. Cancer, **39**, 398-407
- Nikolaitchik A. V. et Rodgers M. A. J. (1999a)), *Crown Ether Substituted Monomeric and Cofacial Dimeric Metallophthalocyanines. 1. Photophysical Studies of the Free Base, Zinc(II), and Copper(II) Variants*, J. Phys. Chem A, **103**, 7587-7596
- Nikolaitchik A. V. et Rodgers M. A. J. (1999b)), *Crown Ether Substituted Monomeric and Cofacial Dimeric Metallophthalocyanines. 2. Photophysical Studies of the Cobalt (II) and Nickel(II) Variants*, J. Phys. Chem A, **103**, 7597-7605
- Pelliccioli A. P., Henbest K., Kwag G., Carvagno T. R., Kenney M. E. et Rodgers M. A. J. (2001), *Synthesis and Excited State Dynamics of \square -Oxo Group IV Metal Phthalocyanine Dimers : A Laser Photoexcitation Study*, J. Phys. Chem. A, **105**, 1757-1766
- Pépin C.; Houde D.; Remita H.; Goulet T.; Jay-Gerin J.-P. (1992), *Evidence for resonance-enhanced multiphoton ionization of liquid water using 2 eV laser light: Variation of hydrated electron absorbance with femtosecond pulse intensity*, Phys. Rev. Let., **69**, 3389-3392

- Rodriguez J., Kirmaier C. et Holten D. (1989), *Optical Properties of Metalloporphyrins Excited States*, J. Am. Chem. Soc., **111**, 6500-6506
- Rosenthal I., Krishna C. M., Riesz P. et Ben-Hur E. (1986), *The Role of Molecular Oxygen in the Photodynamic Effect of Phthalocyanines*, Radiat. Res., **107**(1) 136-142
- Rückmann I., Zeug A., Herter R. et Röder B. (1997), *On the Influence of Higher Excited States on the ISC Quantum Yield of Octa- α -alkyloxy-substituted Zn-Phthalocyanine Molecules Studied by Non Linear Absorption*, Photochem. & Photobiol., **66**(5), 576-584
- Schaffer A. M., Gouterman M et Davidson E. R. (1973), *Porphyrins XXVIII. Extended Hückel Calculations on Metal Phthalocyanines and Tetrazaporphyrins*, Theoret. Chim. Acta (Berl.), **30**, 9-30
- Smith G., McGimpsey W. G., Lynch M. C., Kochevar I. E. et Redmond R. W. (1994), *An Efficient Oxygen Independent two-Photon Photosensitization Mechanism*, Photochem. & Photobiol., **59**(2), 135-139
- Spikes J. D. (1975), *Porphyrins and related compounds as photodynamic sensitizers*, Ann. N. Y. Acad. Sci., **244**, 496-508
- Stiel H., Teuchner K., Paul A., Freyer W. and Leupold D (1994), *Two-Photon excitation of alkaly-sibstituted magnesium phthalocyanine : radical formation via higher excited states*, J. Photochem. Photobiol. A, **80**, 289-298
- Weishaupt K. R., Gomer C. J. et Dougherty T. J. (1976), *Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor*, Cancer Res., **36**, 2326-2329
- Zhong Q., Wang Z., Liu Y., Zhu Q. et Kong F. (1996), *The ultrafast intramolecular dynamics of phthalocyanine and porphyrin derivatives*, J. Chem. Phys., **105**(13), 5377-5379