

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux

Spécialité : *Chimie moléculaire et macromoléculaire*

Par

Paul DE BONFILS

« Conception de photosensibilisateurs et de pièges réversibles à oxygène singulet : applications en photothérapie dynamique antibactérienne »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13 octobre 2022

Unité de recherche : laboratoire CEISAM UMR CNRS 6230

Rapporteurs avant soutenance :

Fabienne Dumoulin Professeure des Universités, Université d'Acibadem
Gilles Clavier Directeur de recherche, ENS Paris-Saclay

Composition du Jury :

Présidente :	Isabelle Gillaizeau	Professeure des Universités, Université d'Orléans
Examineurs :	Fabienne Dumoulin Gilles Clavier	Professeure des Universités, Université d'Acibadem Directeur de recherche, ENS Paris-Saclay
Dir. de thèse :	Vincent Coeffard	Chargé de Recherche, Université de Nantes
Co-enc. de thèse :	Pierrick Nun Élise Verron	Maître de Conférences, Université de Nantes Maître de Conférences, Université de Nantes

Titre : Conception de photosensibilisateurs et de pièges réversibles à oxygène singulet : applications en photothérapie dynamique antibactérienne

Mots clés : oxygène singulet, photosensibilisateurs, phénalénone, photothérapie dynamique antibactérienne

Résumé : Des études récentes montrent que d'ici 2050 la résistance antimicrobienne pourrait entraîner la mort de 10 millions de personnes chaque année soit 14 fois qu'actuellement. La photothérapie dynamique antimicrobienne (PDTa) pourrait être une des solutions pour y faire face. C'est de ce cadre que s'inscrivent mes travaux de thèse avec plus spécifiquement des applications dans le domaine antibactérien. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de systèmes capables de produire de l'oxygène singulet et à d'autres en mesure de le délivrer. Le premier chapitre de ce manuscrit a été consacré à la synthèse de nouvelles plateformes phénalénones hautement fonctionnalisées et à leurs études photophysiques. Dans

le deuxième chapitre, ces nouveaux photosensibilisateurs ont pu être investigués avec succès pour des applications antibactériennes après l'introduction de groupements hydrophiles. Le troisième chapitre a été dédié à l'élaboration de piège à oxygène singulet réversibles ainsi qu'aux études cinétiques de piégeage et de relargage de ces derniers. Le piège le plus performant a ensuite été greffé à notre motif phénalénone pour l'investiguer pour la stratégie de PDTa par intermittence. Le dernier chapitre a traité de la synthèse d'un nouveau photosensibilisateur de type pyrroloquinone encore jamais décrit à ce jour dans la littérature pour ces capacités de photooxygénation.

Title : Design of photosensitizers and reversible singlet oxygen traps : applications in antibacterial photodynamic therapy

Keywords : singlet oxygen, photosensitizers, phenalenone, antibacterial photodynamic therapy

Abstract : Recent studies show that by 2050 antimicrobial resistance could lead to the death of 10 million people each year which represents 14 times more than currently. Antimicrobial PhotoDynamic Therapy (aPDT) could be one of the solutions to tackle this issue. It was against this background that my thesis work was focused and especially for antibacterial applications. To reach this aim, we are interested in the development of some structures which can produce singlet oxygen and other able to deliver it. The first chapter of this manuscript was devoted to the synthesis of new highly functionalized phenalenone platforms and their photophysical studies. In the

second chapter, these new photosensitizers have been successfully investigated for antibacterial applications after the introduction of hydrophilic groups. The third chapter was dedicated to the development of reversible singlet oxygen traps as well as to the kinetic studies of trapping and releasing them. The best performing trap was then grafted onto our phenalenone pattern to investigate it for the intermittent aPDT strategy. The last chapter deals with the synthesis of new pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one type photosensitizers which have not yet been described in the literature for their photosensitizing abilities.