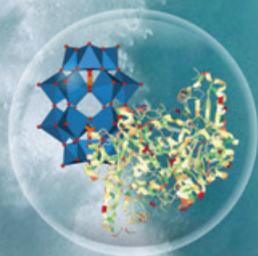
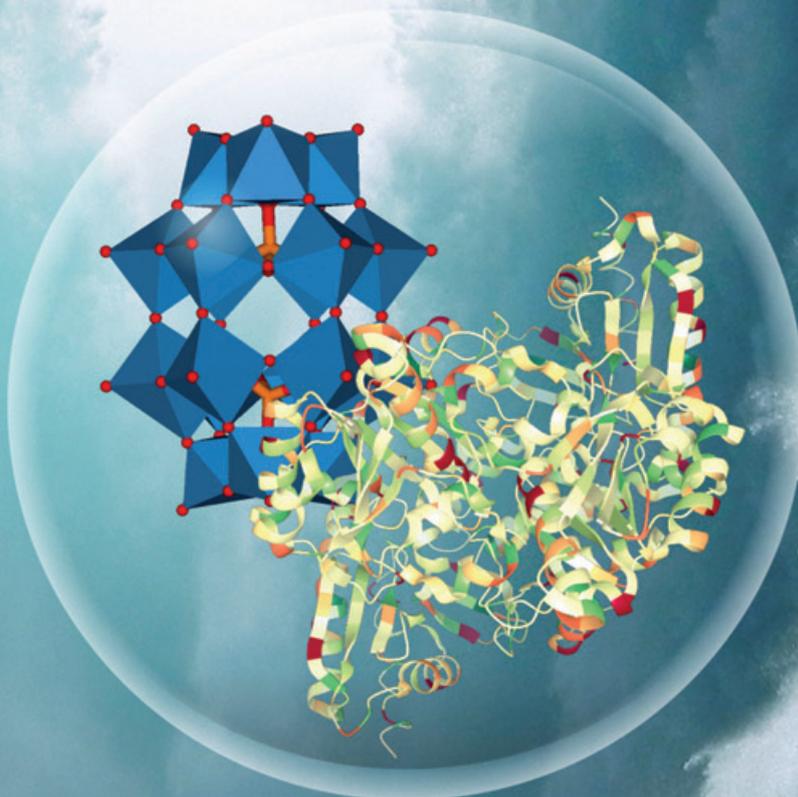
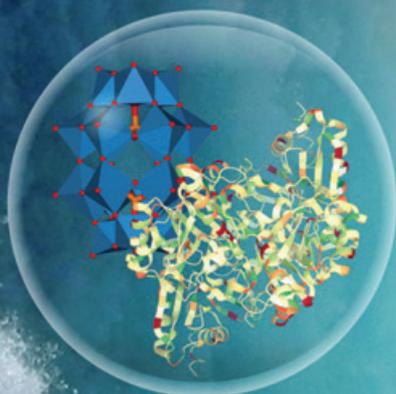
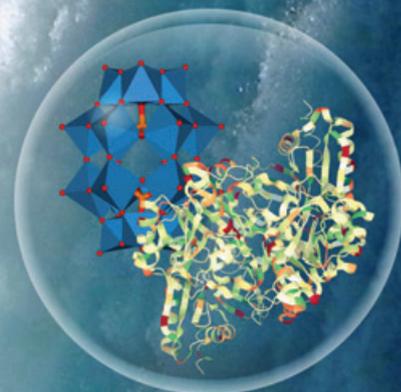
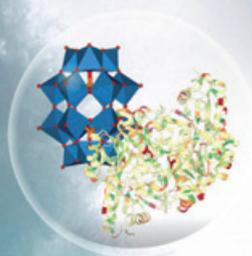


N° 454 - SEPTEMBRE 2020

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**CATALYSE
HYBRIDE**

**ÉLECTRONIQUE
ORGANIQUE**

**GLYCÉROL,
MOLECULE D'ACTUALITÉ**



JOURNÉES
FORMULATION
DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



SUBSTITUTION ET REFORMULATION

Défis d'aujourd'hui
Produits de demain

OUVERTURE
DU **SITE INTERNET**
ET DES **INSCRIPTIONS**
jf2020.utc.fr

Pour tous renseignements :
journeesformulation2020@utc.fr

30 NOVEMBRE
> 2 DÉCEMBRE 2020

**UNIVERSITÉ DE TECHNOLOGIE
DE COMPIÈGNE (UTC) - FRANCE**



l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr
www.societechimiquedefrance.fr

Directeur de la publication : Marc Taillefer

Partenariats : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

RÉDACTION

28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org
www.lactualitechimique.org

Rédactrice en chef : Patricia Pineau

Rédactrice en chef adjointe : Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Responsable de L'Actualité Chimique Découverte :

Minh-Thu Dinh-Audouin

Rubrique Livres : Yves Dubosc

Abonnements : Martine Maman

Webmestre : Pierre Miquel

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, J.-M. Campagne, P. Colombar, P. Dauban, C. de Novion, K. Fajerweg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, T. Hamaide, A. Hervé, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :
Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ABONNEMENT

SCF, Martine Maman
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 60
abonnement@lactualitechimique.org

FABRICATION

MAQUETTE : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com
Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com
IMPRESSION, ROUTAGE : N. Fortin & ses fils imprimeurs
94800 Villejuif, fortimprimerie@wanadoo.fr

PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75116 Paris
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr
aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2020 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : septembre 2020

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration.



Plus que jamais, intensifier la recherche en chimie

Les mois s'égrènent et la situation se complique – énergie, santé, nutrition, environnement... – : aurait-on pu le prévoir ? La question n'est pas là. Il faut trouver des solutions et notre conviction est que les chercheurs, ingénieurs et enseignants en chimie ont un rôle à jouer. Encore faudra-t-il que les états définissent et financent des programmes ambitieux. Est-ce que la loi de programmation pluriannuelle de la recherche sera au rendez-vous ? Nous suivrons les évolutions au cours des mois à venir et *L'Actualité Chimique* se fera l'écho des décisions et réactions.

Preuves à l'appui

Les grandes épidémies ont été éradiquées grâce à des médicaments et vaccins qui contiennent tous des molécules et substances chimiques, mais pour cela, il faut d'excellents chimistes, et donc un enseignement solide de la chimie au lycée et à l'université. Quand on consulte les classements des grands centres de recherche dans le monde, force est de constater que la France recule. L'« à propos » de ce numéro tire la sonnette d'alarme pour la pharmacie, mais cela est malheureusement

vrai dans d'autres domaines. Nous reviendrons sur le risque de pénurie de chimistes dans un prochain dossier.

De bonnes raisons d'être optimistes ?

Ce numéro vous en propose car, fort heureusement, le dynamisme, la créativité, la passion qui vous anime ouvrent des perspectives joyeuses. La catalyse hybride en est une. La quête de synergie entre la chimie et la biologie est une voie d'avenir avec des résultats concrets et prometteurs. Qui aurait pu prévoir le couple prometteur entre chimie et virus adéno-associés (à découvrir), ou imaginer une électronique organique ou des OLED phosphorescentes ? Les chimistes n'ont pas dit leur dernier mot, et l'histoire est là pour nous le prouver a posteriori dans l'article de J.-C. Archambault et F. Bonté. Pour conclure, nous devons favoriser une évolution raisonnée et bénéfique de la chimie dans le contexte du XXI^e siècle.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

ÉDITORIAL	1
Plus que jamais, intensifier la recherche en chimie, par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos de la quinone, par P. Avenas	3
À PROPOS DE	4
Pas de véritable pharmacien sans une formation solide en chimie, par l'Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique	4
DOSSIER :	7
LA CATALYSE HYBRIDE, UNE SYNERGIE PUISSANTE ENTRE CATALYSES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE	
<i>Coordinateurs : Egon Heuson et Franck Dumeignil</i>	
La catalyse, la diversité au service de l'efficacité, par E. Heuson, R. Froidevaux, I. Itabaiana Jr, R. Wojcieszak, M. Capron et F. Dumeignil	7
Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride, par E. Heuson, R. Froidevaux, I. Itabaiana Jr, R. Wojcieszak, M. Capron et F. Dumeignil	11
Cinquante nuances de catalyse hybride, par E. Heuson, R. Froidevaux, J.-S. Girardon, I. Itabaiana Jr, R. Wojcieszak, M. Capron, S. Paul et F. Dumeignil	18
L'avènement des matériaux multi-catalytiques hybrides, vers une combinaison optimale des catalyseurs, par E. Heuson, R. Froidevaux, I. Itabaiana Jr, R. Wojcieszak, M. Capron et F. Dumeignil	27
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	37
Chimie et virus adéno-associés, un couple prometteur pour la thérapie génique, par M. Mével, S. Guin, E. Ayuso et D. Deniaud	37
Glycérol et dérivés : des molécules d'actualité, par J.-C. Archambault et F. Bonté	44
La chiralité à la lumière des matériaux moléculaires : une nouvelle direction pour l'électronique organique, par K. Dhbaibi, S. Kasemthaveechok, J. Crassous et L. Favereau	49
<i>Principes et substances actifs</i>	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris	58
EN BREF	60
LIVRES ET MÉDIAS	62
AGENDA	64
ACTUALITÉS DE LA SCF	65
La SCF offre 100 simulations d'entretien d'embauche	65
UN POINT SUR	75
Fiche n° 79 : Nouvelles générations d'OLED phosphorescentes, par C. Poriel	75



Couverture :

Conception Egon Heuson.

La catalyse hybride, qui combine catalyseurs chimiques et biocatalyseurs dans des tandems catalytiques intégrés, est une approche interdisciplinaire particulièrement prometteuse pour la réalisation de cascades catalytiques innovantes permettant l'obtention de nouveaux composés chimiques.

Enzyme : Protein Data Bank in Europe (www.ebi.ac.uk/pdbe) ; catalyseur : Axiosaurus (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dawson_ion.png) ; cascade : PXFuel.com (www.pxfuel.com/en/free-photo-xicau).

À propos de la quinone

La quinone a été découverte en 1820 par Pelletier et Caventou dans l'écorce du quinquina, un arbre originaire des Andes, en Amérique du Sud (cf. *L'Act. Chim.* n° 390, 2014). Et la quinone ? A-t-elle un rapport avec la quinine ? Oui, mais indirectement, par l'intermédiaire du quinquina.

Une écorce pleine de ressources

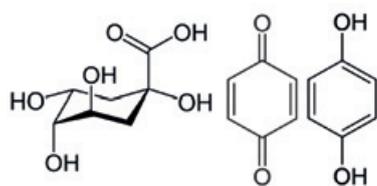


Écorce de quinquina.

Dès 1806, le pharmacien et chimiste français Vauquelin avait publié la découverte dans l'écorce de quinquina d'un acide dont il écrivait : « *Concluons donc que cet acide est véritablement différent de tous ceux qui sont connus maintenant, et donnons-*

lui le nom d'acide kinique du mot quinquina, en attendant que, mieux connu dans sa nature et ses combinaisons, on puisse lui en donner un meilleur. » La réserve que faisait Vauquelin est inhabituelle et surprenante pour deux raisons. D'une part, Vauquelin l'ignorait donc, un chimiste allemand avait publié en 1790 la découverte de ce même acide et lui avait donné le nom tout à fait équivalent, *Chinasäure*, toujours actuel (où *China* traduit l'espagnol *quina*, « écorce de quinquina »). D'autre part, le nom donné par Vauquelin sera bel et bien retenu, certes sous une orthographe modernisée, *acide kinique*, attestée dans un ouvrage de Brisseau de Mirbel de 1815. En anglais, *quinic acid* est attesté en 1813, et le nom espagnol est *ácido quínico*.

De l'acide kinique à la quinone



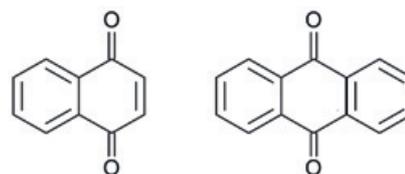
Acide kinique, quinone et hydroquinone.

Travaillant au laboratoire de Liebig, le chimiste allemand Woskressensky a publié en 1838 la découverte d'un dérivé par oxydation de l'acide kinique, qu'il a curieusement nommé en allemand *Quinoyl*, comme si c'était un radical (cf. *Benzoyl*, proposé par Liebig et Wöhler en 1832). Dès 1840, Berzelius a renommé cette substance en suédois *kinon* (toujours actuel en suédois, ainsi que *kinin*, « quinine »), repris en allemand *Chinon*, en anglais et en français *quinone*, en espagnol *quinona*. Peu après, Wöhler obtenait le dérivé qu'il a nommé *Hydrochinon* en 1844, en français *hydroquinone*.

Et voilà comment, à partir de la même écorce de quinquina, on arrivait à deux substances nommées *quinine*, avec le suffixe *-ine* d'un alcaloïde, et *quinone*, avec le suffixe *-one* d'une cétone.

Et beaucoup d'autres quinones

Par la suite seront nommées la naphtoquinone (naphtalène di-cétone) et l'antraquinone (anthracène di-cétone), d'où les familles moléculaires des naphtoquinones et des anthraquinones, comportant divers substituants.



Naphtoquinone et anthraquinone.

Ainsi, la juglone et la lawsone, principes colorants du brou de noix et du henné, sont des naphtoquinones (cf. *L'Act. Chim.* n° 413, 2016). Et c'est sur une anthraquinone qu'est basé le procédé industriel de fabrication du peroxyde d'hydrogène, constituant de l'eau oxygénée, et cela nous donne l'occasion d'évoquer l'un des phénomènes les plus extraordinaires que l'on peut observer dans le monde des insectes.

Le bombardier chez les insectes



1. Un coléoptère bombardier projetant son liquide brûlant.



2. Bombardier commun (*Brachinus crepitans*).

Wikipédia, licence cc-by-sa-2.0, Udo Schmidt, Deutschland.

Il existe des coléoptères, de la famille des carabes, qui disposent d'un incroyable moyen de défense. Ils sécrètent dans deux poches abdominales un liquide, stabilisé par un inhibiteur, constitué d'eau, de 10 % d'hydroquinones (hydroquinone et méthyl-hydroquinone) et de 25 % de peroxyde d'hydrogène. En cas de danger, l'insecte expulse vers ses agresseurs le contenu de ces poches qui se mélange vers l'orifice à des enzymes dont une peroxydase, et forme un jet bruyamment explosif : les hydroquinones dégagent de l'hydrogène qui se combine à l'oxygène dégagé par le peroxyde, et il en résulte le jet brûlant (jusqu'à 100 °C) d'une solution aqueuse de quinones. Ainsi, le coléoptère vient facilement à bout d'une horde de fourmis, qui ne sont munies que de leur modeste acide formique.

Épilogue

Il existe environ 500 espèces de bombardiers, notamment dans le genre *Brachinus* (du grec *brachus*, « court », car leurs élytres sont courts), dont le plus commun en Eurasie est *Brachinus crepitans*, connu pour ses crépitements. C'est incontestablement l'un des résultats les plus étonnants de l'évolution des espèces... mais Buffon nous a prévenus : « *Il ne faut rien voir d'impossible, s'attendre à tout, et supposer que tout ce qui peut être, est.* »

Pierre AVENAS,
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.
pier.avenas@orange.fr

Pas de véritable pharmacien sans une formation solide en chimie

En cette période de crise sanitaire qui nous fait craindre la résurgence de grandes maladies infectieuses pandémiques, la découverte conjointe de nouvelles « armes thérapeutiques » préventives et curatives est plus que jamais indispensable. Si les « médicaments biologiques » (macromolécules) comme les vaccins jouent un rôle primordial dans la prévention des maladies infectieuses, les molécules synthétiques de faible poids moléculaire occupent une place centrale, non seulement dans l'arsenal prophylactique, mais surtout dans le traitement curatif de très nombreuses pathologies d'origine bactérienne, parasitaire ou virale. Dans ce contexte, l'Académie nationale de pharmacie a diffusé le 30 mars 2020 un communiqué de presse intitulé « Covid-19 et médicaments : il est urgent de refaire confiance à la chimie » [1], incitant notamment les pouvoirs publics à « développer l'enseignement de la chimie d'une manière générale et, en particulier, au cours des études de pharmacie. » Ce communiqué de presse a été relayé le 11 mai par un second communiqué signé par six associations d'enseignants-chercheurs des facultés de pharmacie et par les sections 80, 81, 85 et 86 du Conseil National des Universités, avec pour mot d'ordre : « Replaçons les sciences fondamentales au cœur de la formation et de la recherche pharmaceutique » [2].

En effet, le savoir-faire de la France en matière de découverte et de production de substances actives médicamenteuses d'origine synthétique, florissant des années 1950 aux années 1990, est aujourd'hui moribond, plongeant notre pays dans une double problématique de déficit d'innovation thérapeutique et de grande dépendance en vue d'assurer notre approvisionnement en molécules indispensables à nos besoins sanitaires essentiels.

Parmi les grands noms associés à la découverte de médicaments ainsi qu'à l'essor de l'industrie pharmaceutique en France, les pharmaciens ont tout naturellement joué un rôle majeur. Nous ne pouvons notamment pas oublier de mentionner Ernest Fourneau (1872-1949) et son implication dans la découverte du premier anesthésique local de synthèse (stovaïne), Pierre Fabre (1926-2013) avec la commercialisation de la Navelbine® (vinorelbine), anticancéreux hémisynthétique issu des études sur la pervenche de Madagascar réalisées par Pierre Potier (1934-2006), lui-même pharmacien. Pierre Potier a de plus découvert un autre anticancéreux hémisynthétique, le Taxotère® (docétaxel), issu d'un produit naturel (10-désacétylbaccatine III) de l'if européen. On pourrait encore citer d'autres pharmaciens qui de près ou de loin ont également participé à la découverte et/ou au développement de nombreux médicaments.

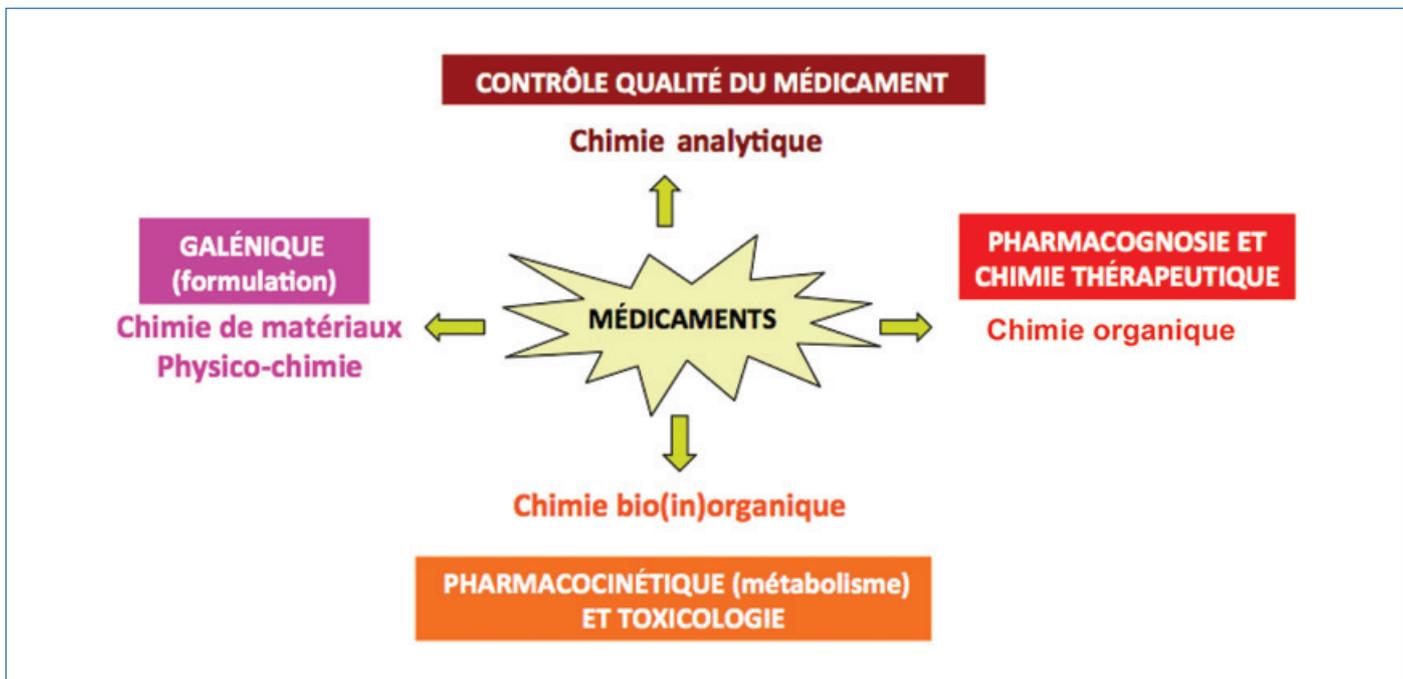
Il est intéressant de rappeler que par le passé, le pharmacien était aussi appelé « pharmacien-chimiste ». Cette appellation témoignait du rôle capital de la chimie dans la formation scientifique du pharmacien et de la richesse de son parcours scientifique qui conduisait à une maîtrise des disciplines chimiques et biologiques. Cette formation à l'interface a en effet permis à de nombreux pharmaciens d'occuper une place

de premier plan dans la conception et la découverte des médicaments, ou encore à Henri Moissan (pharmacien) d'être le premier Français à recevoir un prix Nobel en chimie (1906) comme récompense pour ses travaux, notamment sur l'isolement du fluor.

Il est aujourd'hui bien triste de constater que le cursus des études de pharmacie en France subit depuis des années des réformes à répétition, conduisant à une diminution des heures consacrées aux matières scientifiques fondamentales comme la chimie ou encore la biophysique et les mathématiques. Une enquête réalisée auprès des 24 facultés de pharmacie françaises montre ainsi que le volume horaire consacré à l'enseignement de la chimie aux étudiants en pharmacie a été réduit de 10 à 40 % selon les facultés entre 2000 et 2020 ! Pire encore, outre un appauvrissement scientifique conséquent, ces réformes mènent à une déstructuration des contenus pédagogiques, se traduisant notamment par un dégoût de nombreux étudiants vis-à-vis de ces disciplines.

Ces matières fondamentales, comme le nom l'indique, sont pourtant essentielles pour que nos étudiants puissent acquérir un socle scientifique de qualité lors de leur formation de premier cycle afin de pouvoir aborder sereinement les matières professionnalisantes du second cycle et d'envisager une éventuelle spécialisation via une double formation (doctorat d'État en pharmacie + doctorat d'université en science) leur permettant de s'engager vers des carrières dans le domaine de la R & D pharmaceutique. Les matières professionnalisantes du cursus de pharmacie telles que la pharmacognosie (ou chimie des substances naturelles d'intérêt thérapeutique), la chimie thérapeutique (ou chimie médicinale), la pharmacocinétique, la pharmacie galénique, la toxicologie et le contrôle de qualité du médicament sont toutes étroitement dépendantes des enseignements de chimie du premier cycle (chimie générale, organique, bio(in)organique, chimie des matériaux et chimie analytique). Ainsi, il serait juste d'affirmer qu'il ne peut y avoir de véritable pharmacien sans formation solide en chimie (voir figure).

La crise sanitaire que nous traversons aujourd'hui est venue mettre en lumière le besoin urgent, pour nous, de rappeler aux autorités que l'enseignement des matières fondamentales dans les cursus universitaires scientifiques, et en particulier dans le cursus de pharmacie, peuvent et doivent jouer un rôle majeur au bénéfice de la santé, notamment en assurant une formation de qualité aux futurs professionnels de santé que sont les pharmaciens et permettant à ces derniers de demeurer les spécialistes du médicament dans toutes ses dimensions, de sa conception à sa dispensation en passant par sa production. Considérant que l'essentiel de l'arsenal thérapeutique dont le monde dispose aujourd'hui est constitué de médicaments de nature chimique et que le pharmacien est par définition le spécialiste du médicament, l'appellation « pharmacien-chimiste », utilisée par le passé, se justifie encore de nos jours.



Corrélations entre les différentes matières fondamentales du premier cycle des études de pharmacie et celles professionnalisantes du second cycle universitaire.

À cet égard, nous pensons que les enseignements pratiques et théoriques de chimie, de biophysique et de biomathématique dispensés dans les facultés de pharmacie de France doivent être totalement repensés. Il est plus qu'urgent de rehausser cette formation de base du cursus de pharmacie et de donner des moyens sérieux pour la pédagogie (augmenter le nombre d'heures de cours magistraux et de travaux pratiques des disciplines fondamentales, cours en présentiel, équipements techniques, salles de TP aux normes, etc.). Le rôle du pharmacien dans la recherche sur le médicament doit demeurer au cœur de l'innovation thérapeutique. D'autre part, l'intérêt des pouvoirs publics pour la recherche de nouveaux médicaments doit être constant au fil du temps

et non soumis à des effets de mode lorsque nous nous sentons menacés... Il est ainsi nécessaire d'encourager la recherche en chimie thérapeutique par le soutien des équipes de recherche dédiées, ainsi que par la création d'un vaste programme de recherche publique (nationale et européenne) sur la conception de nouveaux médicaments.

Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (AFECT)

[1] www.acadpharm.org/dos_public/COVID_ET_CHIMIE_2020.03.30_VF1.PDF
 [2] www.afect.fr/index.php/fr



A l'occasion de la 37^{ème} édition des Journées Françaises de Spectrométrie de Masse, la SFSM aura le plaisir de vous accueillir pour la première fois à Marseille, du 16 au 19 novembre 2020.

Nous vous recevrons dans le cadre magnifique du Palais du Pharo (de l'occitan *faròt*, *phare*), situé à l'entrée du Vieux Port, et dont la construction fut ordonnée par Napoléon III pour l'impératrice Eugénie dans la deuxième moitié du XIX^e siècle.

Nous vous proposons un programme scientifique riche, construit autour de 8 conférences plénières, 40 communications orales, sessions posters et constructeurs, et qui se déroulera du lundi 16 novembre à 14h00 au jeudi 19 novembre à 15h30 avec un après-midi libre, le mercredi 18 novembre. Comme tous les ans, la conférence débutera avec une formation proposée par la SFSM, programmée le 16 novembre à 8h30 au Palais du Pharo. Cette année, Pr Jean-Luc Wolfender de l'Université de Genève animera un cours/atelier sur les réseaux moléculaires.



Dans le cadre du cocktail de bienvenue organisé sous forme d'un apéritif dînatoire, la société Shimadzu vous invite à une dégustation des Vins de Cassis - AOC, domaine Clos Sainte Magdeleine, présentés directement par le vigneron.

En espérant vous y retrouver nombreux,


pour le Comité d'Organisation

THÉMATIQUES PROPOSÉES

Analyse de surfaces, Couplage avec des techniques séparatives, Chimie des ions, Développement instrumental, Polymères, Bio-polymères, Sciences Omiques, Mélanges complexes, Quantification et analyse ciblée, *Forensics*, Analyse structurale, Patrimoine, Astro

INVITÉS CONFÉRENCES PLÉNIÈRES

Rodolphe ANTOINE (Université de Lyon 1); Donatella CARUSO (Milan University); Maria Elisa CRESTONI (Università di Roma "La Sapienza"); Ron HEEREN (Maastricht University); Martin LARSEN (University of Southern Denmark); Marc LITAUDON (Université Paris Saclay); Ryan RODGERS (Florida State University); Emmanuelle SACHON (Sorbonne Université)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Carlos AFONSO; Christine ENJALBAL; Luke MACALEESE; Alain MUSELLI; David ROPARTZ; Aura TINTARU; Joëlle VINH



DATES IMPORTANTES

3 Février 2020 – Ouverture du site internet

3 Février 2020 – Ouverture des inscriptions et soumission des abstracts

27 Septembre 2020 – Fin de soumission des abstracts communications orales

18 Octobre 2020 – Notifications acceptation communications orales

1^{er} Novembre 2020 – Fin des inscriptions *early bird*

1^{er} Novembre 2020 – Fin de soumission des abstracts posters

Contacts : C. CHENDO , V. MONNIER et A. TINTARU – Aix - Marseille Université

<https://jfsm2020.sciencesconf.org/>

La catalyse hybride, une synergie puissante entre catalyses chimique et biologique

Ce dossier de quatre articles porte sur les réactions multi-catalytiques qui mettent plus particulièrement en jeu le nouveau concept de catalyse hybride. Il se veut didactique et accessible à un public large mais spécialisé, depuis les étudiants en second cycle jusqu'aux chercheurs confirmés en catalyse, que cette dernière soit chimique ou biologique.

Après quelques rappels de notions de base en (bio)catalyse dans le premier article, les articles suivants apporteront progressivement des informations plus pointues et expertes du domaine. Ce dossier pourra ainsi, par exemple, servir de base à un cours sur la catalyse hybride permettant de sensibiliser un public composé de spécialistes en catalyse chimique ainsi qu'en catalyse biologique, à la croisée de ces deux mondes dont la convergence de plus en plus marquée verra l'émergence des procédés catalytiques hybrides du futur.

Aussi, le premier article présente les fondamentaux régissant la catalyse, ainsi que les avantages qui font des catalyseurs chimiques et biologiques des éléments incontournables des procédés chimiques modernes.

Le second article abordera plus en détail les caractéristiques intrinsèques des réactions multi-catalytiques et introduira le concept de catalyse hybride en lui-même, combinant catalyseurs chimiques et biologiques.

Le troisième article de ce dossier se concentre sur les différents domaines d'applications couverts par la catalyse hybride, étayés par des exemples marquants qui soulignent un intérêt grandissant des communautés de la catalyse.

Enfin, une attention toute particulière est portée dans le quatrième et dernier article sur les matériaux multi-catalytiques hybrides (MMCH). Combinant différents sites catalytiques au sein d'un seul et même matériau, les MMCH développent des propriétés supplémentaires par rapport à celles des catalyseurs mis en œuvre de manière isolée, incluant des effets de synergie.

Cette série d'articles interpellera les spécialistes en catalyse chimique et en catalyse enzymatique en permettant de lever certains préjugés que ces deux mondes peuvent exprimer l'un envers l'autre, et qui sont tous naturels eu égard aux spécificités et différences de fonctionnement des systèmes catalytiques respectifs. De la même manière, certaines assertions pourront sembler étonnantes de prime abord, mais il conviendra toujours de se rappeler qu'elles peuvent s'appliquer plus à l'un des deux types de catalyseurs auquel le lecteur est moins habitué.

C'est cette richesse et cette diversité qui rendent le concept de catalyse hybride particulièrement attractif en ouvrant le champ des possibles aux deux mondes, leur offrant de nouvelles perspectives au travers de leur combinaison intime.

Egon HEUSON et **Franck DUMEIGNIL***,
coordinateurs du dossier

* egon.heuson@univ-lille.fr ; franck.dumeignil@univ-lille.fr

La catalyse, la diversité au service de l'efficacité

Résumé

On estime aujourd'hui que 90 % des procédés chimiques font appel à au moins un catalyseur, et que 30 à 40 % de l'économie mondiale dépendent directement ou indirectement de l'utilisation de catalyseurs. Ces espèces chimiques ou biologiques sont extrêmement répandues au niveau industriel ; elles permettent de mieux maîtriser la sélectivité et la spécificité d'une grande diversité de réactions chimiques pour la formation à façon de composés cibles très variés, en jouant sur les chemins réactionnels et donc les énergies d'activations, tout en favorisant le plus souvent la cinétique. De manière générale, les catalyseurs sont le lieu d'environnements physicochimiques aux propriétés différentes de celles des milieux réactionnels conventionnels. Ils favorisent ou permettent des événements réactionnels spécifiques (acte catalytique) mettant en œuvre leurs propriétés, et permettent même la création de nouveaux intermédiaires réactionnels facilitant et/ou orientant les réactions. La diversité des catalyseurs permet d'accéder à un panel extrêmement large de mécanismes moléculaires plus ou moins complexes dont la compréhension permet en retour un meilleur contrôle des réactions et l'optimisation de procédés catalytiques, ainsi que leur couplage raisonné selon des réactions dites « multi-catalytiques » qui tirent bénéfice des propriétés supplémentaires inédites de ces systèmes catalytiques ainsi assemblés.

Mots-clés

Catalyse, énergie d'activation, biocatalyseur, catalyseur chimique, procédés catalytiques.

Abstract

Catalysis, diversity at the service of efficiency

It is estimated today that 90% of the chemical processes use at least one catalyst, and that 30-40% of the world economy depends directly or indirectly on the use of catalysts. These chemical or biological species are extremely widespread at the industrial level; they make it possible to better control the selectivity and specificity of a wide variety of chemical reactions for the customised formation of very varied target compounds, by playing on the

reaction pathways and thus the activation energies, while most often favouring kinetics. In general, catalysts are the site of physicochemical environments with properties different from those of conventional reaction media. They promote or allow specific reaction events (catalytic act) implementing their properties, and even allow the creation of new reaction intermediates facilitating and/or directing reactions. The diversity of catalysts provides access to an extremely wide range of more or less complex molecular mechanisms, the understanding of which allowing for a better control of reactions and optimisation of catalytic processes, as well as their reasoned coupling according to so-called "multi-catalytic" reactions that benefit from the additional novel properties of these catalytic systems assembled in this way.

Keywords Catalysis, activation energy, biocatalyst, chemocatalyst, catalytic processes.

Le développement de procédés chimiques plus écoresponsables est désormais reconnu comme une priorité. La raréfaction des ressources fossiles et le changement climatique imposent de repenser complètement nos habitudes de consommation et notre modèle de production. En phase avec la formalisation du concept largement adopté de *chimie verte* de Anastas et Warner [1], les chimistes recherchent des alternatives plus efficaces aux modes de synthèses conventionnels, qui soient moins énergivores, économiquement plus performantes et plus respectueuses de l'environnement. Les procédés catalytiques peuvent répondre à la plupart de ces exigences. Ils se caractérisent par la mise en œuvre d'au moins une espèce chimique particulière appelée *catalyseur* destinée à promouvoir une ou plusieurs étapes réactionnelles précises, qu'elle soit chimique (*chémo-catalyseur*, avec des catalyseurs homogènes ou hétérogènes) ou biologique (*bio-catalyseur*, comme les enzymes, les levures, les bactéries, etc.). L'utilisation de catalyseurs génère des conditions permettant de faciliter le passage des barrières énergétiques des réactions. Plus particulièrement, les catalyseurs permettent la formation de nouveaux intermédiaires réactionnels, covalents ou non covalents, possédant des états énergétiques propres, en dessinant ainsi des chemins réactionnels qui présentent des séquences de sauts énergétiques à franchir moins importants (*figure 1*). L'énergie d'activation (E_a) globale de la réaction est alors abaissée.

Un *catalyseur* est une espèce augmentant la vitesse d'une réaction chimique sans en modifier l'équilibre énergétique et qui se retrouve dans son état initial à l'issue de cette dernière.

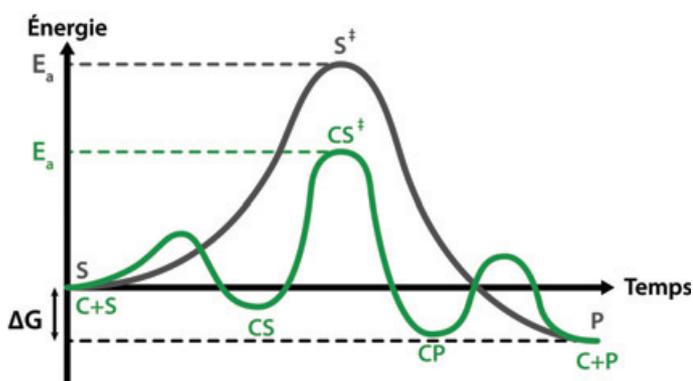


Figure 1 - Schéma énergétique d'une réaction chimique de la transformation d'un substrat (S) en un produit (P), en absence (courbe noire) et en présence (courbe verte) d'un catalyseur (C). Le catalyseur permet d'abaisser l'énergie d'activation (E_a) de la réaction en induisant un chemin réactionnel différent impliquant de nouveaux intermédiaires réactionnels CS et CP, S^\ddagger et CS^\ddagger étant les états activés (états de transition) du substrat et du complexe catalyseur-substrat, respectivement.

Pour cela, le catalyseur peut agir de plusieurs manières au niveau moléculaire, notamment en aidant, dans le cas de réactions multi-composants, à finement disposer les réactifs, dénommés également substrats, à la bonne distance les uns des autres, et surtout dans une orientation idéale. L'un des meilleurs exemples est celui des enzymes possédant un site actif dont la configuration tridimensionnelle très précise oriente les substrats selon des positions idéales. Ce faisant, l'énergie d'activation nécessaire à la création, la destruction ou la modification de la liaison chimique concernée est nettement abaissée.

Une autre possibilité d'action pour assister le franchissement de la barrière énergétique consiste en la fragilisation de la liaison chimique à modifier/rompre. Pour cela, certains catalyseurs vont impliquer leurs propres fonctions chimiques dans le mécanisme réactionnel, sous la forme, par exemple, de sites acides/bases ou de centres électrophiles/nucléophiles. C'est le cas de certains catalyseurs chimiques, comme par exemple, les oxydes et oxyhydroxydes de métaux (MO/MOOH), qui vont même jusqu'à disposer à la fois de sites acides et basiques de nature différente sur leur surface, permettant la réalisation de plusieurs réactions catalytiques successives [2-3]. À titre d'exemple, la *figure 2* représente le mécanisme général d'une réaction impliquant sites acides et sites basiques sur une surface de MOOH, générés à partir de la même fonction hydroxyle. Les auteurs mentionnent l'existence de fonctions -OH présentant des pK_a différents, et donc une réactivité acide-base différente. Toutefois, son fonctionnement pourrait s'apparenter à l'action de paires acides-bases pour certains hydroxydes au sein d'une même fenêtre de pK_a . Cette réaction implique l'hydrolyse du benzaldéhyde diméthylacétal catalysée par un site acide, suivie d'une condensation catalysée par un site basique d'un MOOH. Dans la première étape, la surface de l'oxyhydroxyde de métal est déprotonée par l'action de molécules d'eau du milieu. En présence de sites acides, le (diméthoxyméthyl)benzène (1) est protoné et, par la perte subséquente de molécules de MeOH, donne du benzaldéhyde (2). Dans l'étape suivante, les groupes hydroxyle déprotonés agissent comme des bases actives pour extraire les protons du méthylène malononitrile actif en formant un carbanion, qui attaque la molécule de benzaldéhyde adsorbée à la surface comme indiqué, conduisant finalement au 2-benzylidènemalononitrile (3) par libération d'une molécule d'eau. Sans l'utilisation de ce catalyseur, la réalisation de la réaction impliquerait bien évidemment des étapes acides et basiques découplées successives.

Les MOOH ne sont bien évidemment pas les seuls catalyseurs chimiques à présenter plusieurs sites catalytiques distincts pour la réalisation d'étapes réactionnelles successives, et de nombreux autres matériaux ont déjà été utilisés dans cette optique [4-5]. Ce concept, ouvrant la voie aux réactions

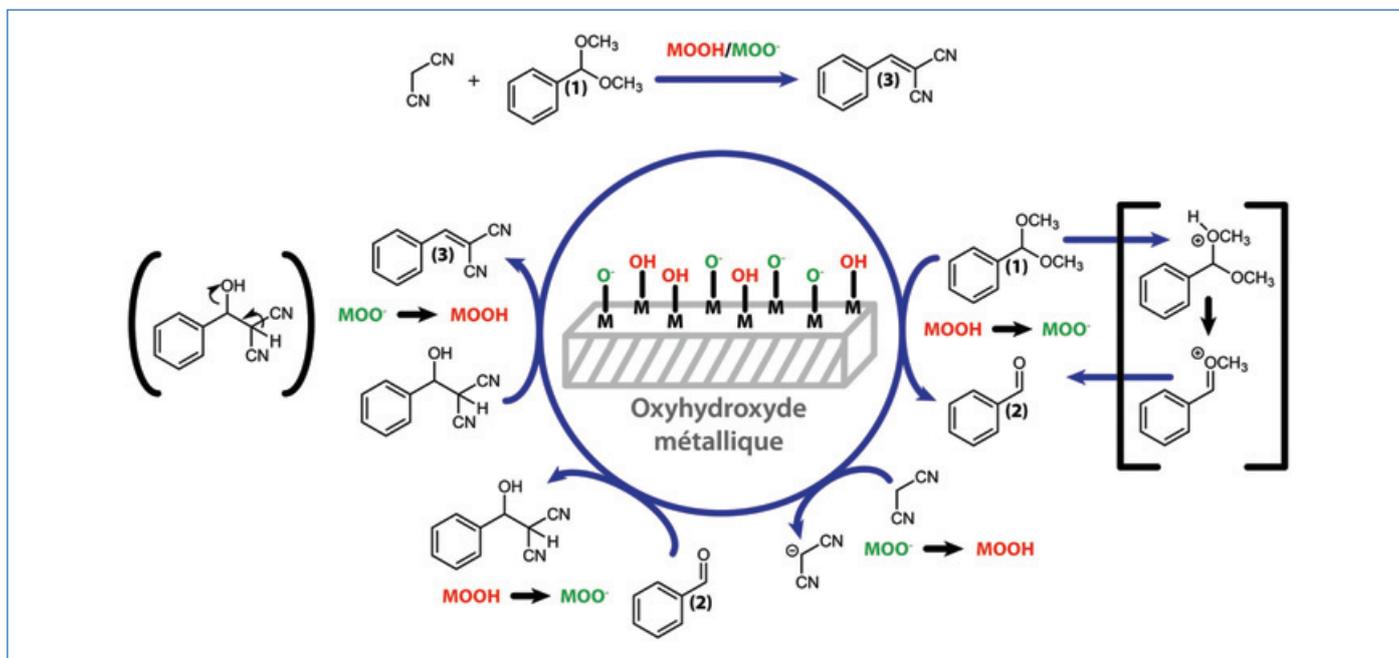


Figure 2 - Conversion catalytique du (diméthoxyméthyl)benzène (1) en 2-benzylidènemalononitrile (3) à l'aide d'un oxyhydroxyde métallique présentant des fonctions acides et basiques à sa surface [2].

multicatalytiques, a en effet déjà été exploité à plusieurs reprises pour diverses applications.

La réaction de Guerbet est un exemple particulièrement intéressant qui implique cette fois des sites de natures très distinctes à la surface des catalyseurs, contrairement à la réaction présentée ci-dessus qui implique des fonctions -OH au comportement versatile. Marcel Guerbet découvrit en effet à la fin du XIX^e siècle qu'il était possible de condenser des alcools primaires à relativement haute température, pour former des alcools β -insaturés à longues chaînes. Le procédé éponyme est exploité par plusieurs grands industriels pour la génération d'alcools possédant jusqu'à 32 atomes de carbone [6]. La génération d'un tel éventail de molécules permet de satisfaire un large panel d'applications, de la confection de peintures et lubrifiants jusqu'à la cosmétique. De nombreux matériaux catalysant la réaction de Guerbet ont été proposés. S'il a été suggéré que des bases solides telles que MgO permettent la conversion directe de l'éthanol en butanol [7], la majorité des études propose des catalyseurs multifonctionnels dont le fonctionnement est décrit ci-après. Notons que cette différence (conversion directe ou multi-étape) semble être imputable aux conditions réactionnelles utilisées, et en particulier à la température, donnant lieu à deux mécanismes réactionnels possibles [8]. Concernant le mécanisme multi-étape, la réaction de Guerbet fait successivement appel à un site d'oxydoréduction (déshydrogénation), un site basique, un site acide et, enfin, à nouveau à un site d'oxydoréduction (hydrogénation) qui sont très probablement proches les uns des autres afin d'assurer la séquence réactionnelle [9]. Comme présentée dans la *figure 3*, la première étape du mécanisme réactionnel repose sur la déshydrogénation de l'alcool en aldéhyde. Ce dernier va alors subir une réaction d'aldolisation avec un second aldéhyde sur le site catalytique basique, pour donner un intermédiaire qui sera déshydraté par le site acide en une énone conjuguée. Cette dernière va enfin être ré-hydrogénée grâce aux espèces hydrogène déposées sur la surface du catalyseur lors de la première étape de déshydrogénation, conduisant *in fine* à la formation de l'alcool dimérisé

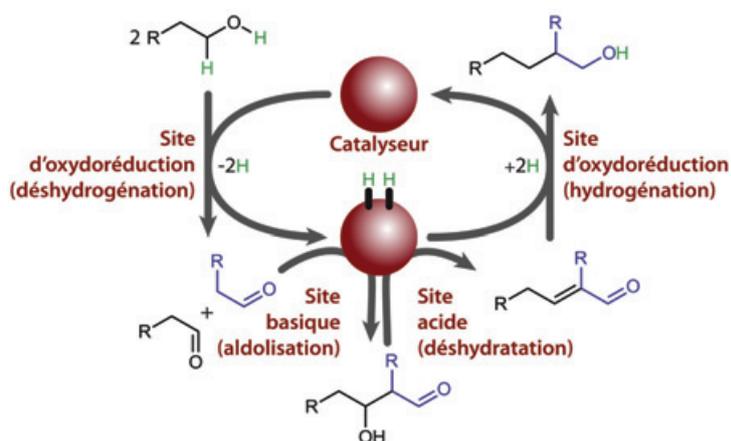


Figure 3 - Réaction de Guerbet mettant en jeu un catalyseur multifonctionnel regroupant des sites d'oxydoréduction, basiques, et acides pour la condensation d'alcools en alcools à longues chaînes.

branché correspondant. Cet exemple démontre bien de quelle manière l'agencement de sites catalytiques permet de conférer au catalyseur des propriétés spécifiques, et plus particulièrement cette capacité à permettre une réaction complexe faisant intervenir plusieurs intermédiaires réactionnels à l'aide d'effets de synergies bénéficiant de la proximité des sites.

Les enzymes tirent elles aussi parti de cette stratégie. De manière similaire à la famille de catalyseurs chimiques présentée juste avant, les enzymes, de par leur taille importante et leur structure tridimensionnelle complexe, peuvent en effet positionner à la fois des groupes acides et des groupes basiques dans leur site actif pour interagir avec leurs substrats. Elles peuvent ainsi utiliser ces deux fonctionnalités indépendamment du pH global, là où en temps normal l'environnement global d'une réaction ne met en jeu qu'une seule condition de pH. Dans certains cas, les enzymes parviennent même à créer un environnement réactionnel au sein de leur site actif dont les conditions seraient impossibles à obtenir en solution,

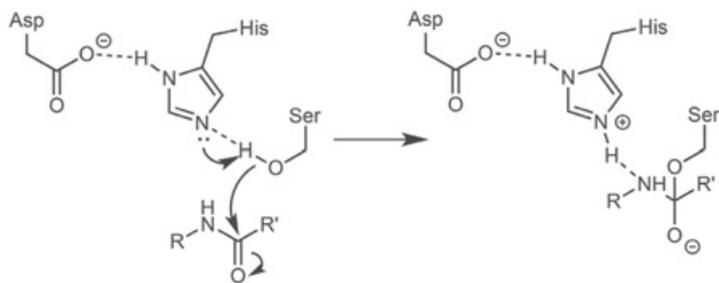


Figure 4 - Mécanisme de la triade catalytique des protéases à sérine faisant intervenir le transfert du proton du groupement hydroxyle de la sérine vers le noyau imidazole de l'histidine.

notamment grâce à la proximité des résidus catalytiques et à la densité électronique de ces derniers. Par exemple, les protéases à sérine mettent en jeu une triade catalytique d'acides aminés comprenant une aspartate, une histidine et une sérine dont les échanges de protons seraient impossibles en solution sans la structuration offerte par l'enzyme (figure 4). La proximité entre la sérine et l'histidine, ainsi que la stabilisation de cette dernière par l'acide carboxylique de l'aspartate, rendent possible le transfert d'un proton depuis le groupement hydroxyle de la sérine ($pK_a > 14$) vers le noyau imidazole de l'histidine ($pK_a \approx 6$). Le caractère nucléophile de la sérine est alors grandement accentué, permettant l'attaque de la fonction amide du substrat par cette dernière pour débiter l'hydrolyse. Ajoutons que la capacité catalytique de cette triade est avant tout associée à l'environnement électrostatique permettant la stabilisation de l'oxyanion formé avec la sérine [10].

Ainsi, la combinaison de catalyseurs possédant différents sites actifs (fonctions chimiques) permet de créer un très large panel d'effets différents (par ex., stériques, électrostatiques...), avec pour conséquence, l'optimisation de l'environnement réactionnel des molécules à transformer. L'énergie d'activation nécessaire est alors largement réduite, et la formation des intermédiaires réactionnels, qu'ils soient stables ou non, grandement accélérée. Cet effet est encore plus prononcé dans le cas des catalyseurs eux-mêmes multi-sites, pour lesquels des effets de synergies entre les sites catalytiques proches permettent la réalisation de véritables cascades réactionnelles.

Dès lors, qu'ils soient mono- ou multi-sites, les catalyseurs sont désormais des éléments incontournables pour la réalisation de procédés chimiques au niveau industriel. On considère d'ailleurs que 90 % des procédés chimiques sont aujourd'hui réalisés à l'aide d'au moins un catalyseur, et que 30 à 40 % de l'économie mondiale dépendent directement ou indirectement de l'utilisation de catalyseurs [11]. Cependant, si les catalyseurs permettent d'obtenir de meilleures productivités pour les procédés chimiques tout en réduisant le coût énergétique de ces derniers, il est toutefois essentiel de bien garder à l'esprit qu'ils n'agissent en aucun cas sur l'équilibre thermodynamique des réactions qu'ils catalysent. Ils n'interviennent pas sur l'état énergétique, et donc la stabilité des réactifs

et des produits. Aussi, aucun catalyseur ne peut permettre d'augmenter le rendement théorique (imposé par la thermodynamique) maximal d'une réaction donnée, et par conséquent de rendre une réaction thermodynamiquement impossible possible. Cette distinction est importante car il n'est pas rare d'être confronté à cette confusion, notamment au niveau des réactions enzymatiques, qui sont parfois à tort considérées comme permettant d'augmenter les rendements finaux. Ainsi, les catalyseurs permettent bel et bien d'obtenir un rendement plus important, mais uniquement rapporté à l'unité de temps considérée ; le rendement final de la réaction, à un temps infini, n'étant pas modifié car limité par la thermodynamique.

- [1] P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**.
- [2] D. Jagadeesan, D. Vernekar, S. Gupta, G. Jaiswal, *New opportunities in heterogeneous catalysis*, *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.*, **2018**, *85*, p. 23-41.
- [3] Z. Xu, J. Yu, M. Jaroniec, *Efficient catalytic removal of formaldehyde at room temperature using AlOOH nanoflakes with deposited Pt*, *Appl. Catal. B-Environ.*, **2015**, *163*, p. 306-312.
- [4] D. Jagadeesan, *Multifunctional nanocatalysts for tandem reactions: a leap toward sustainability*, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2016**, *511*, p. 59-77.
- [5] U. Diaz, D. Brunel, A. Corma, *Catalysis using multifunctional organosiliceous hybrid materials*, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 4083-4097.
- [6] Sasol Guerbet, www.sasolguerbet.com/about-us
- [7] A. Chiericato et al., *On the chemistry of ethanol on basic oxides: revising mechanisms and intermediates in the Lebedev and Guerbet reactions*, *ChemSusChem*, **2015**, *8*, p. 377-388.
- [8] J. Scallbert, F. Thibault-Starzyk, R. Jacquot, D. Morvan, F. Meunier, *Ethanol condensation to butanol at high temperatures over a basic heterogeneous catalyst: how relevant is acetaldehyde self-aldolization?*, *J. Catal.*, **2014**, *311*, p. 28-32.
- [9] T. Tsuchida et al., *Reaction of ethanol over hydroxyapatite affected by Ca/P ratio of catalyst*, *J. Catal.*, **2008**, *259*, p. 183-189.
- [10] A. Warschel, G. Naray-Szabo, F. Sussman, J.K. Hwang, *How do serine proteases really work?*, *Biochemistry*, **1989**, *28*, p. 3629-3637.
- [11] *Heterogeneous Catalysts for Sustainable Industry*, www.rsc.org/events/detail/39897/heterogeneous-catalysts-for-sustainable-industry, **2019**.

Egon HEUSON^{1,*}, ingénieur de recherche, **Rénato FROIDEVAUX**¹, professeur, **Ivaldo ITABAIANA Jr**^{2,3}, professeur, **Robert WOJCIESZAK**², chargé de recherche au CNRS, **Mickaël CAPRON**², maître de conférences, et **Franck DUMEIGNIL**^{2,*}, professeur à l'Université de Lille, directeur de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS).

*Auteurs correspondants :

egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

¹ Univ. Lille, INRA, ISA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7394, Joint Research Unit BioEcoAgro - ICV - Institut Charles Violette, F-59000 Lille, France.

² Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 - UCCS - Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France.

³ Departamento de Engenharia Bioquímica - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brésil.

Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride

Résumé L'efficacité des catalyseurs chimiques et biologiques pour la réalisation de réactions chimiques au niveau industriel n'est plus à démontrer. Leur spécificité et sélectivité en font des outils essentiels à de nombreux procédés, et ils représentent à ce titre un outil majeur dans l'établissement de l'industrie de demain. Historiquement, les catalyseurs ont été très majoritairement utilisés de manière unitaire, les procédés en faisant intervenir plusieurs s'inscrivant le plus souvent dans des stratégies multi-étapes. Cependant, les deux dernières décennies ont vu un essor de la recherche autour des réactions multi-catalytiques qui combinent deux catalyseurs ou plus afin de bénéficier d'effets collaboratifs. Si des catalyseurs de natures différentes ne sont que très rarement mis en jeu ensemble, la combinaison d'un catalyseur chimique et d'un biocatalyseur, appelée « catalyse hybride », représente très probablement le type de réaction multi-catalytique le plus prometteur de par la diversité et l'efficacité inédites permises. Elle n'en demeure pas moins la plus complexe à mettre en œuvre, faisant appel à des compétences de domaines différents (chimie, biologie, matériaux, etc.). Les perspectives offertes donnent lieu à des travaux pionniers qui poussent les chercheurs à mettre au point de nouvelles stratégies permettant de contourner les limitations et inhibitions qui ne manquent pas d'apparaître lorsque l'on force ces deux types de catalyseurs à travailler de concert.

Mots-clés Catalyse hybride, réactions multi-catalytiques, sélectivité, spécificité.

Abstract From multi-catalytic processes to the hybrid catalysis concept

The effectiveness of chemical as well as biological catalysts for carrying out chemical reactions on an industrial level is no longer to be demonstrated. Their specificity and selectivity make them essential tools in many processes, and as such, they represent a major key in the establishment of tomorrow's industry. Historically, catalysts have mostly been used in a unitary manner, with processes involving several catalysts most often forming part of multi-stage strategies. However, the last two decades have seen a significant increase in research into multi-catalytic reactions that combine two or more catalysts in order to benefit from collaborative effects. While catalysts of different natures are very rarely used together, the combination of a chemical catalyst and a biocatalyst, known as "hybrid catalysis", is most likely the most promising type of multi-catalytic reactions because of the unprecedented diversity and efficiency allowed. Nevertheless, it remains the most complex to implement, calling on skills from different fields (chemistry, biology, materials, etc.). The prospects it offers are giving rise to pioneering work that are pushing researchers to develop new strategies for overcoming the limitations and inhibitions that inevitably arise when these two types of catalyst are forced to work together.

Keywords Hybrid catalysis, multi-catalytic reactions, selectivity, specificity.

Dans l'article précédent, nous avons souligné l'importance des catalyseurs pour la réalisation de réactions chimiques, ceux-ci permettant d'abaisser leur énergie d'activation en favorisant la formation d'intermédiaires réactionnels clés. Ils promeuvent ainsi l'avancement des réactions, mais il ne s'agit pas de leur unique avantage pour la synthèse de composés. Les catalyseurs permettent également d'améliorer la sélectivité des réactions, ainsi que leur spécificité. Sélectivité et spécificité sont des notions essentielles en catalyse sur lesquelles nous revenons ci-après.

Spécificité

Une réaction est dite spécifique si le produit formé dépend du substrat, soit parce que la nature de celui-ci découle directement de sa structure chimique, soit parce que le mécanisme nécessite un arrangement particulier des atomes impliqués, donnant un produit particulier, sans quoi le mécanisme ne fonctionnera pas. Une différence peut alors être observée entre catalyseurs chimiques et biologiques, les premiers étant généralement peu spécifiques. À l'inverse, les enzymes peuvent s'avérer très spécifiques, avec un mécanisme réactionnel se déclenchant uniquement en présence d'un substrat précis, notamment à cause de

l'agencement tridimensionnel de leur site actif devenu parfaitement complémentaire avec la structure d'une molécule donnée (modèle « clé-serrure »). Précisons tout de même que ce modèle, établi par Fischer dès 1894, est aujourd'hui considéré comme dépassé, et qu'il a depuis été substitué par d'autres modèles, dont l'ajustement induit de Koshland et la sélection conformationnelle. Le premier est basé sur l'hypothèse que l'enzyme se déforme pour s'adapter structurellement au substrat, alors que le second postule l'existence d'un équilibre préexistant entre différentes conformations de l'enzyme. Le substrat se fixe alors préférentiellement en présence de l'une de ces conformations et déplace donc l'équilibre vers la forme active de l'enzyme. Cependant, ces deux modèles ne remettent pas en question la haute spécificité que peuvent avoir les enzymes envers leur substrat. Au contraire, leur structure versatile s'adapte toujours parfaitement à celle de ce dernier. Précisons que ces changements de conformations et cette grande complémentarité ne sont pas principalement dus à des effets stériques, mais surtout à la génération d'états énergétiques plus bas pour l'enzyme et le complexe enzyme-substrat comme nous l'avons vu dans la première partie de ce dossier, permettant d'aboutir aux intermédiaires réactionnels requis pour réaliser la réaction catalysée. La capacité des enzymes à ne former des complexes

énergétiquement bas qu'avec certains substrats bien précis explique ainsi leur spécificité, l'agencement des atomes dans une configuration électronique donnée étant nécessaire pour que le mécanisme s'opère selon un enchaînement d'intermédiaires bien précis. Ceci s'illustre particulièrement bien avec la stéréospécificité de certaines enzymes, celles-ci étant beaucoup plus actives avec un seul des stéréoisomères d'une même molécule. De tels phénomènes électroniques se manifestent bien entendu également chez les catalyseurs chimiques, mais la rigidité de leur structure, en particulier de celle des catalyseurs hétérogènes, et l'absence de complémentarité manifeste avec leurs substrats les rendent beaucoup moins spécifiques vis-à-vis de ces derniers. Ceci est accentué par la présence de sites catalytiques non désirés à la surface des catalyseurs hétérogènes, dont la synthèse peut être difficile à contrôler, et qui peuvent également entraîner, par exemple, des réactions avec des substrats non désirés par manque de contrôle stérique/électronique. Les produits formés peuvent ainsi toujours dépendre de la structure des substrats, mais la diversité des substrats transformés s'en trouve beaucoup plus grande. Aussi, alors qu'elle pourrait laisser penser le contraire, c'est justement la flexibilité des enzymes, permettant une telle complémentarité envers leurs substrats, qui les rend aussi spécifiques. De ce fait, suivant l'application souhaitée, cette capacité de chaque enzyme à ne catalyser la transformation que d'un nombre – très – restreint de substrats, aussi appelée « promiscuité de substrats », peut s'avérer avantageuse, notamment dans le cas de mélanges complexes de composés, ou à l'inverse délétère lorsque l'on cherche à transformer un substrat différent de ceux habituellement transformés par l'enzyme.

Sélectivité

La notion de sélectivité est quant à elle liée au mécanisme réactionnel, et donc à la capacité d'un catalyseur, pour un même substrat, à générer ou non plusieurs produits dans des quantités respectives variables, soit parce que le catalyseur met justement en jeu plusieurs mécanismes en parallèle, soit parce qu'un même mécanisme peut conduire à la formation de plusieurs produits. Un même substrat peut en effet conduire en présence d'un catalyseur donné à la formation de différents intermédiaires selon son orientation par rapport au site actif, la fonction chimique qui est touchée, etc. De la même manière que pour la spécificité des catalyseurs, la sélectivité dépend fortement à la fois des interactions électroniques entre la structure de ces derniers et les substrats en contact, des états énergétiques qui en découlent, et des interactions stériques orientant ces états. Il s'agit donc d'un paramètre crucial lors de l'élaboration d'un nouveau catalyseur et/ou procédé. La sélectivité des enzymes peut s'avérer assez élevée, bien que ce ne soit pas un caractère obligatoire. D'une part, leur régiosélectivité est bien souvent très importante, toujours grâce à la complémentarité entre le site actif et la fonction chimique ciblée, empêchant une fonction identique possédant un environnement moléculaire légèrement différent de servir de substrat au catalyseur. Leur stéréosélectivité peut elle aussi être appréciable, même si elle peut parfois s'avérer limitée par l'absence de contrôle concernant la formation des différents stéréoisomères du produit. Notons que cette faculté des enzymes est directement liée à leur chiralité intrinsèque, ces dernières étant toutes composées d'acides aminés présentant une configuration stéréochimique

donnée. Tous les acides aminés naturels sont en effet en configuration « S » (à l'exception toutefois de la cystéine qui est de configuration « R » et de la glycine qui est achirale), entraînant de fait une chiralité au sein des protéines. Afin de retrouver des propriétés similaires pour leurs catalyseurs, les chimistes font alors appel à l'utilisation de ligands chiraux couplés à leurs centres catalytiques, notion qui est d'autant plus présente en catalyse homogène. Ajoutons que, de manière générale, la sélectivité des catalyseurs chimiques est aussi moins importante que celle des enzymes. Les sites catalytiques non désirés évoqués précédemment potentiellement présents à la surface de ces derniers rendent la formation exclusive d'intermédiaires réactionnels pour un même substrat difficilement réalisable. De même, il n'est pas toujours aisé de contrôler l'attaque sélective par le catalyseur d'une seule fonction chimique que l'on désire transformer au sein d'une molécule multifonctionnelle. Cependant, de plus en plus de chercheurs en catalyse chimique travaillent sur l'élaboration de catalyseurs présentant des effets similaires à ceux des enzymes, avec un contrôle beaucoup plus fin des réactions. Ceci est notamment permis par l'utilisation de catalyseurs poreux présentant des environnements stériques et électroniques précis au sein de leurs cavités. Un bon exemple est celui des zéolithes, matériaux poreux qui permettent aujourd'hui d'accéder à des sélectivités pour certains produits jusque-là inatteignables [1]. L'analyse des densités électroniques et des états d'énergie de ces matériaux démontre alors comment la structure de ces catalyseurs est directement responsable de leur sélectivité envers certains produits [2]. Il devient dès lors envisageable d'orienter la sélectivité suivant l'application recherchée en modulant la structure et la morphologie des catalyseurs hétérogènes.

Aussi, ces variations de sélectivité et de spécificité rendent certains catalyseurs idéaux pour la conversion de composés présents au sein de mélanges complexes. Cet aspect est fondamental pour de nombreux domaines industriels comme par exemple celui de la valorisation de la biomasse, emblématique d'une coopération massive entre catalyseurs chimiques et biologiques.

Valorisation de la biomasse

On entend par *biomasse* la fraction biodégradable des produits, déchets et résidus provenant de l'agriculture (substances végétales et animales), de l'aquaculture, de la sylviculture et des industries connexes, la fraction biodégradable collectée séparée des déchets industriels et municipaux, ainsi que les boues d'épuration (définition européenne) [3].

Il existe de nombreux types de biomasses exploitables au niveau industriel (lignocellulosique, oléagineuse, etc.) représentant une importante complexité et diversité moléculaires. À titre d'exemple, la biomasse lignocellulosique est essentiellement constituée d'un agencement de plusieurs polymères, dont les trois principaux sont la cellulose, la lignine et l'hémicellulose (*figure 1*). À eux seuls, ces polymères impliquent déjà plus d'une douzaine de monomères agencés selon autant de combinaisons différentes par l'intermédiaire de nombreux types de liaisons (c'est-à-dire glycosidiques pour la cellulose et l'hémicellulose, ou carbone-carbone et éther pour la lignine). La rupture de chacune de ces liaisons nécessite

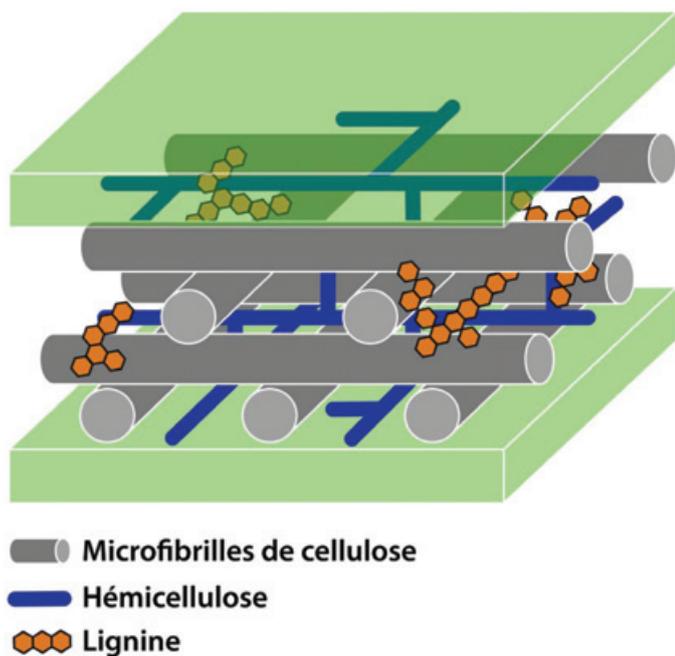


Figure 1 - Schéma simplifié de la composition de la paroi cellulaire des végétaux représentant l'enchevêtrement de la cellulose, la lignine et l'hémicellulose.

ainsi une activité catalytique spécifique, ce qui explique la diversité des enzymes naturelles spécialisées dans la transformation des parois végétales. Ainsi, en sélectionnant le catalyseur adéquat, il est théoriquement possible de ne cibler que certaines liaisons, fonctions chimiques ou molécules au sein d'un mélange. De cette manière, les catalyseurs peuvent limiter le besoin en étapes de préparation et de purification des charges réactionnelles. Notons cependant que des effets d'empoisonnement des catalyseurs peuvent apparaître lors de l'utilisation de mélanges de molécules, et il convient donc de sélectionner le catalyseur à employer de manière judicieuse, voire de le modifier en conséquence (encapsulation dans une coque protectrice, couplage avec une espèce stabilisatrice, etc.).

Cependant, malgré la diversité d'actions offertes par le large panel de catalyseurs disponibles en chimie comme en biocatalyse, on observe depuis quelques années un certain ralentissement de l'innovation dans le domaine. Cette dernière repose en effet principalement sur une amélioration incrémentale des catalyseurs, tant au niveau chimique que biologique. La recherche de nouvelles familles de catalyseurs représente bien sûr une alternative importante, mais il semble qu'elle demeure globalement une stratégie minoritaire. Une alternative consiste alors en la combinaison de catalyseurs existants pour la réalisation de procédés que l'on peut ainsi qualifier de multi-catalytiques. En croisant les sélectivités mais aussi les résistances (protection des catalyseurs entre eux) des différents catalyseurs, les chimistes sont en effet en mesure de proposer des systèmes catalytiques couplés présentant des propriétés supplémentaires par rapport à celles des catalyseurs isolés (par ex., synergie entre les sites actifs, protection croisée vis-à-vis de substrats et produits, etc.) [4-9]. Précisons qu'historiquement, l'effort de recherche dédié à la mise en œuvre de réactions multi-catalytiques en phase liquide est bien moindre que celui portant sur les réactions en phase gaz. Comme il est bien entendu plus aisé de faire travailler des catalyseurs chimiques en phase aqueuse pour s'adapter aux conditions des catalyseurs biologiques plutôt que l'inverse qui semble, si ne n'est très compliqué, illusoire, les réactions

en phase liquide représentent la quasi-totalité des réactions hybrides. Ceci limite malheureusement la compréhension des phénomènes sous-jacents qui les régissent. Les réactions multiphasiques et la caractérisation des interfaces (gaz-liquide-solide), incluant la modélisation de ces dernières, sont en effet particulièrement difficiles et néanmoins indispensables à réaliser quel que soit le type de catalyse mis en jeu. Ceci reste donc un axe de recherche prioritaire pour la catalyse hybride, et plus largement pour les réactions multi-catalytiques, même s'il est encore très peu développé.

Il est alors possible d'utiliser la combinaison de catalyseurs pour largement diversifier la nature des composés accessibles par voie catalytique, notamment en offrant un accès à des substrats plus complexes. En particulier, si l'on reprend l'exemple de la biomasse lignocellulosique évoqué plus haut, alors que l'utilisation d'un catalyseur spécifique permet de libérer un type précis de molécule en rompant la liaison chimique associée, sa valorisation complète fait tout logiquement nécessairement appel à un très large panel de catalyseurs différents tant la diversité de substrats et de liaisons chimiques présents y est importante. Une combinaison active sous la forme de cocktail catalytique apparaît donc essentielle si l'on veut pouvoir tirer au maximum parti du potentiel de la biomasse. Notons que des efforts de recherche conséquents visent à utiliser des catalyseurs chimiques pour à la fois déstructurer les polymères naturels et modifier chimiquement les intermédiaires obtenus vers les produits désirés [10-11]. Bien sûr, il ne s'agit pas du seul exemple, et la combinaison de catalyseurs pour l'obtention d'une plus grande diversité de composés fait désormais partie intégrante des stratégies de synthèse des chercheurs en catalyse, qu'il s'agisse de la catalyse chimique ou de la biocatalyse.

De la combinaison de catalyseurs chimiques et biologiques

Cependant, la réalisation efficace d'une combinaison telle que décrite ci-dessus n'est pas aisée car les catalyseurs mis en jeu dans ces nouveaux procédés peuvent nécessiter des conditions opératoires très différentes, parfois antagonistes à première vue, et il convient donc de déterminer précisément leur plage d'action commune et/ou de les modifier pour générer des espaces de paramètres réactionnels communs. C'est d'autant plus le cas lorsque les catalyseurs sont de natures très différentes, lors de la combinaison justement d'un biocatalyseur (enzyme, microorganisme, etc.) avec un catalyseur chimique (hétérogène ou homogène).

Traditionnellement, les catalyseurs combinés au sein de systèmes multi-catalytiques sont ainsi de même nature. Le meilleur exemple consiste sans doute en celui des tandems enzymatiques qui combinent deux ou plusieurs enzymes entre elles. Avec plus d'une dizaine de revues publiées sur le sujet rien qu'en 2019, on ne compte en effet plus le nombre d'exemples de combinaisons enzymatiques, la plupart d'entre elles étant réalisées au sein d'un même milieu réactionnel [5, 7, 9, 12-13]. Les tandems enzymatiques deviennent alors presque incontournables lors de l'utilisation d'enzymes, notamment pour la régénération de cofacteurs et de cosubstrats qu'elles permettent (*cf.* le troisième article de ce dossier), et sont, à ce titre, presque considérés comme des catalyseurs à part entière avec des propriétés et un spectre de substrats qui leurs sont propres. Certaines équipes de recherche se sont même spécialisées dans la production

d'enzymes fusionnées afin de lier intimement leurs activités [14]. Si cette propension à combiner des enzymes est si développée de nos jours, c'est probablement dû au fait que nombre d'entre elles sont capables de fonctionner dans des conditions similaires, dans l'eau, à des températures modérées et à des pH proches de 7. Il convient bien évidemment d'ajuster à chaque fois précisément les paramètres réactionnels (c'est-à-dire concentrations, pH, température, cofacteurs, activateurs/inhibiteurs) afin de conduire au meilleur compromis, ce qui génère une grande diversité de cascades enzymatiques. Ceci est d'autant plus important que l'extrême sensibilité des enzymes envers le milieu dans lequel elles évoluent peut induire une diminution importante de leur activité lors de modifications – même minimales – des conditions réactionnelles. Il convient aussi d'ajouter que, dans le cas où une enzyme ne serait pas déjà identifiée pour une application ou des conditions données, un large panel d'outils est désormais disponible pour l'ingénierie d'enzymes existantes afin de leur conférer les propriétés désirées [15]. De manière alternative, il est aussi possible d'explorer la biodiversité à la recherche de nouvelles enzymes présentes dans les milieux naturels et possédant les propriétés adéquates. La généralisation des outils à haut débit ces dernières années a permis de considérablement simplifier le développement de telles stratégies, offrant la possibilité de cibler rapidement un nombre restreint d'enzymes possédant les propriétés voulues (par ex., thermostabilité, résistance au pH, promiscuité de substrats...) au sein de collections de plusieurs milliers de candidats [16]. Cette stratégie devrait aussi, tout comme l'ingénierie d'enzymes et de souches, largement profiter dans un futur proche des améliorations effectuées dans le domaine de l'intelligence artificielle, certains travaux démontrant déjà la possibilité d'effectuer la prédiction *in silico* d'activités enzymatiques ou de voies métaboliques [17-18].

Du côté de la catalyse chimique, le nombre d'exemples de réactions multi-catalytiques, bien qu'en forte croissance ces dernières années, est encore relativement limité par rapport à ce que l'on observe en biocatalyse. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que le panel de catalyseurs chimiques homogènes ou hétérogènes aujourd'hui disponibles est nettement supérieur à celui des enzymes actuellement connues. En considérant la plage considérable de conditions opératoires dans lesquelles il est possible de les faire fonctionner (par ex., température, pression, solvant...), c'est justement leur diversité qui est très probablement responsable du comparativement faible nombre de couplages de catalyseurs chimiques. Ainsi, là où pour générer de la diversité en biocatalyse, une approche par combinaison de catalyseurs s'est rapidement imposée, les outils de recherche/production de nouvelles enzymes étant très récents, les chimistes, eux, ont très tôt pu jouir d'une diversité catalytique beaucoup plus importante. Les nombreux éléments du tableau périodique produisent, une fois combinés à la grande variété de structures et assemblages qu'ils permettent, une ressource de propriétés catalytiques déjà considérable qui a très tôt été explorée, bien avant l'avènement de la première enzyme artificielle. Aussi, le besoin de combiner deux catalyseurs s'est sans doute fait nettement moins sentir, et bon nombre de procédés industriels actuellement en opération trouvent leur efficacité dans l'utilisation d'un catalyseur chimique bien optimisé [19]. À cette constatation vient s'ajouter le fait que les catalyseurs chimiques présentent bien souvent des structures assez simples et accessibles, en tout cas comparées à celles des

systèmes catalytiques issus du vivant. Ceci rend plus difficile une protection éventuelle des sites catalytiques contre l'inhibition d'autres espèces comme les substrats et produits de réactions parallèles, ou encore contre d'autres catalyseurs. Il n'est alors pas rare que des réactions secondaires d'empoisonnement, de désactivation, parasites, ou de dépolymérisation voire de polymérisation non désirées se produisent lors de l'utilisation de la combinaison de deux catalyseurs chimiques [19]. Des stratégies d'empoisonnement sélectif de sites catalytiques sont d'ailleurs utilisées couramment pour diminuer l'activité de certains centres catalytiques, afin de limiter la production de sous-produits non désirés [20-21].

Pour finir, il est aussi intéressant de noter que la quasi-totalité des revues qui traitent des réactions multi-catalytiques en chimie décrivent ce champ disciplinaire comme s'inspirant très largement des systèmes naturels (cascades enzymatiques, cellules) [22], voire qu'il en est directement issu si l'on en croit certains auteurs [6]. Les systèmes biologiques sont en effet très souvent considérés comme à un stade d'optimisation particulièrement avancé, avec des degrés de complexité nettement supérieurs à celui des catalyseurs chimiques synthétiques. On citera par exemple les « N-heterocyclic carbenes » (NHC), qui reproduisent dans une exécution simplifiée le mécanisme des transcétolases, des enzymes utilisant un NHC naturel, la thiamine pyrophosphate (TPP), comme cofacteur pour la création de liaisons carbone-carbone [23]. Cette inspiration semble justifiée au regard de la longue optimisation évolutive des biocatalyseurs permettant leur intégration au sein de macro-systèmes catalytiques naturels particulièrement complexes : la cellule vivante n'est-elle pas le plus sophistiqué et le premier des systèmes multi-catalytiques jamais mis au point ? En effet, au sein de celle-ci se combinent des centaines de catalyseurs aux formes, mécanismes et propriétés physico-chimiques différentes, interagissant en synergie grâce à la mise en place d'équilibres thermodynamiques finement régulés. Il est d'ailleurs possible que cette complexité cellulaire sur le plan catalytique puisse expliquer pourquoi les chercheurs en biocatalyse accordent une telle importance aux procédés multi-catalytiques dans leur recherche. Cette transposition du milieu naturel dans les procédés catalytiques « artificiels », chimiques et biocatalytiques, est à la base même d'un besoin de collaboration étroite entre chimistes et biologistes. De cette dernière naît alors l'élaboration de systèmes innovants faisant ponts entre les deux disciplines, que l'on peut regrouper sous le concept de catalyse dite « hybride » [24-26].

Catalyse hybride

La catalyse hybride consiste ainsi en l'assemblage de plusieurs catalyseurs de natures différentes et, plus particulièrement, d'un catalyseur chimique et d'un catalyseur biologique. La catalyse hybride peut être subdivisée en plusieurs catégories suivant le type de catalyseurs combinés, mais aussi en fonction du type de stratégie mise en place pour réaliser cette combinaison. Avant de décrire les variantes possibles, notons que toute combinaison d'un catalyseur chimique et d'un biocatalyseur n'aboutit pas forcément à de la catalyse hybride. L'intérêt majeur de cette dernière réside en effet dans la possibilité d'effectuer des réactions difficilement réalisables autrement, produisant des composés rares ou inexistantes jusqu'alors, ou tout du moins d'améliorer grandement les propriétés d'une réaction existante (par ex., sélectivité,

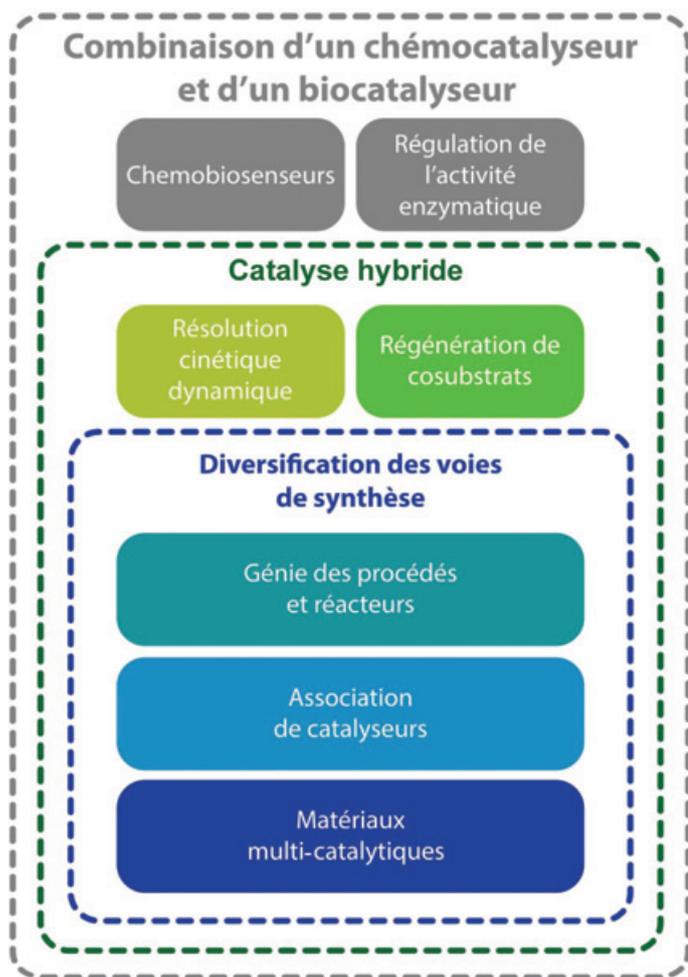


Figure 2 - Représentation schématique des différentes variantes de la catalyse hybride et du positionnement de cette dernière dans la thématique globale de combinaison de chémo- et biocatalyseurs.

rendement, économie d'atomes, économie d'énergie...). Ainsi, la combinaison de catalyseurs aboutissant à la mise au point de nouveaux chémo-biosenseurs, ou encore permettant la régulation de l'activité d'une enzyme, ne saurait relever de la catalyse hybride. En revanche, lorsque l'on s'intéresse à la combinaison de catalyseurs de types différents pour réaliser des réactions catalytiques, il est possible de les subdiviser en trois catégories principales qui définissent alors la base de cette nouvelle exécution disciplinaire : les réactions de résolution cinétique dynamique (et leurs dérivées) ; la régénération de cosubstrats ; et, pour finir, les nouvelles stratégies visant à la diversification des voies de synthèse (figure 2). Ajoutons que cette dernière catégorie peut elle-même être subdivisée en trois familles qui reflètent chacune la stratégie employée : la mise au point de nouveaux procédés à plusieurs compartiments catalytiques ; l'association de plusieurs catalyseurs au sein d'un même milieu réactionnel ; et la combinaison de centres catalytiques au sein de matériaux multi-catalytiques. Quelle que soit la stratégie utilisée, le but de la diversification des voies de synthèse en catalyse hybride reste donc identique avec la combinaison de plusieurs centres catalytiques pour permettre la transformation simultanée (successive ou parallèle) de composés. Ce faisant, plusieurs fonctions chimiques peuvent être modifiées à différents endroits de la molécule à transformer (« réactif » ou « substrat ») au cours de la réaction, et être directement prises en charge par les autres catalyseurs, ce qui limite les étapes de purification

et permet de déplacer les équilibres réactionnels globaux dans certains cas, voire idéalement de former des composés jusque-là difficiles à synthétiser grâce à la présence de nouveaux intermédiaires réactionnels.

Pour obtenir et moduler ces propriétés, les chercheurs ont à leur disposition un large panel de stratégies autorisant différents types de combinaisons de catalyseurs (figure 3). Nous définirons ici les différents types de combinaisons existants, et leur exemplification fera l'objet de la prochaine partie de ce dossier.

Historiquement, les catalyseurs chimiques et biologiques ont été combinés sous la forme de procédés séquentiels dans lesquels ils sont isolés dans des étapes distinctes, bien souvent séparées par une étape de purification. Ces procédés, que l'on peut qualifier de « two-pots/two-steps » (2P2S), sont particulièrement coûteux en atomes et en énergie, et ne présentent pas les avantages que propose justement la catalyse hybride, ni même ceux des réactions multi-catalytiques en général.

Visant à intégrer les catalyseurs dans un seul et même réacteur afin de maximiser les interactions entre ces derniers, la catalyse hybride fait alors appel à d'autres types de variantes, à commencer par les procédés en « two-pots/one-step » (2P1S). Appartenant à la stratégie de diversification des voies de synthèse faisant intervenir le génie des procédés, les procédés 2P1S mettent en œuvre des catalyseurs qui ne sont plus séparés que par une interface solide (poreuse) ou liquide. Le principal avantage de ce type de procédé est qu'il permet de garder les catalyseurs isolés les uns des autres, en particulier en cas d'empoisonnement direct de l'un par l'autre, tout en permettant la diffusion des substrats d'un milieu réactionnel à l'autre, supprimant ainsi les étapes de purification intermédiaires. Notons aussi que ces procédés permettent l'utilisation de conditions réactionnelles différentes pour chacun des catalyseurs, ce qui simplifie considérablement leur utilisation et réduit le besoin de recherche de conditions communes. En revanche, de tels systèmes catalytiques sont généralement difficiles à mettre en œuvre, nécessitent du matériel plus complexe (membranes, multi-réacteurs, etc.), et surtout, ne permettent que peu l'apparition d'effet de synergie entre les sites catalytiques.

À l'inverse, les procédés que l'on peut qualifier de « one-pot/two-steps » (1P2S) s'inscrivent déjà plus dans une stratégie d'association « réelle » des catalyseurs. Ils impliquent des procédés dans lesquels les deux catalyseurs sont introduits dans un même milieu réactionnel, soit de manière séquentielle soit simultanément, mais dont les activités s'expriment successivement à l'aide d'un changement des conditions réactionnelles (pH, température, etc.) entre chaque étape. La réalisation du procédé global est alors grandement facilitée, mais les interactions entre les deux catalyseurs ne sont pas pour autant optimales dans la mesure où ces derniers ne réalisent pas leur réaction de manière concomitante. Ce type de procédé est ainsi principalement choisi en cas d'effets d'empoisonnement par le substrat de l'un des catalyseurs, voire par l'autre catalyseur lui-même, ou lorsque des conditions réactionnelles communes ne peuvent être trouvées. À titre d'exemple, on peut citer les réactions hybrides mettant en jeu une première étape où une enzyme travaille à basse température, suivie par une étape à haute température pour permettre l'action d'un catalyseur chimique.

Aussi, compte tenu du fait que dans ce cas, les deux catalyseurs ne fonctionnent pas de concert, la limitation principale de ce type de procédé apparaît comme évidente, avec

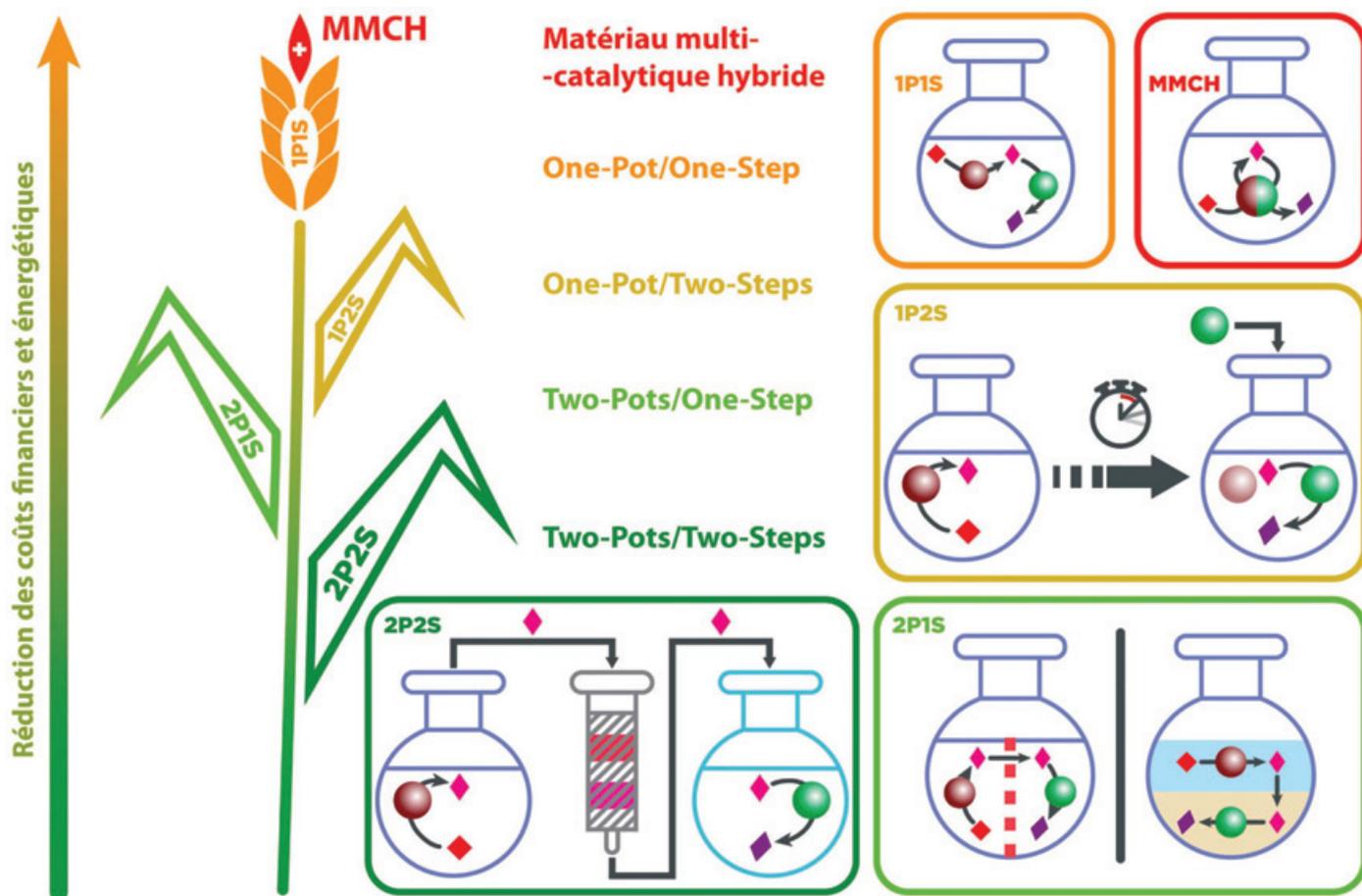


Figure 3 - Classification des différents types de procédés combinant un catalyseur chimique (●) avec un catalyseur biologique (●), utilisés pour la mise en place de réactions catalytiques hybrides. Ils peuvent être regroupés sous cinq catégories : « two-pots/two-steps » (2P2S), « two-pots/one-step » (2P1S), « one-pot/two-steps » (1P2S), « one-pot/one-step » (1P1S), et matériaux multi-catalytiques hybrides (MMCH) [27]. Substrat : ● ; intermédiaire : ● ; produit : ●.

l'impossibilité totale de mettre en place des effets de synergie entre les catalyseurs, ou même de déplacer l'équilibre réactionnel à l'aide de l'une des deux réactions, contrairement aux procédés en 2P1S qui, suivant les cas, le permettent. Afin de lever ces limitations et de bénéficier de tous les avantages que peut offrir la catalyse hybride, avec en particulier la conversion de mélanges de substrats complexes, la catalyse hybride se tourne alors préférentiellement vers une véritable stratégie d'association de catalyseurs basée sur des procédés en « one-pot/one-step » (1P1S). Ces procédés, que l'on peut qualifier de « vraie catalyse hybride », combinent effectivement plusieurs catalyseurs au sein d'un même réacteur, travaillant de concert tout au long de la réaction. De cette façon, les différents substrats et intermédiaires sont convertis en continu dès leur apparition, ce qui peut permettre de déplacer des équilibres, de limiter les inhibitions, et donc d'augmenter considérablement les activités des catalyseurs mis en jeu. Viennent parfois s'ajouter des effets de synergie entre les différents sites catalytiques, notamment grâce à la proximité de ces derniers, facilitant les transferts de matières et jouant sur les gradients de substrats observés en périphérie des catalyseurs.

Enfin, comme évoqué plus tôt, une troisième stratégie est envisageable pour la diversification des voies de synthèses, permettant encore d'accentuer les propriétés offertes par les réactions en 1P1S. Elle consiste en la combinaison physique de catalyseurs aboutissant à la formation d'un matériau multi-catalytique hybride (MMCH). Cette stratégie mise sur le contrôle très fin de la disposition des sites catalytiques les uns

par rapport aux autres dans le but de créer des effets supplémentaires entre ces derniers (électrostatiques, stériques, etc.) et d'améliorer la diffusion des substrats au sein du matériau. Véritable Graal de la catalyse hybride, les MMCH feront l'objet du quatrième article de ce dossier.

Les auteurs remercient chaleureusement Joël Barrault pour sa relecture attentive et avisée qui a permis d'étoffer et de préciser la description des concepts proposée dans cet article.

- [1] M. Dusselier, P. Van Wouwe, A. Dewaele, P.A. Jacobs, B.F. Sels, Shape-selective zeolite catalysis for bioplastics production, *Science*, **2015**, 349, p. 78-80.
- [2] B. Smit, T.L.M. Maesen, Towards a molecular understanding of shape selectivity, *Nature*, **2008**, 451, p. 671-678.
- [3] Directive (EU) 2018/2001 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on the Promotion of the Use of Energy from Renewable Sources (Text with EEA Relevance), **2018**.
- [4] V. Mouarrawis, R. Plessius, J.I. van der Vlugt, J.N.H. Reek, Confinement effects in catalysis using well-defined materials and cages, *Front. Chem.*, **2018**, 6, 623.
- [5] J.M. Sperl, V. Sieber, Multienzyme cascade reactions: status and recent advances, *ACS Catal.*, **2018**, 8, p. 2385-2396.
- [6] A. Galván, F.J. Fañanás, F. Rodríguez, Multicomponent and multicyclic reactions: a synthetic strategy inspired by nature, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 2016, p. 1306-1313.
- [7] E. García-Junceda, I. Lavandera, D. Rother, J.H. Schrittwieser, (Chemo)enzymatic cascades: nature's synthetic strategy transferred to the laboratory, *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **2015**, 114, p. 1-6.
- [8] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M.J. Sabater, Heterogeneous catalysis for tandem reactions, *ACS Catal.*, **2014**, 4, p. 870-891.
- [9] E. Ricca, B. Brucher, J.H. Schrittwieser, Multi-enzymatic cascade reactions: overview and perspectives, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, p. 2239-2262.
- [10] S. van den Bosch *et al.*, Catalytic strategies towards lignin-derived chemicals, *Top. Curr. Chem.*, **2018**, 376, 36.

[11] F. Jérôme, G. Chatel, K.D.O. Vigier, Depolymerization of cellulose to processable glucans by non-thermal technologies, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 3903-3913.

[12] S. Gandomkar, A. Żądło-Dobrowolska, W. Kroutil, Extending designed linear biocatalytic cascades for organic synthesis, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, p. 225-243.

[13] J.H. Schrittwieser, S. Velikogne, M. Hall, W. Kroutil, Artificial biocatalytic linear cascades for preparation of organic molecules, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, p. 270-348.

[14] F.S. Aalbers, M.W. Fraaije, Enzyme fusions in biocatalysis: coupling reactions by pairing enzymes, *ChemBioChem*, **2019**, *20*, p. 20-28.

[15] W.-D. Fessner, T. Anthonen, *Modern Biocatalysis: Stereoselective and Environmentally Friendly Reactions*, John Wiley & Sons, **2008**.

[16] P. Jacques *et al.*, High-throughput strategies for the discovery and engineering of enzymes for biocatalysis, *Bioproc. Biosyst. Eng.*, **2017**, *40*, p. 161-180.

[17] S. Mazurenko, Z. Prokop, J. Damborsky, Machine learning in enzyme engineering, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, p. 1210-1223.

[18] J. Mellor, I. Grigoras, P. Carbonell, J.-L. Faulon, Semisupervised gaussian process for automated enzyme search, *ACS Synthetic Biology*, **2016**, *5*, p. 518-528.

[19] E.H. Santos, C. Carvalho, C.M. Terzi, S. Nakagaki, Recent advances in catalyzed sequential reactions and the potential use of tetrapyrrolic macrocycles as catalysts, *Molecules*, **2018**, *23*, 2796.

[20] J. Sá, J.W. Medlin, On-the-fly catalyst modification: strategy to improve catalytic processes selectivity and understanding, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, p. 3355-3365.

[21] A.J. McCue, J.A. Anderson, Sulfur as a catalyst promoter or selectivity modifier in heterogeneous catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, p. 272-294.

[22] D. Jagadeesan, Multifunctional nanocatalysts for tandem reactions: a leap toward sustainability, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2016**, *511*, p. 59-77.

[23] E. Reyes, U. Uribe, L. Carrillo, J. Vicario, Enantioselective cascade reactions under N-heterocyclic carbene catalysis, *Synthesis*, **2016**, *49*, p. 451-471.

[24] F. Dumeignil *et al.*, From sequential chemoenzymatic synthesis to integrated hybrid catalysis: taking the best of both worlds to open up the scope of possibilities for a sustainable future, *Catal. Sci. Technol.*, **2018**, *8*, p. 5708-5734.

[25] F. Dumeignil, Chemical catalysis and biotechnology: from a sequential engagement to a one-pot wedding, *Chem. Ing. Tech.*, **2014**, *86*, p. 1496-1496.

[26] F. Dumeignil, Hailing the hybrid, *Public Service Review, European Union*, **2011**, 528.

[27] E. Heuson, F. Dumeignil, The various levels of integration of chemo- and bio-catalysis towards hybrid catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, doi : 10.1039/d0cy00696c.

Egon HEUSON^{1,*}, ingénieur de recherche, **Rénato FROIDEVAUX**¹, professeur, **Ivaldo ITABAIANA Jr.**^{2,3}, professeur, **Robert WOJCIESZAK**², chargé de recherche au CNRS, **Mickaël CAPRON**², maître de conférences, et **Franck DUMEIGNIL**^{2,*}, professeur à l'Université de Lille, directeur de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS).

*Auteurs correspondants :

egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

¹ Univ. Lille, INRA, ISA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7394, Joint Research Unit BioEcoAgro - ICV – Institut Charles Viollette, F-59000 Lille, France.

² Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 - UCCS - Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France.

³ Departamento de Engenharia Bioquímica - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brésil.



Fondation de la Maison de la Chimie

Mercredi 4 novembre 2020



Chimie

et

Agriculture durable

Un partenariat

en constante évolution scientifique

<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/chimie-et-agriculture-durable>

Réservez votre journée du mercredi 4 novembre pour participer au colloque accessible au grand public à la Maison de la Chimie.

Les relations actuelles entre Agriculture, Chimie et attentes de la Société sont loin d'être simples, comme l'illustrent les prises de positions publiques récentes de certains. Pourtant, des relations sereines entre ces trois acteurs sont indispensables, ainsi que ce fut longtemps le cas. Par exemple, la synergie entre l'agronomie scientifique et la chimie a permis au 20^e siècle la découverte des fondements de l'alimentation des plantes et de la lutte contre les bio-agressions, si utiles à la production agricole et aux consommateurs.

Au 21^e siècle, face aux besoins planétaires en termes d'alimentation et d'environnement, l'urgence est de développer une **Agriculture raisonnée** qui limite son impact sur les sols, l'eau et l'air, qui préserve la biodiversité et qui consomme le minimum d'énergie envisageable. Pour produire mieux et plus, il faut développer la recherche et l'innovation technologique. La Chimie a sa place dans cette stratégie avec la conception de nouveaux produits en étroite liaison avec la biologie et l'écologie, et en fonction d'évaluations complètes et intégrées de leurs effets.

Le citoyen et le consommateur souhaitent que les innovations de la chimie contribuent à une amélioration de l'alimentation proposée et de la protection des plantes. Ces enjeux majeurs reposent sur une coopération transdisciplinaire accrue. Des exemples de cette coopération vous seront présentés par des experts scientifiques, universitaires ou industriels, dans les principaux thèmes actuels de la recherche agronomique et agro-écologique.

Ce colloque est ouvert à un large public avec une attention particulière aux lycéens et à leurs enseignants. Le niveau des interventions se veut accessible à tous pour permettre un large débat.

Bernard Bigot | *Président de la Fondation internationale de la Maison de la Chimie et Directeur Général de l'Organisation internationale ITER*

INSCRIPTION GRATUITE ET OBLIGATOIRE

Conception graphique : CE Belin | Images : © Pyschob Thurensmat - © Sergey Nivets - © amestic31 - © auryodizon - © Kenius - © hatsumenden - © areebatar / Adobe Stock | 1408/0720

Cinquante nuances de catalyse hybride

Résumé La catalyse hybride a émergé il y a une vingtaine d'années. Cette discipline, qui vise à combiner un catalyseur chimique avec un catalyseur biologique afin de produire un système multi-catalytique possédant des propriétés supplémentaires par rapport à celles des catalyseurs unitaires, est longtemps restée peu étudiée car faisant appel à des compétences très diversifiées rarement rassemblées au sein de travaux communs. Ces dernières années, l'accroissement de l'intérêt pour les recherches inter- voire transdisciplinaires a largement bénéficié à son développement et le nombre d'exemples d'applications de la catalyse hybride croît aujourd'hui de manière exponentielle. Historiquement mise au point pour les procédés de résolution cinétique et de déracémisation, elle s'illustre désormais dans de très nombreux domaines, avec des finalités très différentes, depuis la régénération de cosubstrats enzymatiques coûteux, jusqu'à la mise en place de tandems catalytiques intégrés permettant la synthèse de composés jusque-là inaccessibles. Elle bénéficie à ce titre de nombreuses avancées en chimie et biologie/biologie moléculaire, qu'il s'agisse des nouvelles techniques de modélisation ou analytiques, de la possibilité de concevoir de nouveaux catalyseurs plus efficaces et tolérants, ou encore de l'élaboration de dispositifs réactionnels plus performants grâce aux génies des réacteurs et des procédés. Cette importante diversité de catalyseurs et de techniques représente un espoir prometteur pour le renouveau d'une catalyse qui peine souvent à répondre aux défis environnementaux de demain.

Mots-clés **Catalyse hybride, résolution cinétique dynamique, régénération de cofacteurs, cosubstrats, réactions multi-catalytiques, diversification des voies de synthèse.**

Abstract **Fifty shades of hybrid catalysis**

Hybrid catalysis emerged about twenty years ago. This discipline aims at combining a chemical catalyst with a biological catalyst to produce a multi-catalytic system, with additional properties compared to those of single catalysts, has long remained little studied because it calls on a wide range of skills that are rarely brought together in joint work. In recent years, however, the growing interest in inter- or even transdisciplinary research has greatly benefited its development, and the number of examples of hybrid catalysis applications is now growing exponentially. Historically developed for kinetic resolution and deracemisation processes, hybrid catalysis is now illustrated in many fields, with very different purposes, from the regeneration of costly enzyme co-substrates to the implementation of integrated catalytic tandems allowing the synthesis of previously inaccessible compounds. In this respect, it benefits from numerous advances in chemistry and biology/molecular biology, whether in terms of new modelling or analytical techniques, the possibility of designing new, more efficient and tolerant catalysts, or the development of more efficient reaction devices thanks to reactor and process engineering. This important diversity of catalysts and techniques now represents a promising hope for the renewal of catalysis that is often struggling to meet tomorrow's environmental challenges.

Keywords **Hybrid catalysis, dynamic kinetic resolution, cofactor regeneration, cosubstrates, multi-catalytic reactions, synthesis pathway diversification.**

L'article précédent de ce dossier présentait les grandes lignes du concept de catalyse hybride et évoquait les principaux domaines de la catalyse dans lesquels ce concept peut s'appliquer. L'objet du présent article est de proposer des exemples dans chacun de ces domaines avec des réalisations en catalyse hybride afin de montrer les perspectives qu'offre cette approche par rapport aux systèmes multi-catalytiques n'utilisant qu'un seul type de catalyseur.

Résolution cinétique dynamique et variantes

La première des applications de la catalyse hybride, tant au niveau historique qu'en nombre d'exemples développés, concerne les réactions de résolution cinétique permettant la synthèse de composés optiquement purs. La nécessité de synthétiser ce type de composés s'est en effet très rapidement imposée, tout particulièrement dans le domaine de la pharmacologie [1]. Un grand nombre de molécules bioactives présente des effets radicalement distincts selon l'énantiomère considéré (voir encadré 1).

Les découvertes publiées dans les années 1960 sur le thalidomide (*figure 1*) constituent un exemple très concret de la différence d'action biologique entre deux énantiomères. En raison de sa forte activité sédatrice et anti-vomissement, ce médicament était largement prescrit pour le traitement des nausées matinales pendant la grossesse. Cependant, seul l'énantiomère *R* présente l'effet désiré tandis que l'énantiomère *S* est tératogène, provoquant de graves malformations chez le fœtus [2].

C'est suite à ce scandale sanitaire que l'attention portée à la chiralité des molécules synthétisées a réellement pris son essor. De nombreuses stratégies permettant la synthèse d'un énantiomère sous forme pure ont depuis lors été mises au point, et parmi elles figurent la résolution cinétique (« kinetic resolution », KR) et la résolution cinétique dynamique (« dynamic kinetic resolution », DKR). Contrairement à la résolution chirale qui repose sur des différences physiques entre des diastéréoisomères et permet la mise en place de procédés de séparation physique, la résolution cinétique repose sur le fait que deux énantiomères réagissent

Encadré 1

Deux molécules sont appelées *énantiomères* lorsqu'elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir plan, mais non superposables (telles les mains).

Une molécule pouvant se trouver sous deux formes énantiomères est dite *chirale*. La chiralité d'une molécule peut être due à la présence d'un centre stéréogène (carbone asymétrique, etc.), d'un axe ou d'un plan de chiralité.

Les deux énantiomères ont des propriétés physico-chimiques identiques, les rendant inséparables sans transformation préalable ou utilisation d'un catalyseur lui aussi chiral. Cependant, il est possible de les distinguer, par exemple, en les faisant traverser par de la lumière polarisée : suivant l'énantiomère considéré, le plan de polarisation du rayon incident sera dévié dans un sens ou dans l'autre, avec un angle propre à chaque molécule.

Lorsque les deux énantiomères d'une même molécule sont en mélange équimolaire, on parle alors de *mélange racémique*, et ce dernier ne dévie plus le plan de polarisation. C'est pourquoi chaque énantiomère est qualifié d'optiquement pur. L'énantiomère qui dévie le plan de polarisation vers la gauche (sens antihoraire) est dit *lévogyre*, alors que celui qui dévie le plan vers la droite (sens horaire) est dit *dextrogyre*. Ajoutons que dans le cas où une molécule posséderait plus d'un centre asymétrique, ses différents stéréoisomères sont alors appelés *diastéréoisomères*.

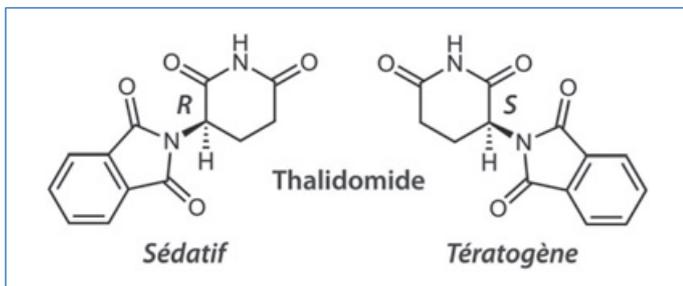


Figure 1 - Les deux énantiomères du thalidomide. L'énantiomère de configuration *R* est utilisé en pharmacologie pour ses propriétés sédatives et antiémétiques, alors que l'énantiomère *S* est tératogène.

avec des vitesses différentes lorsqu'ils sont mis en présence d'un catalyseur ou réactif chiral. Dans le cas où cette vitesse est nettement supérieure pour l'un des deux énantiomères (typiquement d'au moins un ordre de grandeur), il est alors possible de ne transformer sélectivement qu'un énantiomère, de manière à pouvoir le séparer de l'autre. Ce type de réaction a été mis en évidence pour la première fois par Louis Pasteur, qui a observé que le produit de la fermentation d'une mixture racémique était majoritairement lévogyre.

Ainsi, historiquement, ces réactions ont très tôt bénéficié de l'utilisation des enzymes, ces dernières étant particulièrement énantiospécifiques comme évoqué dans l'article précédent. Cependant, par définition, leur rendement reste limité à la concentration en énantiomère non transformé, soit 50 % (rendement théorique maximal dans ce cas). C'est afin de lever ce verrou que le concept de DKR a été mis au point. Lors des réactions en DKR, l'énantiomère non transformé par le premier catalyseur est constamment racémisé par un second catalyseur pour régénérer l'autre énantiomère, qui sera ensuite converti. Cette seconde étape permet alors de retransformer en continu l'énantiomère non recherché en l'énantiomère voulu, et ainsi d'atteindre théoriquement des rendements proches de 100 % (figure 2). Une variante, appelée déracémisation cyclique (« cyclic deracemisation », CD), décrit une réaction similaire dans laquelle le second catalyseur n'agit pas sur l'énantiomère restant, mais sur le produit de la première étape catalytique, qui est souvent une molécule achirale dans ce cas. À l'inverse de la DKR qui aboutit à la formation d'un nouveau produit, cette méthode est efficace pour la déracémisation d'un mélange racémique, en libérant un seul des deux énantiomères du substrat à la fin du processus. Une troisième variante de cette stratégie, appelée recyclage des énantiomères mineurs (« minor enantiomer recycling », MER), a été proposée par Moberg et décrit des

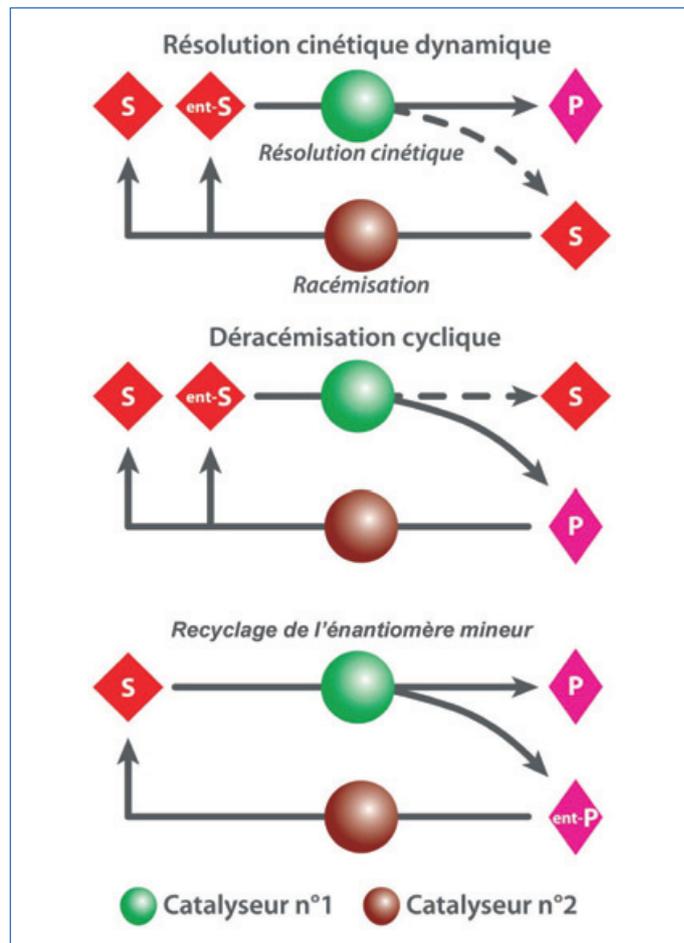


Figure 2 - Résolution cinétique dynamique d'un mélange racémique de substrats (*S*) en un produit (*P*) à l'aide de deux catalyseurs (figure adaptée d'après Heuson et Dumeignil [3]). *S* : substrat ; ent-*S* : autre énantiomère du substrat ; *P* : produit ; ent-*P* : autre énantiomère du produit.

réactions impliquant cette fois la conversion par un premier catalyseur d'un substrat achiral en un mélange d'énantiomères [4-6]. Après cette première étape, le produit énantiomère non recherché, appelé énantiomère mineur, est reconverti en substrat achiral. Cette stratégie bénéficie souvent d'un couplage avec des réactions parallèles thermodynamiquement favorables qui permettent un déplacement de l'équilibre réactionnel. Alors que les deux premières stratégies (DKR et CD) visent à augmenter la chiralité dans les systèmes où elle est déjà présente, cette troisième présente l'avantage d'introduire de nouveaux centres chiraux avec des excès énantiomériques proches de 100 %.

Il est toutefois important de préciser que l'étape de racémisation nécessite bien souvent des conditions catalytiques particulières, et les chimistes se sont rapidement aperçu que plusieurs complexes de métaux de transition tels que le rhodium, le ruthénium et l'iridium peuvent s'avérer efficaces pour effectuer ce type d'opération dans des conditions douces, en particulier dans le cas de la racémisation d'amines [7-8]. Aussi, afin de profiter à la fois de l'énantioselectivité des enzymes et de la capacité de racémisation des catalyseurs métalliques, des exemples de couplages hybrides ont vu le jour dès le début des années 2000. Ce sujet est désormais très bien documenté, et parmi les nombreuses enzymes qui ont été appliquées aux DKR, les lipases (voir encadré 2) constituent très certainement le groupe le plus répandu [9]. De manière générale, cette famille d'enzymes, qui catalyse l'hydrolyse ou la formation d'esters organiques, est dominante tant au niveau des procédés industriels existants que des nouveaux procédés hybrides décrits jusqu'alors [10]. Ceci est principalement dû à leur très grande résistance aux solvants organiques, mais aussi à leur thermostabilité qui peut parfois atteindre la centaine de degrés Celsius (enzymes thermophiles voire hyperthermophiles, voir encadré 3).

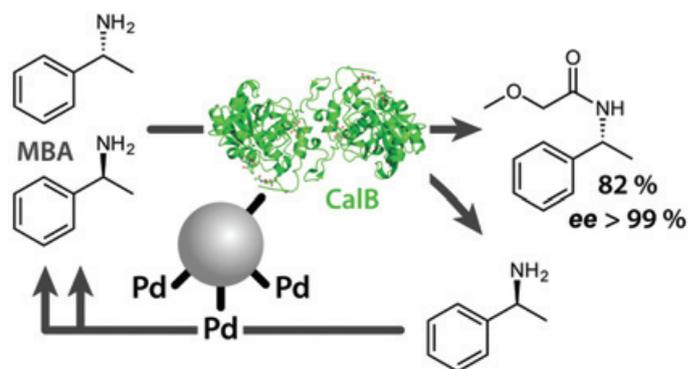


Figure 3 - Déracémisation de l' α -méthylbenzylamine (MBA) à l'aide d'un catalyseur combinant la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) et des nanoparticules de palladium immobilisées sur billes de silice. Lorsque l'acide 2-méthoxyéthanoïque est ajouté comme substrat de l'enzyme, ce procédé de résolution cinétique dynamique aboutit à la production de (R)-2-méthoxy-N-(1-phényléthyl)acétamide avec un rendement de 82 % et un excès énantiomérique (ee) > 99 %.

de l' α -méthylbenzylamine (MBA) impliquant habituellement plusieurs catalyseurs dans des étapes séparées, ou à des concentrations plus élevées (figure 3). Un excès énantiomérique final supérieur à 99 % à 82 % de conversion avec 1 % massique de palladium a été mis en évidence, aboutissant à une productivité de $2,21 \text{ mg h}^{-1}$ par mg de support contre $0,76 \text{ mg h}^{-1}$ avec la lipase commerciale habituelle, la Novozyme 435[®]. Par ailleurs, ce nouveau catalyseur hybride dénote d'une charge protéique quinze fois plus faible et d'une activité supérieure à celle des solutions commerciales actuelles, démontrant un intérêt notable pour des applications industrielles. Notons que le même procédé a été étudié par les auteurs avec des nanoparticules de palladium cette fois immobilisées sur un support séparé, et l'excès énantiomérique observé était inférieur. Ceci démontre parfaitement le potentiel de la catalyse hybride pour la création d'effets de synergie entre des centres catalytiques disposés à proximité.

Régénération de cosubstrats

Si elle est remarquable en synthèse, la synergie bio/chémo peut aussi s'avérer essentielle pour la régénération des *cofacteurs* des réactions enzymatiques, ou plutôt de leurs *cosubstrats* (voir encadré 4). Bon nombre d'enzymes nécessitent en effet une espèce chimique supplémentaire afin de pouvoir catalyser leur réaction.

Au niveau naturel, ces cosubstrats sont régénérés au sein de la cellule par quantité de réactions parallèles mais, dans le cas des procédés chimiques, une stratégie dédiée doit être mise en place. S'il est possible d'utiliser une autre enzyme pour

Encadré 4

Originellement, l'appellation *cofacteur* désigne des molécules non protéiques nécessaires à l'activité d'une enzyme et qui, faisant partie du système catalytique, se régénèrent au cours de la réaction. Par abus de langage, ce terme englobe également d'autres molécules aux fonctions similaires mais qui ne sont pas automatiquement régénérées.

NADH et FADH₂, par exemple, sont souvent qualifiés de cofacteurs mais sont plutôt *stricto sensu* des *cosubstrats*. Leur coût étant élevé, on préférera alors les régénérer plutôt que d'en envisager l'utilisation en quantités stœchiométriques. Leur régénération nécessite des étapes additionnelles, qu'il est ainsi nécessaire de réaliser pour déverrouiller les cycles catalytiques correspondants.

Encadré 2

Les *lipases* sont des enzymes hydrolytiques présentes dans divers organismes, notamment les animaux, les plantes, les champignons et les bactéries. Elles sont chargées de réaliser l'estérification ou la transestérification des acides gras, ou encore leur hydrolyse suivant l'activité de l'eau, et sont à ce titre très utiles pour les industries pétrolières et agroalimentaires.

L'activité de l'eau est, dans ce cadre, une notion qui décrit la quantité d'eau disponible dans un échantillon pour réaliser des réactions. Ainsi, un échantillon peut contenir une grande quantité de molécules d'eau sans que celles-ci ne puissent réagir avec les espèces chimiques en présence, et l'hydrolyse n'a alors pas lieu.

Encadré 3

Sont dits *thermophiles* les organismes ayant besoin d'une température élevée, généralement comprise entre 50 et 70 °C, pour pouvoir croître et se multiplier. Certains organismes requièrent des températures encore supérieures, allant de 80 °C à plus d'une centaine de degrés ; ils sont alors qualifiés d'*hyperthermophiles*.

À l'inverse, les organismes qui nécessitent des températures inférieures à 10 °C (jusqu'à - 12 °C) sont qualifiés de *psychrophiles*.

Suivant leurs températures optimales de croissance, ces organismes vont produire dans une certaine mesure des enzymes possédant des tolérances à des températures similaires.

Ajoutons qu'une partie importante d'entre elles a rapidement pu être immobilisée pour en permettre le recyclage. De par leurs propriétés, les lipases se rapprochent de nombreux catalyseurs chimiques travaillant en solvants organiques à relativement haute température, ce qui les rend particulièrement compatibles pour les procédés catalytiques hybrides. Nous ne citerons donc pas ici tous les exemples de réalisations hybrides impliquant des lipases, mais nous pouvons mentionner le procédé récemment développé par une partie des auteurs de cet article, dans lequel la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) a été immobilisée par liaison covalente sur de la silice fonctionnalisée pourvue de nanoparticules palladium supportées [11]. La création de ce matériau multi-catalytique a permis de simplifier la résolution cinétique dynamique

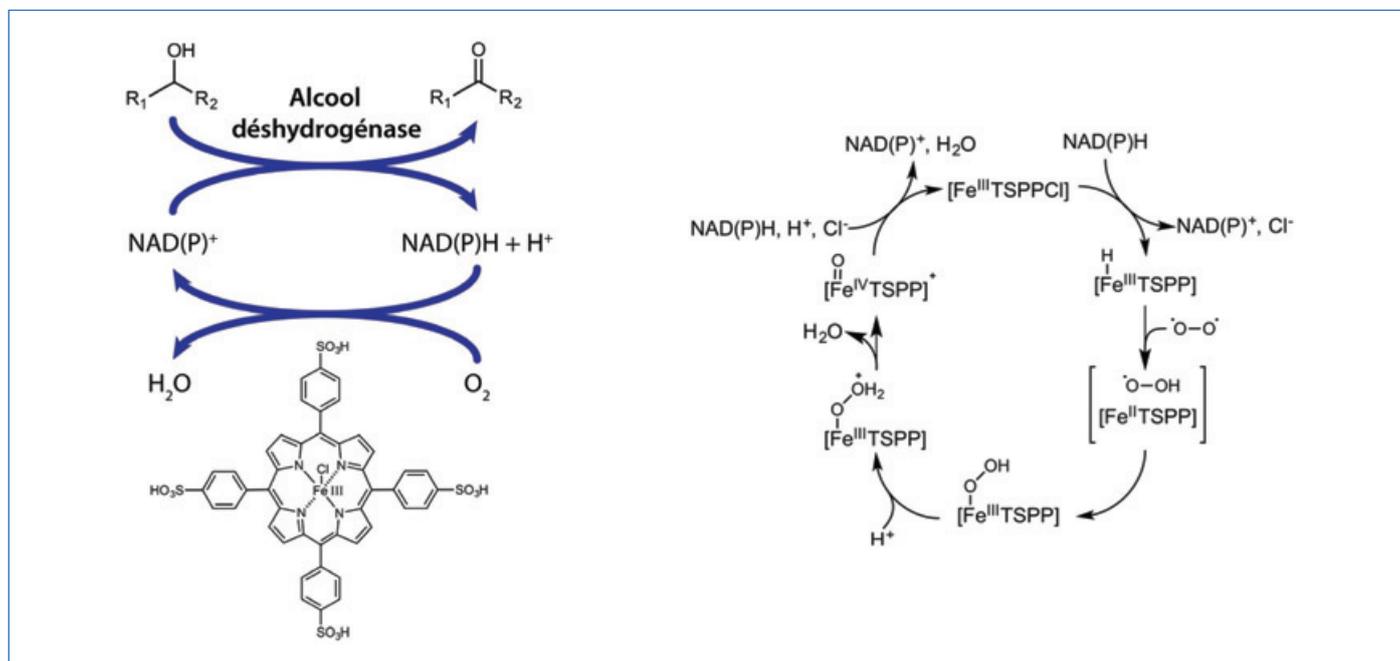


Figure 4 - Méthodologie proposée par Gröger pour la régénération du cosubstrat NAD(P)⁺ basée sur l'utilisation d'une porphyrine de fer(III), dans le cadre de l'utilisation d'une alcool déshydrogénase. Le complexe organométallique utilise le dioxygène solubilisé dans le milieu réactionnel pour effectuer l'oxydation du NAD(P)H selon un mécanisme en six étapes [12].

effectuer cette étape en mimant ce qui se produit au niveau cellulaire, l'utilisation d'un catalyseur chimique peut s'avérer très avantageuse car ces derniers sont souvent plus stables, moins coûteux, recyclables, et susceptibles de ne pas être inhibés par les substrats et produits de l'enzyme. Cependant, si l'on trouve une littérature assez variée mais au demeurant peu abondante concernant la régénération chimique de cofacteur en tant que telle, les exemples de régénération lors d'une réaction enzymatique restent encore extrêmement rares. L'équipe de Gröger a été parmi les premières à proposer une régénération de cosubstrats assistée par un catalyseur chimique lors d'une réaction enzymatique. Dans un exemple pionnier [12], ces auteurs utilisent une porphyrine de fer(III) (sulfonée afin d'améliorer sa solubilité en phase aqueuse) afin de régénérer le NAD(P)⁺ nécessaire à la transformation d'un alcool secondaire en cétone correspondante par une alcool déshydrogénase.

Les auteurs proposent le mécanisme suivant (figure 4) : un complexe d'hydrure de fer(III) NAD(P)H est formé à partir de la métalloporphyrine et de la forme réduite du cofacteur. Il est ensuite transformé en complexe hydroperoxo de fer par coordination et réduction d'oxygène moléculaire. Cette étape semble pouvoir se dérouler par clivage homolytique de la liaison Fe-H dans la formation du complexe, qui se compose d'une espèce de Fe(II) et d'un radical hydroperoxy. Après protonation et élimination de l'eau (analogue au mécanisme observé pour les monooxygénases P450), le complexe peroxy de fer formé est transformé en espèce oxo de Fe(IV). L'étape finale consiste en la régénération de l'espèce initiale de porphyrine de Fe(III) avec libération d'une molécule d'eau. Une telle exécution permet de s'affranchir de l'utilisation d'une NDA(P)H-oxydase, coûteuse et plus complexe à mettre en œuvre, pour l'étape de régénération du cosubstrat en la substituant par un catalyseur chimique beaucoup moins complexe à produire et plus simple d'utilisation (porphyrine). Les auteurs du présent dossier ont également utilisé le même type de stratégie dans le but d'optimiser la réaction de conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural (HMF). Le HMF

est une molécule plateforme ouvrant la voie à la synthèse de nombreux composés possédant des applications dans les domaines des biocarburants, des biopolymères ou encore concernant tout un pan de la chimie fine, faisant d'elle l'une des molécules plateformes les plus étudiées. À l'heure actuelle, la manière la plus simple et la plus productive de synthétiser du HMF passe par la déshydratation catalytique du D-fructose, un hexocétose isomère du D-glucose. Le D-glucose peut, quant à lui, être obtenu de manière biosourcée à partir de la biomasse lignocellulosique dont il est l'un des constituants majeurs. Aussi, pour obtenir du HMF à partir de D-glucose, il convient en premier lieu de procéder à l'isomérisation de ce dernier afin d'obtenir le D-fructose. Cette réaction souffre cependant d'un équilibre thermodynamique peu favorable qui aboutit à la présence des deux sucres en quantités quasi équivalentes. L'isomérisation chimique quantitative du glucose en fructose a, à ce titre, déjà fait l'objet de nombreuses études sans toutefois permettre d'atteindre une sélectivité suffisamment satisfaisante. Une stratégie efficace consiste alors à effectuer l'isomérisation à l'aide d'une enzyme, une glucose isomérase, et à coupler cette dernière à l'étape de déshydratation chimique, permettant de tirer l'équilibre réactionnel selon un procédé catalytique hybride. Plusieurs tentatives ont déjà été réalisées dans cette optique, et nous en présenterons deux, l'une impliquant une étape d'isomérisation hybride (voir ci-après) et l'autre impliquant une compartimentation décrite dans la partie suivante (§ « Diversification des voies de synthèse »).

Concernant la première variante basée sur une étape d'isomérisation hybride, le D-glucose est d'abord hydrogéné en D-sorbitol, ce dernier étant ensuite déshydrogéné sélectivement en D-fructose par voie biocatalytique. Or l'enzyme utilisée ici, la sorbitol déshydrogénase, requiert l'utilisation de NAD⁺ comme cosubstrat pour effectuer la réaction, ce dernier devant alors être régénéré tout au long de la réaction à partir du NADH formé, comme évoqué précédemment. Pour cela, une partie des auteurs de cet article ont mis en œuvre et caractérisé l'action d'un catalyseur chimique basé sur un

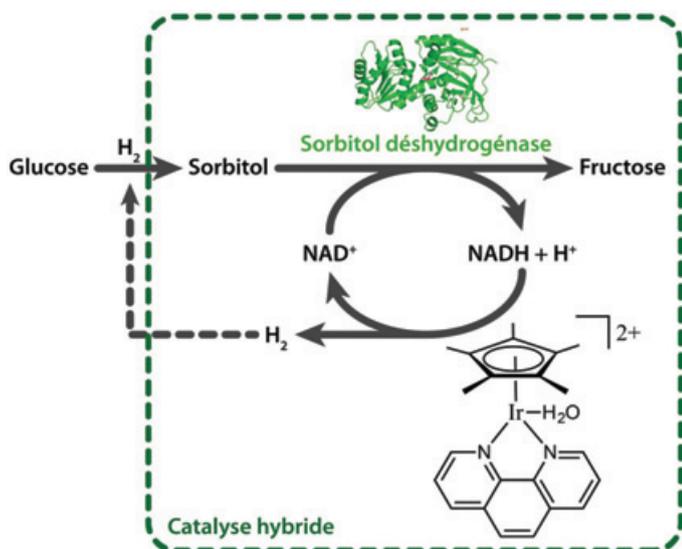


Figure 5 - Système catalytique hybride permettant la régénération de NAD⁺, cosubstrat de la sorbitol déshydrogénase utilisée pour transformer le sorbitol en fructose. Dans ce procédé, NADH est réoxydé en NAD⁺ à l'aide d'un complexe d'iridium. Le dihydrogène libéré durant la réaction peut alors être utilisé pour l'étape réactionnelle précédente, mettant en jeu la conversion du glucose en sorbitol.

complexe d'iridium, qui permet de convertir efficacement NADH en NAD⁺ + H₂ (figure 5).

Ce catalyseur s'est montré assez inerte vis-à-vis de l'enzyme, permettant de régénérer NAD⁺ *in situ* en présence de l'étape biocatalytique en limitant la dégradation des substrats et produits. Ces travaux ont déjà fait l'objet de plusieurs publications, mais des résultats plus récents ont permis de montrer que le système complet (substrat + cofacteur + enzyme + complexe organométallique) était en mesure de fonctionner pour la synthèse du D-fructose à partir de D-sorbitol, et que le catalyseur chimique permet au moins trois cycles catalytiques consécutifs. Cependant, les pH optimaux des deux catalyseurs n'étant pas identiques, il reste un travail conséquent à effectuer avant de pouvoir mettre au point le procédé complet. Au vu de ces premiers résultats, le principal avantage de cette stratégie, outre la réduction du coût en cosubstrat, réside dans le fait qu'elle génère du dihydrogène comme coproduit, ce dernier pouvant être récupéré sous pression réduite afin de déplacer l'équilibre de l'isomérisation. Notons que l'hydrogène produit est également utilisable pour la réduction préliminaire du D-glucose en D-sorbitol (figure 4). Ce type de réalisation démontre bien l'intérêt de la catalyse hybride pour la régénération de cosubstrats, et plus largement pour l'obtention de meilleurs rendements en s'affranchissant d'équilibres réactionnels.

Diversification des voies de synthèse

Ces stratégies de déracémisation ou de recyclage de cosubstrats peuvent ensuite être combinées à d'autres stratégies de catalyse hybride permettant d'étendre la diversité des voies de synthèse, et donc la diversité des composés synthétisés. Comme détaillé dans le précédent article de ce dossier, il n'existe cependant pas une unique approche pour effectuer la combinaison de deux catalyseurs de natures différentes. Chacune d'entre elles présente un lot d'avantages et d'inconvénients qui imposent la nature des substrats sur lesquels elles sont applicables ainsi que les (nouveaux) composés qu'elles permettent d'atteindre.

Rapprochement des catalyseurs par génie des procédés

La première approche qui s'offre alors consiste, comme évoqué plus haut, à jouer sur le procédé catalytique de manière « physique » en réalisant des procédés en 2P1S (voir encadré 5). Regroupant les domaines de la chimie des interfaces et du génie des procédés/des réacteurs, cette stratégie consiste dans la plupart des cas à séparer les deux catalyseurs dans deux zones distinctes, départagées par une membrane (« compartimentation »). On pourra par exemple citer les membranes liquides qui ne laissent passer que certains composés chimiques d'une zone à l'autre, ou encore tous les types de membranes solides qui permettent une compartimentation au sein d'un même réacteur (membranes cellulaires, polymères, etc.). Ainsi, de manière générale, cette stratégie suit un schéma où chaque étape de la réaction est réalisée dans un environnement différent, mais en tandem pour que la transformation se fasse directement du réactif au produit souhaité.

Encadré 5

Les procédés en « two-pots/one-step » (2P1S) sont mis en œuvre dans un même récipient, à l'aide de systèmes de séparation comme des membranes liquides ou solides. Ainsi, dans la mesure où ces procédés décrivent des réactions réalisées de manière concomitante dans des milieux réactionnel différents, ils ne doivent pas être confondus avec les procédés en « one-pot/one-step » (1P1S) qui, eux, décrivent l'action concomitante de plusieurs catalyseurs au sein d'un même milieu réactionnel.

À l'instar de la catalyse hybride en général, les premiers exemples de nouveaux procédés de ce type ont été mis au point afin d'améliorer les réactions de déracémisation, telles que précédemment décrites. On peut citer un premier exemple mettant en œuvre la combinaison d'une monoamine oxydase et de nanoparticules de palladium pour effectuer la déracémisation cyclique de la 1-méthyltétrahydroisoquinoline (MTQ). La (S)-MTQ est oxydée sélectivement en présence d'oxygène par la monoamine oxydase, afin de former de la 1-méthyl-3,4-dihydroisoquinoline (MDQ), qui est ensuite réduite en présence d'hydrogène pour conduire à la formation du mélange racémique, enrichissant de ce fait la solution en l'autre énantiomère. Les deux catalyseurs intervenant dans deux étapes séparées dans des conditions opératoires très différentes, Turner *et coll.* ont utilisé la membrane de la cellule hôte responsable de la production de l'enzyme comme séparation physique entre ces derniers (figure 6) [13]. La nécessité d'isoler l'enzyme du catalyseur chimique provient de sa sensibilité à la présence d'hydrogène lors des cycles d'hydrogénation et du fait qu'elle est inhibée au contact des nanoparticules métalliques. De manière intéressante, afin de proposer un catalyseur unique, les nanoparticules sont immobilisées sur la membrane de la cellule. Le système est alors mis en œuvre sous la forme de cycles oxygénation/hydrogénation de manière à ce que le composé gazeux nécessaire à chaque étape puisse être éliminé avant la suivante afin de ne pas la perturber. Cette stratégie permet d'obtenir la (R)-MTQ avec un excès énantiomérique supérieur à 96 % après cinq cycles.

Sans cette mise en œuvre, la déracémisation est impossible. Toutefois, l'utilisation de cellules entières ou microorganismes présente généralement l'inconvénient d'apporter des contaminations dans le milieu dues à la présence des nutriments nécessaires à leur action. La recherche d'autres types de membranes présente donc un intérêt certain dans le cas de

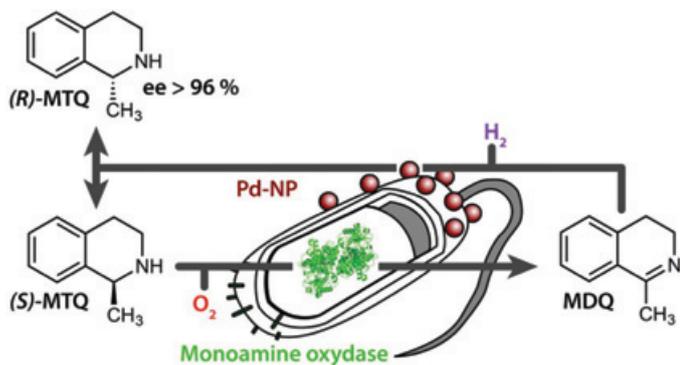


Figure 6 - Stratégie de décarboxylation de la 1-méthyl-tétrahydroisoquinoline (MTQ) basée sur le couplage d'une monoamine oxydase, oxydant la (S)-MTQ en 1-méthyl-3,4-dihydroisoquinoline (MDQ), avec des nanoparticules de palladium (Pd-NP) chargées de décarboximer la MDQ par hydrogénation réductrice. Pour ce procédé, l'enzyme est encapsulée dans la membrane plasmique de la bactérie, alors que le catalyseur chimique est greffé sur la surface de cette dernière (figure adaptée de [13]).

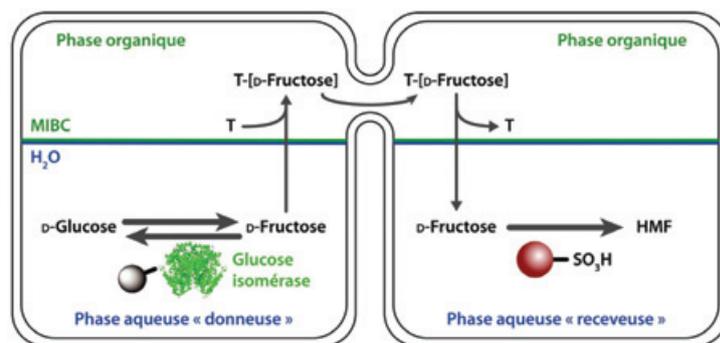


Figure 8 - Procédé hybride biphasique permettant la synthèse du 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) à partir de glucose, par couplage d'une glucose isomérase supportée et d'une résine sulfonique. Le fructose est transporté de la phase aqueuse *donneuse* vers la phase aqueuse *receveuse* à travers la phase organique à l'aide d'un transporteur T, ici un dérivé de l'acide boronique (figure adaptée de [15]).

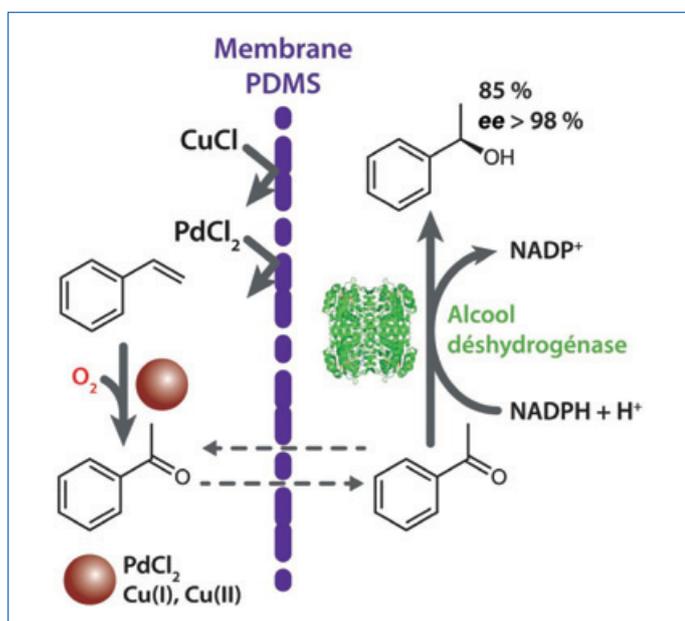


Figure 7 - Procédé membranaire hybride permettant la conversion du styrène en (*R*)-1-phényl-éthane-1-ol basé sur la combinaison d'un catalyseur Cu-Pd et d'une alcool déshydrogénase. Activité enzymatique et catalyse chimique sont isolées par la membrane en PDMS qui ne laisse passer que l'intermédiaire réactionnel acétophénone (figure adaptée de [14]).

L'utilisation de catalyseurs sensibles aux espèces présentes dans le milieu réactionnel. On peut citer l'oxydation du styrène qui débute via un catalyseur chimique de type CuCl/PdCl₂ pour former de l'acétophénone en présence d'oxygène, suivi d'une étape de réduction en 1-phényléthanol à l'aide d'une alcool déshydrogénase [14]. Bien que les deux réactions se déroulent en milieu aqueux, le verrou majeur concerne l'incompatibilité des deux catalyseurs en raison de la désactivation enzymatique par les ions cuivre. Pour lever ce verrou, le procédé est réalisé en isolant chaque réaction grâce à une membrane de polydiméthylsiloxane (PDMS). La porosité du PDMS permet la diffusion unique du substrat organique et du produit vers la partie extérieure où la catalyse enzymatique a lieu (figure 7). Grâce à cette approche, un taux de conversion de 85 % est obtenu vers la formation de l'énantiomère de configuration (*R*), avec un excès énantiomérique proche de 100 %. L'étude de recyclabilité a permis de montrer qu'il est possible de réaliser jusqu'à quinze cycles réactionnels sur une durée de 60 jours sans perdre d'activité catalytique, rendant

possible la perspective d'une application au niveau industriel. Bien que présentant de nombreux avantages, mais grevée par des coûts élevés, une certaine fragilité et un manque de flexibilité en milieu industriel, l'utilisation de membranes solides n'est pas toujours idéale pour la réalisation de procédés hybrides.

Une étude récente montre ainsi l'intérêt de membranes liquides organiques (figure 8) pour la production de HMF à partir de glucose en phase aqueuse. L'utilisation d'une membrane liquide permet la réalisation d'un tandem entre l'étape d'isomérisation du glucose en fructose puis la déshydratation du fructose en HMF, toutes deux se produisant en phase aqueuse [15-16]. Les deux verrous suivants sont ainsi levés : l'équilibre thermodynamique de l'isomérisation enzymatique ne pouvant dépasser un rendement de 50 % en fructose ; et l'incompatibilité des pH de travail entre les deux types de catalyseurs. L'utilisation d'une membrane liquide organique de méthylisobutylcétone (MIBC) permet en effet l'extraction du fructose de la phase aqueuse « donneuse » où est réalisée l'étape d'isomérisation du D-glucose (pH = 8) grâce à une glucose isomérase. Pour y parvenir, cette membrane liquide (à température ambiante) contient des dérivés de l'acide boronique permettant la complexation de fructose néoformé à son interface avec la phase aqueuse « donneuse ». L'ester obtenu à l'aide de l'acide 3,4-dichlorophénylboronique (3,4-DCPBA) chargé négativement va former une paire d'ions avec de l'Aliquat336®, une amine quaternaire aussi présente dans la membrane liquide organique. Le fructose complexé est alors transporté à travers la membrane liquide jusqu'à la phase aqueuse dite « receveuse » contenant une résine sulfonique utilisée comme catalyseur de déshydratation. Les conditions acides (pH = 3) dans cette phase aqueuse permettent une hydrolyse du complexe à l'interface avec la membrane liquide organique libérant le D-fructose, qui est ensuite transformé en HMF sur la résine sulfonique. Afin d'améliorer le procédé, un design du réacteur en « H » est mis en œuvre, offrant une meilleure capacité d'homogénéisation des phases et une meilleure diffusion du fructose d'un environnement aqueux à l'autre.

La figure 9 représente le réacteur conçu pour permettre la réalisation de la catalyse hybride pour produire le HMF directement à partir du D-glucose. Après 32 heures de mise en œuvre à pH régulé (à 8,5 et 3,0, respectivement dans chaque compartiment) à 70 °C pour les deux compartiments, le rendement d'extraction atteint 97 %, tandis que le rendement

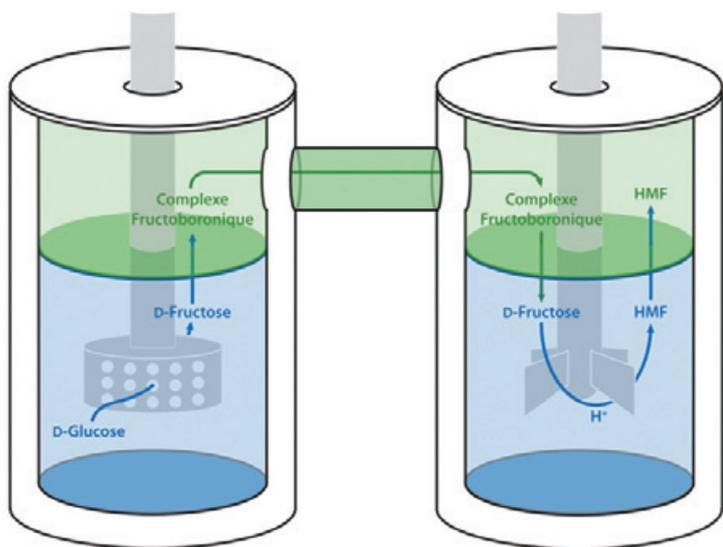


Figure 9 - Schéma du procédé total de production du HMF à partir du glucose mis en œuvre dans un réacteur en « H ». Dans la première phase aqueuse (bleue), dite « donneuse », le D-glucose est isomérisé en D-fructose à l'aide d'une glucose isomérase supportée. Le D-fructose est ensuite complexé avec un acide boronique afin de pénétrer dans la phase organique et être transporté jusque dans le second compartiment par diffusion. Dans ce dernier, le pH acide entraîne la décomplexation du D-fructose, qui est alors transféré dans la seconde phase aqueuse, dite « receveuse », au sein de laquelle il est finalement déshydraté en HMF en présence de résine sulfonique (figure adaptée de [17]).

d'isomérisation augmente jusqu'à 79 % et que le rendement en HMF atteint 31 % après 32 h à une conversion en glucose de 88 %. Le rendement d'extraction de 97 % montre un transport efficace au sein du réacteur. Le rendement d'isomérisation de 79 % démontre un déplacement de l'équilibre d'isomérisation de 29 points, grâce à l'extraction en continu du fructose de la phase aqueuse donneuse.

Le bilan matière de plus de 90 % pour espèces en phases aqueuses valide l'efficacité du relargage. Le rendement de déshydratation de 31 % après 32 h valide la production de HMF par catalyse hybride au sein du réacteur en « H ». C'est donc grâce à cette membrane liquide, ou plutôt ce « pont » organique entre les deux phases aqueuses présentant une différence de pH de cinq unités, qu'un tandem entre catalyse enzymatique et chimique est créé, rendant accessible la transformation « directe » du glucose en HMF.

Combinaison des catalyseurs dans un même milieu réactionnel

Dans le cas où les deux catalyseurs présentent des conditions opératoires légèrement plus compatibles, et ne sont pas ou peu inhibés l'un par l'autre, il devient alors possible de les faire directement cohabiter au sein d'un même réacteur. Cette association directe présente l'avantage de simplifier grandement les procédés mis en œuvre, et d'ainsi réduire les coûts tant sur le plan financier qu'environnemental, avec notamment une économie importante en solvant. Afin de profiter au maximum de ces avantages, les deux catalyseurs doivent, si possible, être introduits en début de réaction et fonctionner de manière concomitante. Ce type de procédé, que nous avons qualifié précédemment de 1P1S (voir encadré 5), est idéal en catalyse hybride car l'économie d'atomes comme d'énergie y est maximale et les effets de synergie amplifiés. Cependant, s'il s'agit du type de procédé hybride le plus avantageux, il est extrêmement sophistiqué et demeure bien évidemment le plus complexe à mettre en œuvre. Ceci

explique pourquoi le nombre d'exemples en 1P1S est encore assez faible, avec seulement 36 procédés décrits à l'aube de 2020 (figure 10).

Malgré ces difficultés de mise en œuvre, il convient de rester très optimiste, les réalisations s'appuyant sur la catalyse hybride pour la synthèse de nouveaux composés selon ce type de stratégie se multipliant désormais à une vitesse impressionnante, avec une diversité de catalyseurs mis en jeu toujours plus grande. Les très récents travaux de Hühne *et coll.* en constituent très certainement l'un des meilleurs exemples [18]. Ces auteurs ont réalisé le couplage de pas moins de huit familles enzymatiques différentes avec un photocatalyseur organique de type quinonoïde (figure 11). Ce dernier est chargé d'introduire un groupement carbonyle sur divers substrats carbonés, qui deviennent alors substrats pour les différentes enzymes testées à travers un large panel de réactions. Au final, les auteurs ont pu obtenir par voie hybride 26 composés différents, dont sept par procédé 1P1S, avec des rendements et des excès énantiomériques élevés (de 25 % à 99 % suivant la classe d'enzyme utilisée), allant pour certains d'entre eux jusqu'à une production à l'échelle du gramme. Les réactions en 1P1S se sont révélées particulièrement adaptées aux enzymes qui ne nécessitent pas de cosubstrats redox, telles que les lyases ou les transférases. Pour les autres classes d'enzymes, il serait alors possible de mettre en œuvre une stratégie hybride de régénération des cosubstrats telle que présentée plus haut. Avec la transformation des liaisons C-H en six groupes fonctionnels différents (alcools, carbonyles, acides carboxyliques, esters, amines et nitriles), cette étude démontre parfaitement à quel point la réalisation de tandems catalytiques, et plus particulièrement de tandems hybrides, peut introduire de la diversité moléculaire dans les réactions

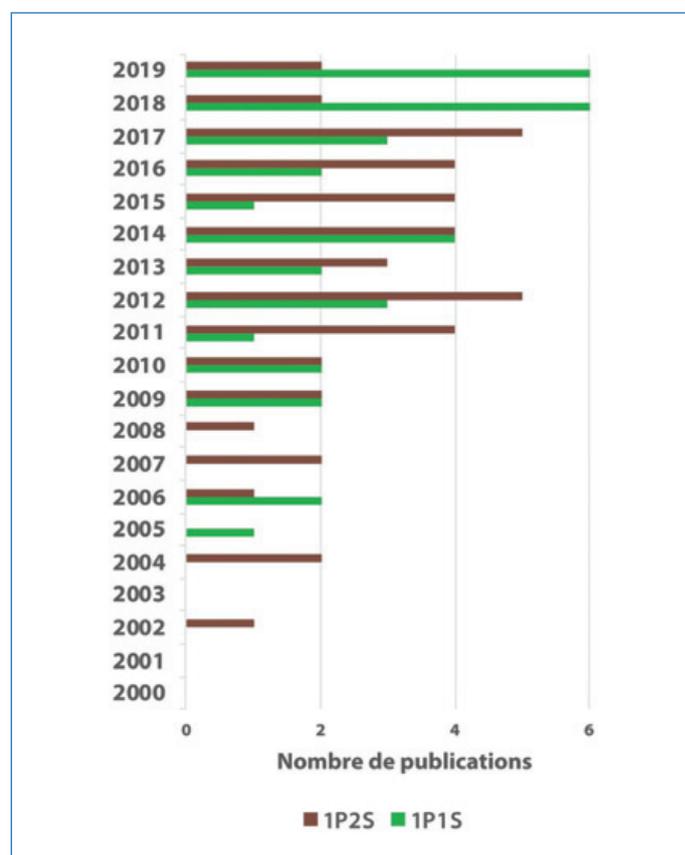


Figure 10 - Nombre de publications en catalyse hybride décrivant jusqu'en 2019 des exemples selon un procédé 1P1S (vert) ou 1P2S (brun) (figure adaptée de [6]).

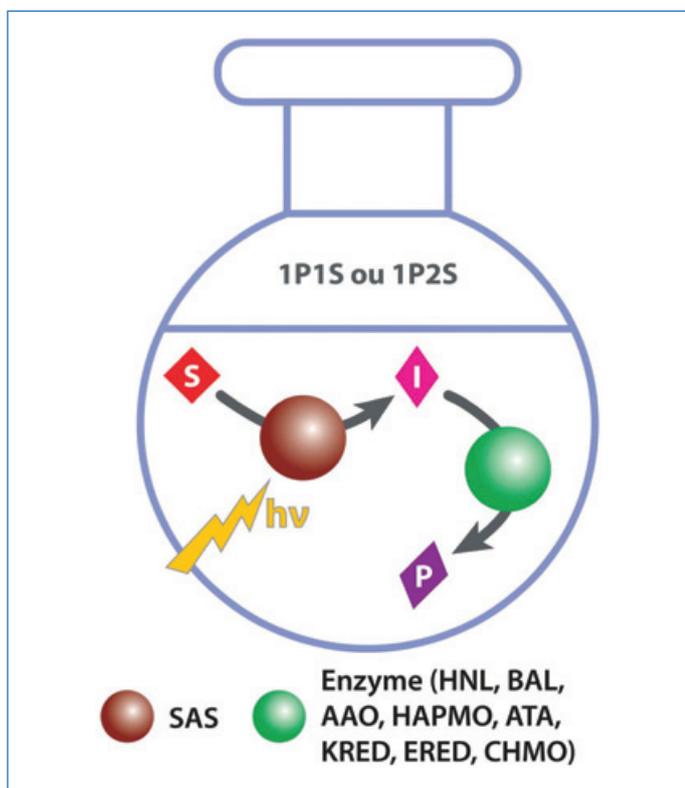


Figure 11 - Combinaison d'un photocatalyseur organique (anthraquinone sulfonate de sodium, SAS) avec plusieurs familles d'enzymes (HNL, hydroxynitrile lyase; BAL, benzaldéhyde lyase; AAO, aryl-alcool oxydase; HAPMO, 4-hydroxyacétophénone monooxygénase; ATA, amine transaminase; KRED, cétone réductase; ERED, ène-réductase; CHMO, cyclohexanone monooxygénase) selon un procédé en « one-pot/one-step » (1P1S) ou « one-pot/two-steps » (1P2S), aboutissant à la synthèse d'un large panel de molécules (figure adaptée de [18]).

catalytiques. Ajoutons que, dans ce cas, cette stratégie a en plus permis de générer beaucoup de valeur ajoutée, les auteurs étant partis de substrats facilement accessibles et peu onéreux comme des dérivés du toluène et du cyclohexène pour aboutir à la formation de composés complexes, possédant un ou plusieurs centres asymétriques, et pouvant directement servir de building blocks pour des procédés de synthèse pharmaceutique, par exemple.

Ajoutons aussi que dans le cas où un procédé 1P1S n'était pas réalisable, les auteurs ont pu mettre en place des procédés alternatifs de type 1P2S afin de limiter l'empoisonnement de l'enzyme par le catalyseur chimique. Comme nous l'avons mentionné dans notre article précédent, cette alternative aux procédés en 1P1S consiste en l'ajout du deuxième catalyseur à un instant donné de la réaction, généralement une fois que l'intermédiaire réactionnel a atteint sa concentration maximale, afin de réaliser la seconde étape catalytique au sein du même réacteur mais de manière séquentielle. Ne nécessitant qu'une compatibilité moindre entre les deux catalyseurs, ce type de procédé est évidemment plus répandu dans la littérature avec 45 exemples en décembre 2019, mais il commence tout de même à être supplanté par les procédés en 1P1S. En effet, bien que très intéressants sur le plan de la diversité réactionnelle générée, les 1P2S présentent plusieurs désavantages importants, comme l'impossibilité de recycler les catalyseurs. Dans le cas où les deux systèmes catalytiques sont présents soit en phase homogène soit en phase hétérogène, il est difficile de les séparer de manière à pouvoir recommencer le cycle en effectuant un ajout extemporané de l'un des deux. Aussi, les procédés mixtes homogène-hétérogène

sont ici probablement les plus intéressants, l'un des deux catalyseurs (presque toujours le premier selon l'ordre réactionnel) étant bien souvent sacrifié au cours de l'opération. La possibilité de plus facilement recycler les catalyseurs justifie à elle seule le développement préférentiel de procédés 1P1S, mais il ne s'agit pas de leur unique avantage. Un second avantage réside dans leur capacité à produire, dans certains cas précis, des effets de synergie entre les catalyseurs mis en jeu [19]. Ceux-ci peuvent prendre la forme de levée d'inhibition comme nous l'avons déjà mentionné. Bien que n'augmentant pas l'activité catalytique maximale du catalyseur concerné, la suppression des inhibitions par un excès de substrat ou de produit permet en pratique d'améliorer les performances observées, et ce tout particulièrement dans le cas de concentrations élevées comme il est possible d'en trouver en conditions industrielles. C'est particulièrement le cas pour les enzymes qui souffrent souvent de ce type d'inhibition, et pour lesquelles le couplage en tandem avec un catalyseur chimique génère un véritable avantage [20].

Un autre type d'effet de synergie peut aussi être observé. Dans le cas où les sites catalytiques des différents catalyseurs sont proches les uns des autres, il est possible de limiter de manière importante la formation d'impuretés découlant de l'instabilité des intermédiaires réactionnels qui en temps normal s'accumulent lors des réactions multi-étapes, y compris dans le cas de procédés 1P2S. Cet effet est d'ailleurs d'autant plus important que la distance entre les différents sites catalytiques est faible, la diffusion des substrats de l'un à l'autre étant d'autant plus rapide. Nombre de chercheurs tentent de rapprocher au maximum les sites, allant jusqu'à les incorporer au sein d'un unique matériau, que l'on pourra alors qualifier de matériau multi-catalytique hybride (MMCH). Les avantages de tels matériaux sont nombreux, des effets de synergies jusqu'à la possibilité de les recycler par simple filtration. Ils font l'objet du quatrième et dernier article de ce dossier, dans lequel nous illustrerons leurs potentialités en synthèse.

- [1] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*, Springer-Verlag, **2004**.
- [2] C.A. Challener, *Chiral Drugs*, Routledge, **2017**.
- [3] E. Heuson, F. Dumeignil, The various levels of integration of chemo- and bio-catalysis towards hybrid catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, doi : 10.1039/d0cy00696c.
- [4] C. Moberg, Minor enantiomer recycling: a strategy to improve enantioselectivity, *Pure Appl. Chem.*, **2016**, *88*, p. 309-316.
- [5] R. Hertzberg, C. Moberg, One-step preparation of *O*-(α -bromoacyl) cyanohydrins by minor enantiomer recycling: synthesis of 4-amino-2(*5H*)-furanones, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 9174-9180.
- [6] E. Wingstrand, A. Laurell, L. Fransson, K. Hult, C. Moberg, Minor enantiomer recycling: metal catalyst, organocatalyst and biocatalyst working in concert, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 12107-12113.
- [7] M.M. Musa, F. Hollmann, F.G. Mutti, Synthesis of enantiomerically pure alcohols and amines via biocatalytic deracemisation methods, *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, p. 5487-5503.
- [8] N.J. Turner, Deracemisation methods, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, p. 115-121.
- [9] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, Combination of enzymes and metal catalysts: a powerful approach in asymmetric catalysis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 3247-3262.
- [10] A.S. de Miranda, L.S.M. Miranda, R.O.M.A. de Souza, Lipases: valuable catalysts for dynamic kinetic resolutions, *Biotechnol. Adv.*, **2015**, *33*, p. 372-393.
- [11] S.P. de Souza *et al.*, New biosilified Pd-lipase hybrid biocatalysts for dynamic resolution of amines, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, p. 4849-4854.
- [12] H. Maid *et al.*, Iron catalysis for in situ regeneration of oxidized cofactors by activation and reduction of molecular oxygen: a synthetic metalloporphyrin as a biomimetic NAD(P)H oxidase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 2397-2400.
- [13] J.M. Foulkes, K.J. Malone, V.S. Coker, N.J. Turner, J.R. Lloyd, Engineering a biometallic whole cell catalyst for enantioselective deracemization reactions, *ACS Catalysis*, **2011**, *1*, p. 1589-1594.

- [14] H. Sato, W. Hummel, H. Gröger, Cooperative catalysis of noncompatible catalysts through compartmentalization: Wacker oxidation and enzymatic reduction in a one-pot process in aqueous media, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 4488-4492.
- [15] A. Gimbernat, M. Guehl, N. Lopes Ferreira, E. Heuson, P. Dhulster *et al.*, From a sequential chemo-enzymatic approach to a continuous process for HMF production from glucose, *Catalysts*, **2018**, *8*, 335.
- [16] A. Gimbernat, M. Guehl, M. Capron, N. Lopes Ferreira, R. Froidevaux *et al.*, Hybrid catalysis: a suitable concept for the valorization of biosourced saccharides to value-added chemicals, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, p. 2080-2084.
- [17] A. Gimbernat, J.-S. Girardon, N. Lopes Ferreira, D. Delcroix, R. Froidevaux, P. Dhulster, Procédé de production de 5-hydroxyméthylfurfural à partir d'hexoses, FR3068036A1, **2018**.
- [18] W. Zhang *et al.*, Combining photo-organo redox- and enzyme catalysis facilitates asymmetric C-H bond functionalization, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, p. 80-84.
- [19] F. Dumeignil, M. Guehl, A. Gimbernat, M. Capron, N.L. Ferreira *et al.*, From sequential chemoenzymatic synthesis to integrated hybrid catalysis: taking the best of both worlds to open up the scope of possibilities for a sustainable future, *Catal. Sci. Technol.*, **2018**, *8*, p. 5708-5734.
- [20] Y. Wang, H. Ren, H. Zhao, Expanding the boundary of biocatalysis: design and optimization of in vitro tandem catalytic reactions for biochemical production, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **2018**, *53*, p. 115-129.

Egon HEUSON^{1,*}, ingénieur de recherche, **Rénato FROIDEVAUX**¹, professeur, **Jean-Sébastien GIRARDON**², maître de conférences, **Ivaldo ITABAIANA Jr**^{2,3}, professeur, **Robert WOJCIESZAK**², chargé de recherche au CNRS, **Mickaël CAPRON**², maître de conférences, **Sébastien PAUL**², professeur, et **Franck DUMEIGNIL**^{2,*}, professeur à l'Université de Lille, directeur de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS).

*Auteurs correspondants :

egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

¹ Univ. Lille, INRA, ISA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7394, Joint Research Unit BioEcoAgro - ICV - Institut Charles Viollette, F-59000 Lille, France.

² Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 - UCCS - Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France.

³ Departamento de Engenharia Bioquímica - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brésil.

Nouvelle parution de la collection « Chimie et... »

Chimie et nouvelles thérapies

M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)

254 p., 25 €

EDP Sciences, 2020



Acteurs ou bénéficiaires, nous sommes tous des spectateurs sidérés de l'ampleur des progrès de la médecine. Ils sont la conséquence des découvertes du XX^e siècle, en particulier sur la biologie moléculaire et le génome. La recherche du XXI^e siècle a ensuite pu bouleverser nos connaissances sur le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire et sur l'extraordinaire ingéniosité des mécanismes moléculaires en jeu.

Des spécialistes présentent et expliquent ces connaissances qui ont permis tant de réalisations thérapeutiques et ouvert tant de perspectives.

Tout ce qui est « molécule » est « chimie », et les collaborations entre biologie, médecine et chimie sont si essentielles que sans elles, rien ne serait arrivé. Cela est vrai pour les nouvelles thérapies, ainsi que pour la recherche pharmaceutique. Les méthodes d'analyse chimique ouvertes par le numérique (le criblage des molécules) lui donnent une efficacité presque inimaginable.

La recherche fondamentale se traduit souvent par des innovations industrielles. L'apparition de l'inquiétant coronavirus (Covid-19) jette une lumière spectaculaire sur les besoins en nouvelles thérapies, avec l'objectif de vaccins et de traitements.

• En librairie ou en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

L'avènement des matériaux multi-catalytiques hybrides, vers une combinaison optimale des catalyseurs

Résumé Dans la recherche de couplages optimaux de catalyseurs, les chercheurs pionniers en catalyse hybride se sont tout naturellement tournés vers l'élaboration de matériaux multi-catalytiques hybrides (MMCH) constitués à partir de co-immobilisation sur un même support de catalyseurs chimiques et biologiques. Cette exécution disciplinaire innovante, située au carrefour de la chimie, la biologie et la science des matériaux, fait appel à de très nombreuses compétences, et sa complexité n'a d'égale que la diversité des propriétés catalytiques que peuvent offrir ces MMCH. En particulier, l'utilisation d'une large variété de supports organiques et inorganiques, rigides et flexibles, a d'ores et déjà permis l'élaboration de quelques déclinaisons remarquables de catalyseurs hybrides démontrant de véritables effets de synergie, avec des rendements et des excès énantiomériques finaux inatteignables en utilisant des catalyseurs de manière isolée, et ce même dans des procédés en 1P1S. Véritable fer de lance de la catalyse hybride, les MMCH concentrent l'essence même de ce domaine, nécessitant communication et collaboration extrêmement étroites entre chimistes, biologistes, chercheurs en science des matériaux, ou encore en modélisation. Son développement sera sans aucun doute dans un futur proche le témoin d'une véritable (r)évolution de la recherche en catalyse vers des thématiques inter-, voire transdisciplinaires.

Mots-clés **Catalyse hybride, matériaux multi-catalytiques hybrides, supports, zéolithes, metal-organic frameworks, protein shell, cross-linked enzyme aggregate.**

Abstract **The advent of hybrid multi-catalytic materials, towards an optimal combination of catalysts**
In the search for optimal coupling of catalysts, it is quite naturally that pioneering researchers in hybrid catalysis have turned toward the development of hybrid multi-catalytic materials (HMCMS) constituted from the co-immobilization on the same carrier of chemical and biological catalysts. Such an innovative disciplinary variant, located at the crossroads of chemistry, biology and materials sciences, calls for a wide range of skills; its complexity is only equaled by the diversity of catalytic properties that HMCMS can offer. In particular, the use of a wide variety of organic and inorganic supports, either rigid or flexible, has already led to the development of some remarkable examples of hybrid catalysts exhibiting real synergy effects, with yields and final enantiomeric excesses that are unreachable when using each catalyst separately, even in 1P1S processes. As the spearhead of hybrid catalysis, HMCMS concentrate the very essence of this field, requiring seamless communication and collaboration between chemists, biologists, materials science researchers and modeling specialists. Its development will in the near future undoubtedly witness a real (r)evolution of research in catalysis towards inter-, or even trans-disciplinary themes.

Keywords **Hybrid catalysis, hybrid multi-catalytic materials, carriers, zeolites, metal-organic frameworks, protein shell, cross-linked enzyme aggregate.**

Comme décrit dans les précédents articles de ce dossier, la réalisation de réactions multi-catalytiques induit un certain nombre d'avantages liés à la combinaison de catalyseurs de natures différentes, et ce dans des domaines d'applications très diversifiés. Les procédés mettant en jeu ces réactions s'articulent autour de trois exécutions principales qui diffèrent selon la façon et l'ordre dans lequel sont combinés les catalyseurs (2P1S, 1P2S et 1P1S). Le cas idéal reste celui des procédés en 1P1S, permettant de maximiser les échanges entre les catalyseurs et de considérablement simplifier la mise en œuvre des réactions. Sont ainsi évitées des étapes intermédiaires de purification/addition et l'utilisation de composants coûteux comme les membranes, amenant à une économie importante en atomes et en énergie. Cependant, les procédés en 1P1S qui sont le plus souvent décrits font intervenir des catalyseurs distincts. Si cette approche offre une certaine flexibilité au système avec la possibilité notamment de moduler facilement les quantités relatives des catalyseurs, elle peut être améliorée pour présenter des perspectives d'industrialisation encore plus intéressantes. L'industrie chimique recherche en effet en priorité à minimiser la complexité des procédés qu'elle met en œuvre, et à ce titre, elle préférera souvent manipuler des catalyseurs uniques. Ainsi, la combinaison de différents catalyseurs en une seule

et même *entité catalytique* (souvent sur un matériau support) apparaît comme désirable en vue d'une transposition plus fluide de la catalyse hybride vers l'échelle industrielle. En outre, ces nouveaux catalyseurs, que l'on peut qualifier de *matériaux multi-catalytiques hybrides* (MMCH), offrent des efficacités supérieures à celles des catalyseurs isolés, selon différents phénomènes que nous détaillerons à travers les exemples présentés ci-après.

Matériaux multi-catalytiques hybrides

La description du premier MMCH remonte à 2010, ce qui fait de cette variante disciplinaire l'une des plus jeunes du monde de la catalyse. Nous ne parlons ici que des matériaux multi-catalytiques hybrides, et non de ceux associant exclusivement plusieurs catalyseurs chimiques ou plusieurs catalyseurs biologiques, lesquels sont développés depuis plusieurs décennies. Cet avènement tardif peut s'expliquer par deux raisons principales : premièrement, le besoin de création de ce type d'entité catalytique ne s'est fait sentir qu'une fois que la catalyse hybride a commencé à se développer et démontrer ses avantages. Or, comme nous l'avons vu, cette discipline remonte au tout début des années 2000 et n'a vu sa croissance que durant les années 2010. Deuxièmement, de manière

encore plus prononcée que pour la catalyse hybride faisant appel à des couplages de catalyseurs distincts, la réalisation de MMCH fait appel à un panel de connaissances et de compétences particulièrement diversifié. Il est nécessaire de bien connaître et comprendre les systèmes catalytiques chimiques et biologiques combinés, en particulier leurs sensibilités et tolérances, la proximité créée entre ces derniers accroissant la probabilité de phénomènes d'empoisonnement et d'inhibition croisés. Mais plus encore, il est ici essentiel de bien connaître le matériau choisi pour la co-immobilisation, et plus particulièrement les interactions que ce dernier possède avec les systèmes catalytiques mis en jeu, ce qui multiplie encore le nombre de contraintes préalables à la réalisation de MMCH efficaces. Or, peu d'équipes de recherche rassemblent et surtout font interagir ces différentes disciplines, l'interdisciplinarité demeurant toujours, quoi qu'on en dise et quels que soient les efforts consentis, un concept considéré comme admirable mais peinant en réalité à trouver sa place dans une recherche ultra-spécialisée de manière systémique. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point à la fin de cet article. Cela dit, porté par la lancée de la catalyse hybride, le nombre de MMCH a rapidement augmenté durant la dernière décennie, et l'on dénombrait en décembre 2019 une vingtaine d'exemples de ce type de matériaux. Avant de décrire plus en avant ces exemples, leurs caractéristiques, ainsi que leurs avantages et leurs limitations, précisons que nous nous concentrerons ici sur les matériaux multi-catalytiques hybrides combinant un catalyseur chimique, quelle que soit sa nature, avec une enzyme.

Les MMCH utilisant des cellules entières appartenant plutôt à la famille des procédés en 2P1S comme nous l'avons précisé précédemment, nous ne les traiterons volontairement pas ici. Cependant, ils constituent des entités catalytiques tout aussi efficaces et importantes pour des développements industriels futurs, bien que leur nombre demeure encore très restreint. Précisons aussi que lorsqu'il s'agit de MMCH à base d'enzymes, plus de la moitié des exemples décrits font intervenir des lipases. Cette prédominance peut être expliquée par les propriétés spécifiques des lipases décrites dans la troisième partie de ce dossier (« Cinquante nuances de catalyse hybride » ; section : « Résolution cinétique dynamique et variantes »), à savoir leur tolérance aux solvants et à la température, leur importante stabilité, et surtout leur facilité d'immobilisation sur support solide, qui sont autant d'atouts pour les utiliser afin d'élaborer des MMCH. Nous avons d'ailleurs déjà exemplifié ce type de réalisation dans la précédente partie avec les travaux de Itabiana *et coll.* consistant en l'immobilisation de nanoparticules de platine et de la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) sur billes de silice pour la résolution cinétique d'amines [1].

Aussi, nous présentons dans cet article un maximum d'exemples faisant appel à d'autres classes enzymatiques afin d'illustrer au mieux la diversité que peuvent proposer les MMCH. Ajoutons enfin que la quasi-totalité des exemples de MMCH reportés jusqu'alors utilise des centres métalliques (mono-atomiques ou nanoparticules) comme catalyseurs chimiques. Nous considérerons uniquement ce type de catalyseur pour la description des MMCH.

Combinaison de catalyseurs en absence de support

Enveloppes protéiques, ou « protein shells »

Lorsqu'il s'agit de combiner des enzymes avec des catalyseurs métalliques, on peut s'appuyer sur plusieurs stratégies très différentes, à commencer par la co-immobilisation des

catalyseurs en absence de support qui semble, à première vue, la plus simple à mettre en œuvre. Les enzymes étant des polymères protéiques naturels, il est en effet possible de les utiliser directement comme supports pour l'immobilisation de particules métalliques, au même titre que d'autres supports de type polymère. En effet, la grande variété de résidus que les enzymes proposent offre de nombreuses possibilités d'interaction avec les métaux. En outre, on retrouve également ce type d'interactions au niveau naturel dans des enzymes possédant une fonction d'immobilisation des métaux, avec, par exemple, la présence de groupements porphyriques. En effet, exploités au niveau biologique par les *métalloenzymes*, ces groupements offrent une bonne source d'inspiration ainsi qu'une variété de possibilités accrue pour les chercheurs pour l'incorporation de centres métalliques au sein d'enzymes. Précisons tout de même que la principale différence entre les métalloenzymes et les MMCH réside dans le fait que les premières ont besoin du métal pour effectuer leur activité catalytique, tandis que les seconds tirent bien parti du couplage de plusieurs activités, chacune étant liée à la présence d'un centre catalytique différent, chimique ou biologique donc. Ajoutons aussi que la facilité de production des enzymes, ainsi que leur origine biosourcée, en font d'excellents candidats pour une industrie désireuse de relever les défis environnementaux à venir.

Aussi, quand il s'agit d'immobiliser des métaux au sein d'enzymes, deux possibilités s'offrent au chercheur :

- soit le métal est incorporé au sein d'une seule protéine (« protein shell », PS),
- soit il est intégré à un maillage de plusieurs enzymes (« cross-linked enzymes aggregates », CLEA).

Les deux stratégies n'offrent pas les mêmes possibilités d'immobilisation et donc des propriétés catalytiques différentes. Dans le cas des PS, les particules métalliques doivent être de taille particulièrement faible, quelques nanomètres tout au plus, en regard de la taille de leur hôte protéique, là où dans le cas des CLEA, les centres métalliques sont souvent disposés aléatoirement au sein du polymère ou à sa surface, rendant le contrôle de la taille des particules moins important (sauf bien sûr si l'activité catalytique recherchée pour les particules ainsi dispersées dépend de leur taille).

De manière intéressante, les « protein shells » sont utilisées depuis longtemps pour la synthèse de nanoparticules métalliques de taille contrôlée selon une technique qualifiée de « biominéralisation » [2-3]. Cette stratégie a été récemment appliquée pour réaliser un premier exemple de MMCH de ce type basé sur la synthèse de nanoparticules de platine au sein de l'aminopeptidase de *Streptococcus pneumonia* (PepA) [4]. Cette aminopeptidase à zinc s'auto-assemble en un complexe dodécamérique tétraédrique bien défini, de diamètres externe et interne respectivement d'environ 12 nm et 6 nm (*figure 1*), qui laisse une place suffisante pour la croissance des nanoparticules. Ajoutons que la structure de la PepA présente des canaux de respectivement 1 et 3 nm au centre des faces tétraédriques et sur les arêtes, permettant l'entrée des précurseurs requis pour la synthèse des nanoparticules de platine, mais aussi pour l'entrée et la sortie des substrats et produits des réactions catalytiques. Grâce à cette enzyme, les auteurs ont ainsi pu contrôler la synthèse de leurs nanoparticules de manière à obtenir des tailles très faibles comprises entre 0,9 et 3,2 nm. Cet exemple montre déjà l'importance d'une connaissance très approfondie de la structure de l'enzyme utilisée pour la réalisation des MMCH, impliquant

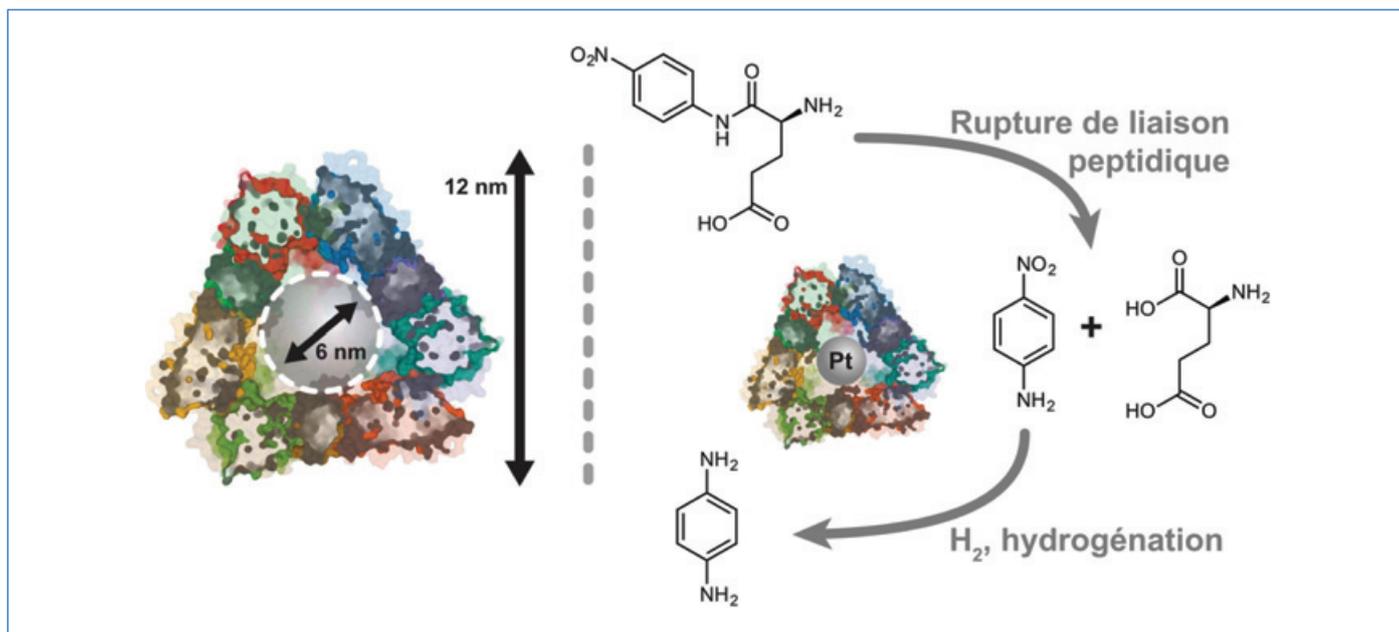


Figure 1 - La cavité de 6 nm du dodécamère tétraédrique de peptidase A (à gauche) permet la croissance contrôlée de nanoparticules de platine avec une taille de 0,9 à 3,2 nm suivant le temps d'incubation de l'enveloppe protéique en présence de précurseur de Pt^{II} sous la forme de K₂PtCl₄. L'activité de l'enzyme de ce MMCH consiste en l'hydrolyse de liaisons peptidique, illustrée ici par la déprotection de l'acide *p*-nitroanilideglutamique à 37 °C, en présence d'un tampon *Tris*-HCl (pH 7,5) et de ZnCl₂. Les nanoparticules de platine réalisent en parallèle l'hydrogénation de fonctions chimiques en présence d'une source de H₂, ici NaBH₄, comme la fonction nitro du *p*-nitroanilide généré pour donner la *p*-phénylènediamine (à droite) (figure adaptée de [4]).

par exemple que celle-ci ait déjà été cristallisée et sa structure déterminée.

À l'issue de la synthèse, les auteurs ont pu confirmer que les nanoparticules étaient bel et bien situées à l'intérieur des cavités, et non à la surface des enzymes. Ils ont de plus pu observer de manière intéressante que les enzymes ainsi modifiées possédaient une teneur en ions zinc inférieure à leur niveau naturel, indiquant que des ions platine viennent également partiellement substituer ces derniers au sein du site actif. Le MMCH ainsi constitué a montré une double activité catalytique résultant de la combinaison de celle attribuée à l'enzyme et de celle attribuée aux nanoparticules. Ce MMCH a été utilisé pour la déprotection de l'acide *p*-nitroanilideglutamique, suivie par la réduction du *p*-nitroanilide généré en *p*-phénylènediamine. Les auteurs ont ainsi pu étudier l'activité respective des deux catalyseurs au sein de leur nouveau MMCH. Ils ont observé que l'activité de l'enzyme et des nanoparticules augmentait avec la diminution de la taille de ces dernières, après mesure indépendante de celles-ci. L'activité catalytique accrue des nanoparticules de platine avec la diminution de leur taille résulte de l'exposition plus importante de surface active (plus de Pt en surface). Dans le cas de l'enzyme, les auteurs n'ont pas précisé la raison expliquant cette augmentation, mais il est logique d'imaginer que la diminution de la taille des nanoparticules permet de moins interférer avec les sites actifs de l'enzyme, eux-aussi présents au sein de la cavité. De manière très intéressante, les auteurs ont aussi pu observer que l'enzyme présentait un fort pouvoir stabilisateur pour les nanoparticules, étendant leur durée de vie par rapport à celle obtenue avec deux agents chimiques classiques (citrate et Tween80). Ceci met en exergue un premier effet de synergie qui peut apparaître au sein des MMCH, à savoir la stabilisation de l'un des centres catalytiques par le second, là où de manière isolée, cet effet ne serait pas apparu. En outre, ce MMCH présente également des activités différentes selon le solvant organique utilisé, ce qui implique que la diversité des conditions catalytiques peut contribuer à élargir le champ

des applications de ce dernier, et montre l'importance de la combinaison des catalyseurs au sein d'un même matériau.

Hybrides « protein shell »-polymère organique

S'il est possible d'utiliser l'enveloppe protéique pour créer des nanoparticules métalliques en leur sein comme nous venons de le voir, cette approche ne s'applique malheureusement qu'à des enzymes de tailles suffisamment conséquentes et possédant au moins un type de cavité dans laquelle les nanoparticules peuvent croître, ce qui demeure assez rare. Comme dans l'exemple présenté dans la partie sur les enveloppes protéiques, une solution consiste à utiliser des enzymes qui s'assemblent naturellement sous la forme de multi-mères présentant une géométrie donnée résultant en la création de la cavité requise. Là encore, seul un petit nombre d'enzymes est concerné. Afin de contourner ce problème, il est possible de compléter la structure de l'enzyme avec un polymère organique pour créer la cavité nécessaire. Cette stratégie a été employée par certains auteurs pour réaliser un MMCH à base de lipase, au sein duquel ils ont pu faire croître une nanoparticule de palladium de très faible diamètre de manière bien contrôlée [5].

Immobilisation en surface et « cross-linked enzyme aggregates » (CLEA)

Une alternative plus répandue consiste à faire croître les nanoparticules à la surface des enzymes, en profitant des aspérités de leur structure tridimensionnelle pour orienter la synthèse. Bien sûr, cette approche ne permet pas d'effectuer une structuration aussi précise qu'avec les PS, et l'on se retrouve plutôt avec des MMCH dans lesquels les deux catalyseurs sont juxtaposés. La taille des nanoparticules peut être ainsi plus difficile à contrôler avec des tailles plus élevées comme le montre un exemple décrit par Filice *et coll.* [6]. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé la lipase CalB comme support pour la synthèse de nanoparticules de palladium par simple ajout de celle-ci dans une solution de précurseurs

de nanoparticules de palladium en présence de différents solvants organiques. Une fois le bon précurseur sélectionné, ici $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ utilisé en présence de différents co-solvants, ils ont observé la précipitation des enzymes et la formation de nanoparticules de Pd à leur surface. Une distribution bimodale de tailles de particules a alors été observée, les plus petites possédant en moyenne une taille comprise entre 1,3 et 3,5 nm suivant les conditions de synthèse, et les plus larges entre 4,5 et 6,8 nm. Les auteurs ont également testé des précurseurs de différents autres métaux et ont obtenu des nanoparticules d'argent et d'or de dimensions plus importantes (autour de la dizaine de nanomètres), mais présentant une distribution de tailles de particules monomodale contrairement au cas du palladium. Notons que l'influence des solvants organiques a été indiquée par les auteurs comme prédominante dans la formation des nanoparticules et le contrôle de leur dimension. On comprend donc ici pourquoi les lipases sont autant utilisées pour ce type d'applications, les autres enzymes étant bien souvent totalement dénaturées dans de telles conditions. C'est d'ailleurs peut-être leur flexibilité de structure qui, selon le solvant, permet de créer des aspérités d'amplitudes plus ou moins importantes à leur surface, influençant le dimensionnement des particules. Fait intéressant, les auteurs ont remarqué que dans ces conditions de synthèse, les enzymes s'aggloméraient pour former un macropolymère au sein duquel les nanoparticules étaient emprisonnées. La formation de ce réseau organique a permis d'obtenir un MMCH particulièrement stable en solution aqueuse, ne présentant aucune modification de la taille et de la morphologie des particules sur trois mois, ce qui prouve que le réseau d'enzymes n'agit pas seulement comme support physique et agent réducteur pendant la synthèse des nanoparticules, mais qu'il sert aussi, encore une fois, d'agent stabilisateur. Malgré cette agglomération, les auteurs ont pu récupérer jusqu'à 50 % de l'activité enzymatique des lipases, et ils ont pu utiliser avec succès leur nouveau MMCH pour la synthèse d'un nitroarène à partir d'un nitrophénol acétylé, ainsi que pour des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et de Heck.

Toujours sur le même modèle pour la synthèse de MMCH, précisons qu'il est possible de forcer davantage la réticulation des enzymes afin d'augmenter la stabilité du macropolymère organique. Ceci passe par la formation de CLEA comme mentionné précédemment. Les CLEA sont générés par couplage chimique des enzymes entre elles, très souvent par utilisation de ligands organiques comme le glutaraldéhyde venant se lier à des résidus spécifiques de l'enzyme. Ils sont très faciles à mettre œuvre mais présentent des inconvénients majeurs, à commencer par un contrôle difficile du degré de polymérisation, ainsi qu'une perte partielle de l'activité catalytique des enzymes en conséquence de leur agrégation. Il n'est en effet pas rare qu'au sein du maillage, les liaisons entre les enzymes s'effectuent sur des résidus protéiques trop proches du site actif, ou impliqués dans le repliement de la protéine, entraînant une incapacité à établir le complexe enzyme-substrat. À ceci peuvent venir s'ajouter des problèmes de diffusion des substrats et produits au niveau des enzymes situées au centre du maillage. Cependant, leur grande stabilité et leur facilité de synthèse en font l'une des méthodes d'immobilisation des enzymes les plus répandues, et les CLEA ont à ce titre déjà été utilisés pour la synthèse de MMCH comme décrit par les travaux de Bäckvall et son équipe [7-8]. Enfin, il est même possible d'utiliser directement les métaux pour réaliser les CLEA. Li *et coll.* ont par exemple utilisé

du cuivre pour lier des lipases entre elles en profitant de la capacité des liaisons peptidiques à chélater le métal par l'intermédiaire de leur atome d'azote [9]. L'intérêt de ce type de méthode est qu'elle peut potentiellement s'appliquer à tout type de protéine. Les auteurs ont obtenu un maillage moléculaire hautement poreux au sein duquel sont réparties les enzymes. Cependant, ils ne se sont pas arrêtés à la formation du CLEA et ont utilisé une approche « bottom-up/top-down » consistant à former le CLEA dans un premier temps, puis à le fragmenter en MMCH unitaires composés de nanoparticules de cuivre actives sur lesquelles sont alors greffées les enzymes (figure 2). En effet, lors de la formation du CLEA, les atomes de cuivre sont sous forme dicationique (Cu^{2+}) et il convient de les réduire en cuivre métallique (Cu) pour leur conférer leur activité catalytique. Cette fragmentation a été rendue possible par l'ajout de pyrrolidol de polyvinyle, un surfactant qui empêche l'agrégation des nanoparticules métalliques lors de la réduction et aide à former des MMCH isolés de taille inférieure. On obtient alors non pas des nanoparticules fixées à la surface des enzymes, mais l'inverse. Les auteurs ont pu mettre en évidence la présence de la double activité catalytique en appliquant leur nouveau MMCH à la conversion de *p*-nitrophényl butyrate en *p*-aminophénol à travers une étape d'hydrolyse suivie d'une étape de réduction, réaction modèle utilisée par tous les exemples de travaux précédemment évoqués mettant en jeu une lipase. On peut cependant espérer que ce type de MMCH trouve rapidement des applications concrètes dans le cadre d'une réaction industrielle afin de valoriser ces avancées.

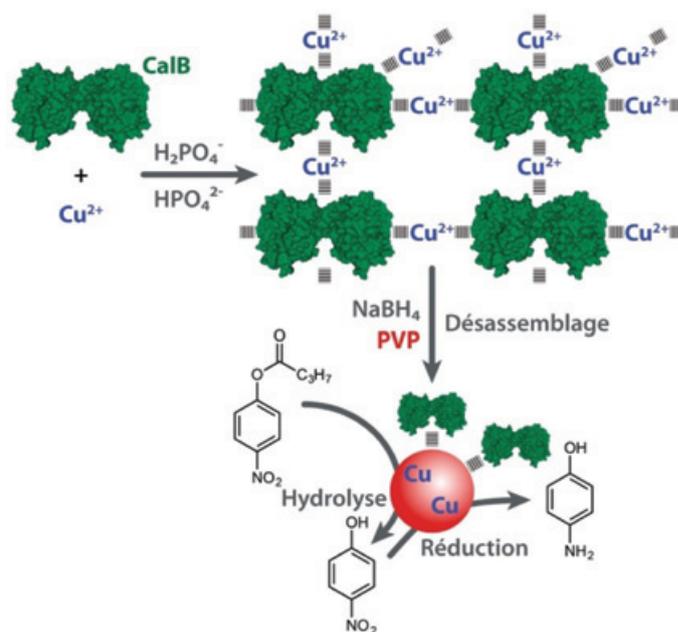


Figure 2 - Approche « bottom-up/top-down » par assemblage/désassemblage pour la création d'un MMCH à base de cuivre métallique, de la CalB et de pyrrolidol de polyvinyle. La synthèse du réseau CalB- Cu^{2+} est réalisée en présence d'ions phosphate, et le désassemblage est réalisé par réduction du Cu^{2+} à l'aide de NaBH_4 . Le MMCH peut être utilisé pour coupler une réaction d'hydrolyse d'esters avec une réduction (figure adaptée de [9]).

Utilisation de supports inorganiques

Dès lors, si l'utilisation des enzymes comme matrice pour l'immobilisation de catalyseurs chimiques a prouvé son efficacité à travers les quelques exemples présentés plus haut, elle demeure largement minoritaire dans la construction de MMCH. Les supports de type inorganique sont en effet

beaucoup plus représentés, à commencer par ceux s'appuyant sur des matériaux rigides pour la co-immobilisation des catalyseurs. Ce sont eux qui représentent la très grande majorité des exemples publiés dans la littérature.

Supports à structure rigide

Si ces supports sont à ce point représentés, c'est sûrement parce qu'ils ont déjà été très largement employés pour l'immobilisation d'enzymes et de métaux de manière séparée. Les chercheurs se sont donc tout logiquement tournés vers eux en premier lieu pour tenter la co-immobilisation de ceux-ci. Ainsi, de nombreux supports « solides » ont déjà pu être testés pour la co-immobilisation de catalyseurs chimiques et biologiques [10-12]. Historiquement, ce sont les zéolithes qui ont été utilisées les premières pour l'élaboration de MMCH.

Les zéolithes sont des matériaux inorganiques cristallins dont le squelette microporeux est composé d'aluminosilicates, et dont les espaces vides sont comblés par des molécules d'eau ou des espèces cationiques. Leur structure poreuse en fait d'excellents matériaux pour de nombreuses applications, que ce soit sous la forme de déshydratants pour la purification de divers gaz, mais aussi pour la synthèse de catalyseurs hétérogènes pour diverses réactions au niveau industriel (époxydations, isomérisations, etc.).

Bien connues des chimistes inorganiciens en particulier pour leurs propriétés catalytiques, ces dernières ont été utilisées à plusieurs reprises pour ce type de réalisation [13-14]. Le premier exemple de MMCH ainsi reporté en 2010 fait intervenir le couplage d'une glucose oxydase avec une zéolithe de type « titanium silicate-1 » (TS-1) [15]. L'utilisation de zéolithes à base de titane est maintenant très largement reconnue pour la mise en œuvre de réactions d'oxydation de fonctions oxygénées (alcools, époxydes, etc.). L'utilisation de TS-1 comme support pour les enzymes permet donc dans le même temps d'ajouter ce type d'activité catalytique au matériau final. Dans le cadre de leur étude, les auteurs ont commencé par utiliser la glucose oxydase et la zéolithe TS-1 selon un procédé en 1P1S, mais avec les deux catalyseurs séparés en solution. Bien que le couplage se soit montré relativement fonctionnel pour la création d'époxydes, ils ont remarqué que l'enzyme souffrait manifestement du fait que le H_2O_2 produit demeure à son contact dans le milieu avant d'être réduit par le catalyseur métallique, entraînant sa dénaturation au cours du temps. Afin de limiter ce problème, ils ont alors cherché à réduire le trajet diffusionnel de H_2O_2 entre l'enzyme et le métal en immobilisant l'enzyme à la surface du matériau. Ce faisant, ils ont pu réaliser avec leur nouveau MMCH l'oxydation de différents alcools à courtes chaînes comme le 2-butanol et le 2-propanol, alors que cette dernière était impossible avec l'enzyme libre. Ceci montre un nouvel effet de synergie pouvant apparaître lors de la co-immobilisation de deux catalyseurs, permettant d'accéder à une diversité de réactions plus importante qu'avec les catalyseurs isolés employés en tandem. Notons que la stratégie consistant à immobiliser l'enzyme à la surface du matériau est celle qui a le plus largement été sélectionnée lors de l'élaboration de MMCH, notamment de par sa facilité de réalisation vis-à-vis d'autres techniques plus complexes. Cependant, comme précisé par les auteurs, cette stratégie ne permet de limiter que partiellement les phénomènes d'inhibition par le substrat, l'enzyme restant tout de même au contact du milieu réactionnel. De ce fait, les concentrations en produits obtenues sont restées très anecdotiques, même dans le cas de l'utilisation du MMCH.

Une nouvelle approche innovante a depuis été développée par Smeets *et coll.* [16]. Les auteurs ont en effet choisi d'immobiliser la glucose oxydase par encapsulation au sein de micelles inorganiques de zéolithe TS-1 plutôt que par création de liaisons covalentes à la surface de cette dernière. Cette approche s'appuie sur la formation de sphères mésoporeuses par utilisation d'un atomiseur permettant de faire passer la solution de précurseur de la zéolithe sous la forme d'un aérosol. Une fois celle-ci pulvérisée, les microsphères se forment naturellement et se solidifient par séchage. L'enzyme peut alors être introduite par simple imprégnation, puis est réticulée pour former un CLEA au sein de la micelle, empêchant sa rediffusion vers l'extérieur (figure 3).

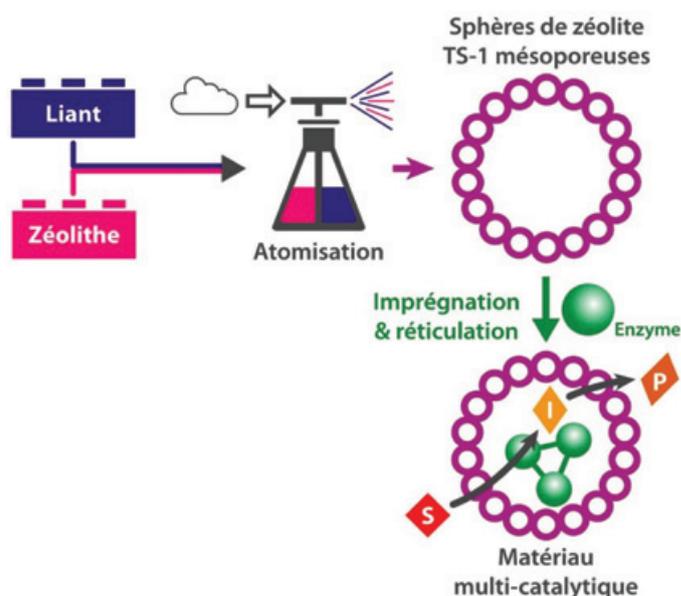


Figure 3 - Synthèse de MMCH basée sur la création de sphères de zéolithe TS-1 mésoporeuses par atomisation sous 4 bar à 80 °C d'un mélange d'une solution de TS-1 colloïdale et d'une solution de précurseur de silice ($SiO_2/TPAOH/F127/H_2O$: 1/0,15/0,005/20). Le matériau final est obtenu après un traitement supplémentaire à 70 °C pendant 16 h suivi d'une calcination à 550 °C pendant 5 h. L'enzyme est ensuite incorporée aux sphères par imprégnation sous agitation à température ambiante, puis le CLEA est formé par addition de glutaraldéhyde (figure adaptée de [16]).

L'avantage direct de ce type de réalisation réside dans l'absence de contact entre l'enzyme et le reste du milieu réactionnel, cette dernière se trouvant alors protégée par sa bogue zéolithique. L'enzyme se trouve aussi de cette manière en contact très proche avec les centres catalytiques métalliques, diminuant grandement le trajet de diffusion de H_2O_2 . Les auteurs ont ainsi pu réaliser une réaction d'époxydation de l'alcool allylique vers le glycidol avec de bien meilleurs rendements que ceux obtenus dans la précédente étude (0,04 %), avec un peu plus de 30 % de conversion ici en fin de réaction après 25 h. Précisons cependant que, dans ce cas, le rendement obtenu avec le MMCH n'était pas de beaucoup supérieur à celui obtenu avec les deux catalyseurs sous forme libre, mais que la sélectivité en glycidol a tout de même été accrue (76 % contre 67 % avec les catalyseurs séparés). Cette limitation peut d'ailleurs être imputée selon les auteurs à la formation du CLEA qui, comme nous l'avons évoqué précédemment, est une source de dénaturation importante pour les enzymes, ces dernières n'ayant retenu que 50 % de leur activité spécifique dans le cas présent. Ces travaux s'avèrent tout de même prometteurs quant à l'utilisation de MMCH pour la réalisation de réactions plus sélectives en contrôlant

mieux la formation des produits. Il sera d'ailleurs essentiel d'essayer de quantifier les effets électroniques à l'origine des interactions apparaissant dans le cadre de ces MMCH et régissant les nouvelles propriétés catalytiques si l'on veut pouvoir les exploiter au mieux en construisant des MMCH de manière plus raisonnée.

Les zéolithes ne sont pas les seuls matériaux à avoir été utilisés comme support pour la création de MMCH, et d'autres matériaux à base de silice ont été mis en œuvre, comme par exemple les particules de silice mésoporeuse. Le plus souvent, les enzymes sont greffées en surface du matériau comme évoqué précédemment [1]. Cependant, contrairement aux zéolithes, les espèces actives ne sont pas constitutives du support. Ceci représente un certain avantage vis-à-vis du spectre de métaux qu'il est possible d'utiliser, mais a aussi pour conséquence d'entraîner des problèmes de relargage dans le cas où les particules métalliques ne seront pas fortement liées au matériau. Une possibilité pour contourner ce problème a été développée par Bäckvall et son équipe. Elle consiste en la co-immobilisation covalente des deux catalyseurs au cœur des pores du matériau [17]. Cette approche a permis d'élaborer un MMCH particulièrement efficace combinant une lipase et des nanoparticules de palladium, atteignant jusqu'à 99 % de conversion et un $ee > 99\%$ lors de la déracémisation de la 1-phényléthylamine. Cependant, cette approche ne permet pas de résoudre la seconde limitation que ce type de greffage sur un support inerte peut induire, à savoir le contrôle efficace du positionnement des enzymes vis-à-vis des centres métalliques afin de limiter leur contact dans le cas où l'enzyme serait inhibitrice pour le métal ou inversement. Pour contourner cette limitation, les chercheurs tentent alors d'immobiliser les nanoparticules métalliques dans les pores du matériau, tout en gardant les enzymes cantonnées à sa surface. Afin d'atteindre cet objectif, il est possible de moduler l'hydrophobicité de la surface des billes de silice avec des groupements hydrophobes organiques pour ne plus lier l'enzyme au support de manière covalente, mais plutôt par interactions hydrophobes [18].

Une autre stratégie consiste en la localisation du centre métallique au cœur de la bille de silice, la construction de cette dernière étant réalisée autour de celui-ci [19]. En prenant soin de conserver la formation de pores de taille suffisante pour la diffusion des substrats et produits vers la nanoparticule métallique, les auteurs ont pu construire un MMCH efficace combinant une β -glucosidase avec une nanoparticule d'or, alors que ces dernières sont souvent inhibées par les résidus protéiques. D'autres supports inorganiques n'utilisant pas de silice ont aussi été testés pour leur capacité à co-immobiliser des catalyseurs chimiques et des enzymes. On pourra citer les « nanoflowers » comme support pour les MMCH. Ces matériaux émergents semblent très prometteurs pour l'élaboration de MMCH dans la mesure où ils sont de plus en plus utilisés pour l'immobilisation séparée d'enzymes ou de catalyseurs métalliques, même si un seul exemple de couplage dans le but de diagnostics médicaux et militaires a été reporté jusqu'à présent [20].

Enfin, il convient aussi d'évoquer l'utilisation de supports organiques carbonés pour ce type d'applications. On pourra tout d'abord noter l'emploi de feuillets de graphène pour l'élaboration du premier MMCH trouvant une application directe dans le milieu médical. Les auteurs de ce travail ont profité des interactions π - π qu'offre le graphène pour y effectuer l'immobilisation d'un hème, ainsi que d'une glucose

oxydase par liaison covalente [21]. Bénéficiant de ces interactions avec le support, l'hème peut réaliser l'oxydation de l'arginine en monoxyde d'azote (NO), alors que l'enzyme utilise du glucose pour la génération du H_2O_2 nécessaire à cette oxydation. L'oxyde nitrique est en effet désormais reconnu comme étant une molécule antithrombotique, celle-ci étant déjà générée en continu par les cellules endothéliales qui tapissent les parois intérieures de tous les vaisseaux sanguins. La présence de glucose et d'arginine facilement disponibles dans le sang rend alors ce MMCH particulièrement utile pour compléter cette production biologique naturelle. Les auteurs ont même pu montrer que leur MMCH était intégrable à une matrice de polyuréthane, tout en maintenant ses propriétés catalytiques, ce qui facilite son incorporation dans des dispositifs médicaux. Cette étude montre combien l'utilisation de supports organiques, et en particulier de feuillets carbonés possédant une biocompatibilité élevée, peut s'avérer utile pour la réalisation de MMCH efficaces en vue de leur utilisation aux niveaux biologique et médical. Toujours dans la même famille, des feuillets de nitrure de carbone (C_3N_4) ont très récemment été utilisés pour la co-immobilisation de nanoparticules de palladium et de la lipase CalB [22]. En raison de la grande quantité d'atomes d'azote, une activité exceptionnelle peut être obtenue grâce à la proportion élevée d'atomes de métal faiblement coordonnés dans ces matériaux composites. Dans le même temps, le dosage des métaux nobles peut être réduit au minimum, ce qui limite le coût économique et environnemental de ces catalyseurs. En effet, les feuillets 2D conjugués constitués d'unités répétitives de tris-s-triazine facilitent grandement la liaison de particules métalliques dans la matrice, telles que Pd, Pt, Ag, Au ou Cu, et les auteurs ont pu en bénéficier pour incorporer directement des nanoparticules au matériau. Concernant l'enzyme, plutôt que d'effectuer une liaison covalente, ils ont choisi de profiter d'interactions faibles avec le matériau pour effectuer son immobilisation sous la forme de feuillets formés à l'aide de glutaraldéhyde de la même manière que pour la réalisation de CLEA. Ils ont alors pu observer de manière intéressante que l'activité de l'enzyme était grandement augmentée pour leur réaction modèle (estérification de l'héxanoate d'éthyle avec l'alcool benzylique). Ce résultat suggère que les interfaces physiques et chimiques du C_3N_4 peuvent avoir certains effets sur l'orientation et la conformation de la CalB immobilisée, contribuant à l'accroissement de l'activité. En outre, la CalB libre est connue pour s'agréger facilement dans un solvant organique, et la nature amphiphile du C_3N_4 permet alors une meilleure dispersion, ce qui facilite le contact entre les substrats et l'enzyme. Les nanoparticules de palladium ont elles aussi montré une activité appréciable en réduction du benzaldéhyde en alcool benzylique, et les auteurs ont ainsi pu utiliser avec succès leur MMCH pour la production d'héxanoate de benzyle à partir de benzaldéhyde. Cependant, ici encore des limitations importantes peuvent être observées au niveau de la protection des catalyseurs et de leur stabilisation dans le temps, conduisant à leur dénaturation sur plusieurs cycles catalytiques, en particulier au niveau de l'enzyme. Comme nous avons pu le voir à travers les différents exemples présentés ici, l'utilisation de matériaux à structure figée comme support pour les MMCH ne permet que rarement de bien protéger les catalyseurs les uns des autres ou du milieu réactionnel (notamment à cause de la nécessité de fixer ces derniers à leur surface). À cet inconvénient vient s'ajouter l'absence de

sélectivité et de spécificité liée à ce type de structure dont nous avons discuté dans le deuxième article de ce dossier, facteurs essentiels pour la régulation des performances catalytiques [23]. Afin de contourner ces limitations, des travaux de recherche se sont orientés vers des matériaux plus flexibles, voire « respirants ».

Utilisation de supports flexibles

Une des propriétés les plus intéressantes des nanostructures flexibles est qu'elles offrent une bonne régulation de leur taille, forme, structure, fonctions chimiques, et ainsi de la dispersion des catalyseurs en leur sein. Véritables fers de lance de cette catégorie de matériaux, les « metal-organic frameworks » (MOF), ou encore leurs homologues covalents les « covalent organic frameworks » (COF), ont pu être utilisés avec succès pour concevoir de nouveaux MMCH. Les MOF, autrement connus sous le nom de « porous coordination polymers » (PCP), sont synthétisés par auto-assemblage d'ions métalliques ou de « polyoxo-clusters » (métaux de transition du groupe 3d, métaux du groupe 3p ou lanthanides) avec des ligands organiques ditopiques ou polytopiques (carboxylates, groupes donneurs d'azote, sulfonate, ou phosphonate), sous la forme de cristaux hautement poreux (canaux) [24].

Les « metal-organic frameworks », ou MOF, sont des matériaux découverts au début des années 2000 et dont le nom (ZIF-8, NU-100x, PCN-333, etc.) décrit souvent le laboratoire dont ils sont issus. À titre d'exemple, le MIL-101, qui est certainement le MOF le plus utilisé en catalyse, a été découvert à l'Institut Lavoisier de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, et a ainsi été nommé « Material of Institut Lavoisier » (MIL).

Leur principal avantage pour la catalyse hybride réside en leur capacité à former des structures avec des variations de tailles de pores, de formes et de fonctions presque illimitées. Notons que ces matériaux sont aussi mus par un phénomène que l'on qualifie de « respirabilité » des MOF, qui traduit la présence d'une certaine flexibilité au sein de leur structure, répondant ainsi à un critère de performance pour la catalyse hybride. Cette particularité leur permet notamment de s'adapter structurellement pour l'incorporation d'éléments de dimensions différentes. Cette grande versatilité structurale est évidemment liée à la grande variété de métaux et de ligands qu'il est possible d'employer pour leur synthèse, mais aussi au fait qu'il est possible de les post-fonctionnaliser, tant au niveau des centres métalliques que des ligands [25], par remplacement de ces derniers après l'étape de synthèse. Plusieurs études décrivent d'ailleurs la possibilité de réaliser des MOF multi-métalliques et multi-ligands, même si, en pratique, ces derniers sont assez difficiles à obtenir [26]. C'est cette versatilité tant en termes de structures que de méthodes de synthèse qui est particulièrement intéressante pour l'élaboration de matériaux multi-catalytiques (figure 4).

Il a alors été possible en 2017 de voir apparaître un premier MMCH à base de MOF. Celui-ci mettait en œuvre la combinaison d'une glucose oxydase avec des nanoparticules d'un alliage nickel-palladium (NiPd), assez rare en catalyse hybride, immobilisées dans un matériau de type ZIF-8 [28]. Dans cet exemple, les nanoparticules n'étaient pas utilisées pour réaliser une étape supplémentaire de synthèse, mais plutôt pour leur activité de type « peroxydase » permettant de décomposer le H_2O_2 produit par l'enzyme en H_2O . Fait très intéressant, les auteurs ont étudié la cinétique de la réaction catalysée par les nanoparticules immobilisées au sein du MOF et se sont

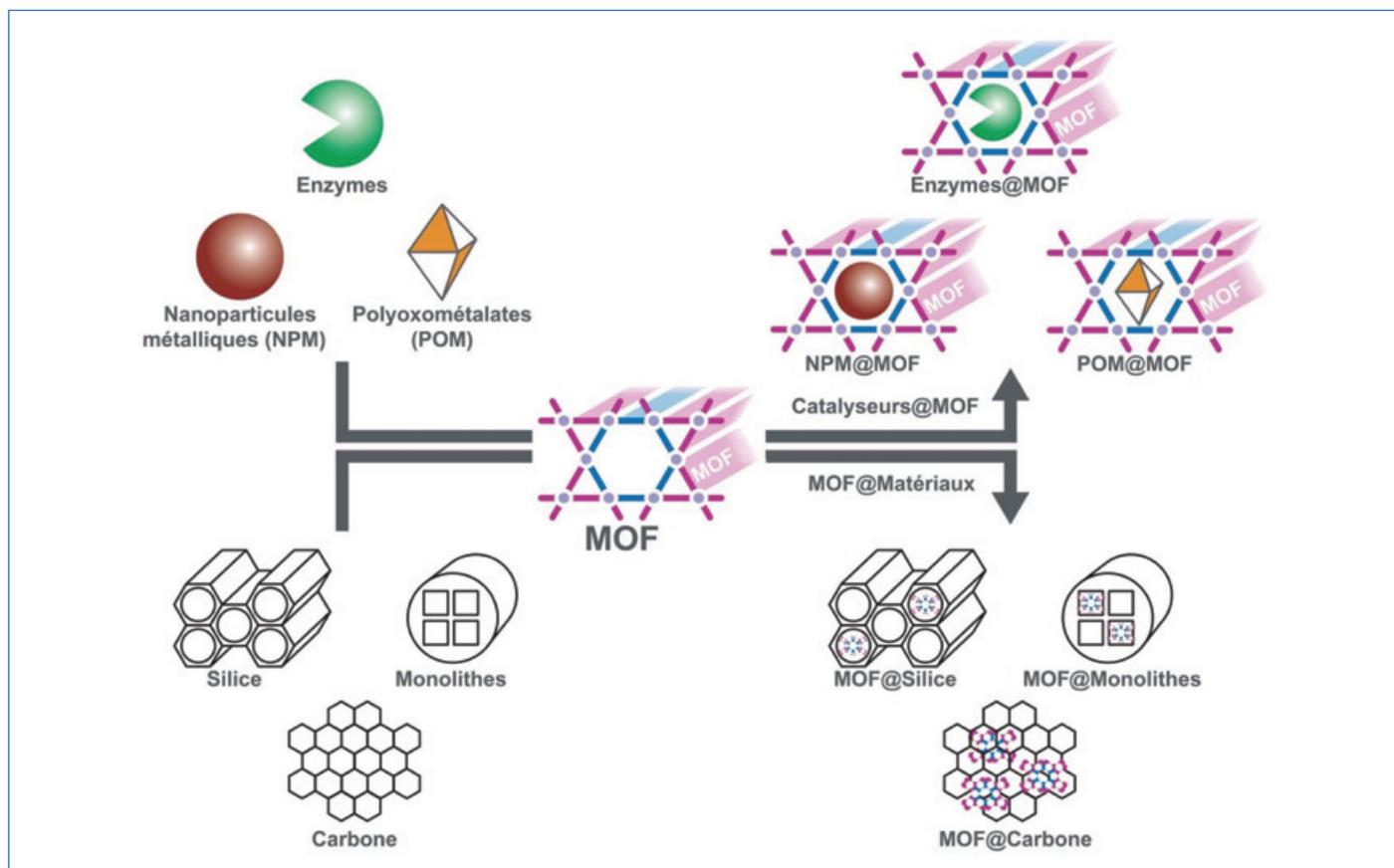


Figure 4 - Possibilités de combinaison des « metal organic frameworks » (MOF) avec des catalyseurs et des supports hétérogènes pour obtenir de nouveaux matériaux catalytiques fonctionnels (figure adaptée de [27]).

aperçus que celle-ci suivait un comportement michaelien similaire à celui d'une peroxydase enzymatique. Ils ont donc mesuré les paramètres cinétiques (K_M et V_{max}) associés à cette activité et les ont comparés à ceux de la peroxydase de raifort (HRP).

Les enzymes ne suivent pas les modèles de cinétique classiques décrits en catalyse chimique. On considère que la grande majorité d'entre elles suit plutôt le modèle développé par Maud Menten, Leonor Michaelis et Victor Henri. Il prend la forme d'une équation décrivant la vitesse des réactions enzymatiques, en mettant en relation la vitesse de réaction v (variation de la concentration en produit P en fonction du temps t) à $[S]$, la concentration du substrat de l'enzyme S. Sa formule est donnée par :

$$v = d[P]/dt = V_{max} * [S] / (K_M + [S])$$

Cette équation est appelée l'équation de Michaelis-Menten-Henri, ou plus simplement de Michaelis-Menten. V_{max} représente la vitesse maximale atteinte par le système, se produisant à une concentration en substrat saturante. La valeur de la constante de Michaelis, appelée K_M , est numériquement égale à la concentration de substrat à laquelle la vitesse de réaction est la moitié de V_{max} . De ce fait, elle traduit directement l'affinité de l'enzyme pour son substrat, cette dernière étant d'autant plus importante que K_M est faible.

En résultat, le K_M de leur nouveau matériau s'est avéré plus faible que celui de l'enzyme de référence, démontrant une affinité plus importante du nouveau matériau pour les substrats étudiés. Ceci met en exergue le fait que l'incorporation de catalyseurs, même chimiques, au sein de ce type de matériau flexible peut permettre d'obtenir des comportements catalytiques proches de ceux des enzymes avec des spécificités et sélectivités accrues. Ajoutons que si l'incorporation des nanoparticules métalliques n'a pas conduit à des changements majeurs de morphologie du MOF, celle de l'enzyme a abouti à sa cristallisation sous une forme différente, montrant comment cette classe de matériau est en mesure de s'adapter aux molécules qui y sont incorporées. Précisons tout de même que la phase cristalline est restée identique avec ou sans incorporation de catalyseur. Ceci peut probablement être expliqué par le fait que les ZIF-8 sont des MOF présentant des tailles de pores de 11,6 Å qui ne peuvent donc pas directement incorporer les enzymes et les nanoparticules. En revanche, le revêtement d'enzyme avec des ZIF-8 a déjà été montré comme pouvant par exemple protéger les biomacromolécules contre les dégradations biologiques, thermiques ou chimiques tout en maintenant leur bioactivité [29]. C'est pourquoi les auteurs ont choisi de synthétiser leur MMCH par co-précipitation des catalyseurs avec le MOF. Cependant, cette approche limite le nombre de catalyseurs et de matériaux qu'il est possible d'utiliser, les premiers devant résister aux conditions de synthèse des seconds. Il est aussi difficile de cette façon d'organiser précisément la répartition des catalyseurs au sein du matériau, et l'utilisation de MOF avec des tailles de pores plus importantes peut alors s'avérer plus intéressante comme nous le verrons ci-après. Le premier intérêt de ce nouveau MMCH est donc de pouvoir utiliser plus efficacement la glucose oxydase, qui est fortement inhibée en présence de H_2O_2 , en limitant sa dénaturation au cours de la réaction par réduction de ce dernier par les nanoparticules de NiPd. Les auteurs ont d'ailleurs observé une augmentation de l'activité de l'enzyme en présence des nanoparticules par rapport à celle mesurée avec l'enzyme immobilisée seule au sein du MOF. Ils ont émis l'hypothèse que cette « *activité catalytique plus élevée peut être attribuée à la structure de*

nanoparticules creuses de NiPd dans le matériau, qui pourrait aider à capturer plus de molécules de glucose oxydase dans ZIF-8 », sans pour autant vérifier la quantité d'enzyme immobilisée dans les deux cas. Il est plutôt probable que cet accroissement de l'activité catalytique soit effectivement dû à une préservation de l'enzyme de H_2O_2 et par sa prise en charge rapide par les nanoparticules, entraînant l'effet de synergie décrit. Si la présence des nanoparticules n'était pas à l'origine destinée à effectuer une étape catalytique supplémentaire, les auteurs ont tout de même réussi à réaliser une cascade catalytique faisant intervenir l'*o*-phénylènediamine comme substrat pour l'activité peroxydase du matériau. Ce système a permis de montrer l'utilité du matériau pour la détection colorimétrique de glucose en solution, application utile pour des analyses dans les milieux médicaux et agroalimentaires. Les auteurs ont aussi utilisé le concept pour étudier l'activité électrocatalytique de leur nouveau MMCH pour la réduction de l'oxygène, propriété très intéressante dans la fabrication de biosenseurs électrochimiques pour la détection du glucose. Depuis ce premier exemple, plusieurs autres ont été décrits avec des MOF comme supports, toujours en cherchant à améliorer les effets de synergie entre les catalyseurs. Cependant, dans la majorité des cas, les catalyseurs chimiques (nanoparticules métalliques) ont pu être incorporés au matériau, alors que les enzymes ont été immobilisées en surface [23, 30]. Ceci est de nouveau dû à l'utilisation d'un MOF, le UiO-66, présentant des tailles de pores relativement faibles (21 Å dans la dimension la plus élevée).

Il convient cependant de citer une étude parue au début 2020 et présentant un exemple de MMCH à base de MOF proposant enfin l'incorporation des enzymes à l'intérieur des pores du matériau [31]. Pour cela, Dutta *et coll.* se sont appuyés sur l'utilisation de la polyvinylpyrrolidone (PVP), un polymère amphiphile non ionique, pour la génération de mésopores (> 20 nm) pendant la cristallisation du MOF à base d'une structure d'imidazolates zéolitiques contenant du cobalt (ZIF-67). La PVP a été ajoutée et utilisée comme polymère volumineux pour participer à la coordination des métaux pendant la formation des cristaux du ZIF-67 et ainsi induire une perturbation partielle du processus de caténation du complexe imidazole-Co(II). Une mésoporosité élevée est ainsi générée ; il s'agit plus vulgairement de « trous » dans la structure des cristaux en résultant. En ajoutant des nanocristaux de palladium déjà complexés avec de la PVP lors de la synthèse du MOF, les auteurs ont ainsi pu les introduire facilement à la structure du matériau, ces derniers se retrouvant logiquement situés au niveau des mésopores formés (figure 5). La même approche a été testée avec des nanocristaux de platine, aboutissant là encore à l'incorporation réussie des centres métalliques au sein du MOF. Fait encore plus intéressant, les auteurs ont aussi remarqué à l'issue de la synthèse la présence de cations Co(II) présentant un défaut de coordination en groupements imidazole causé par l'utilisation de la PVP lors de la construction du matériau. Ce qui est remarquable ici, c'est que ces centres métalliques ont eux aussi une activité catalytique, différente de celle des nanoparticules de palladium. Enfin, pour ce qui est de l'enzyme, la taille suffisamment conséquente des mésopores du matériau ainsi formé a permis l'incorporation de la lipase A de *Candida antarctica* (CaLA) au sein de ces derniers, ses dimensions étant de 4,2 x 5,6 x 6,3 nm. Cette méthode a permis de conserver l'activité de l'enzyme, et les auteurs ont même pu observer un effet protecteur du matériau contre la dénaturation comme ils l'avaient

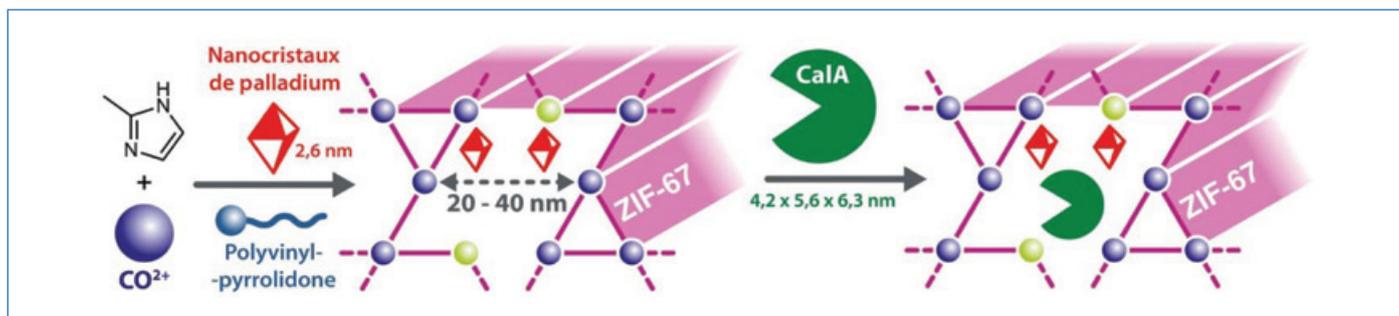


Figure 5 - Synthèse d'un MMCH à base de MOF-67 présentant des mésopores permettant l'immobilisation de catalyseurs de taille relativement importante à l'intérieur de sa structure. La première étape consiste en la croissance du cristal en présence d'ions Co^{2+} , de 2-méthylimidazole et de polyvinylpyrrolidone (PVP, $MW = 10\,000\text{ g mol}^{-1}$). Les cations catalytiques Co^{2+} déficients en coordination créés par la PVP sont représentés en vert clair. Les nanocristaux de palladium sont introduits durant la croissance et sont immobilisés dans les mésopores formés. Dans une seconde étape, les enzymes (CaIA) sont introduites dans les mésopores par simple incubation avec le matériau dans l'eau à température ambiante (figure adaptée de [31]).

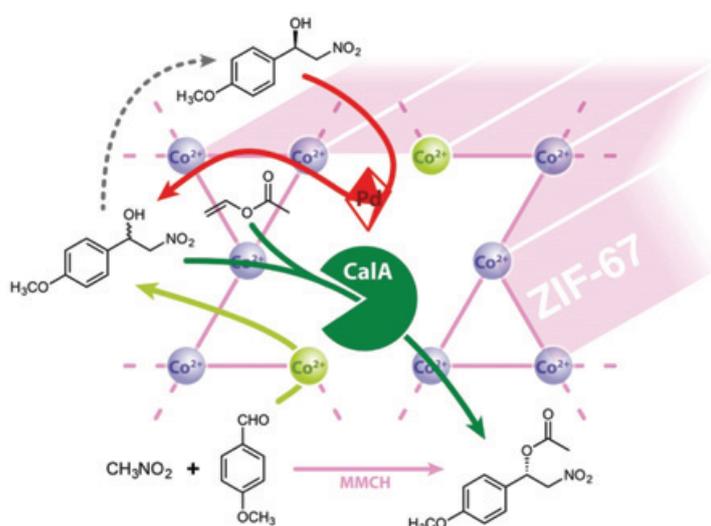


Figure 6 - Synthèse d'acétate de (S)-1-(4-méthoxyphényl)-2-nitroéthyle à partir de 4-méthoxybenzaldéhyde, de nitrométhane et d'acétate de vinyle à l'aide d'un MMCH à base de MOF ZIF-67 (Co^{2+}), de la CaIA et de nanocristaux de Pd. La réaction est réalisée à température ambiante dans un mélange THF/Toluène : 4/1 (figure adaptée de [31]).

escompté. Ce faisant, ils ont réussi à créer le tout premier MMCH possédant trois activités catalytiques distinctes. Afin d'illustrer son potentiel en synthèse, celui-ci a été appliqué à la formation dans un premier temps de nitroalcools (réaction de Henry) catalysée par les sites insaturés de Co(II) , suivie de la racémisation de l'énantiomère formé non désiré catalysée par les nanocristaux de palladium, l'autre énantiomère étant alors acylé par la lipase (figure 6).

Ajoutons que les auteurs ont pu appliquer leur stratégie de synthèse à une variété d'aldéhydes, et que dans tous les cas, ils ont pu obtenir une conversion supérieure à 99 % avec un ee également supérieur à 99 %. De manière additionnelle, le catalyseur a montré une bonne recyclabilité avec une activité résiduelle modérément affectée (> 89 %), permettant un rendement de 86 % et un $ee > 80\%$ après cinq étapes de recyclage successives. Précisons que ces rendements ont été obtenus après un léger accroissement du temps réactionnel, ce dernier passant de 20 à 35 h entre le premier et le cinquième cycle. Enfin, les auteurs se sont intéressés à la présence d'un effet de synergie entre les catalyseurs co-immobilisés dans le MOF. En étudiant les différentes combinaisons de catalyseurs libres et immobilisés, ils ont pu mettre en évidence que seul le MMCH donnait des résultats (rendement et stéréosélectivité) aussi élevés. La seconde meilleure combinaison n'a permis d'atteindre un

rendement que d'environ 60 %, avec un ee de 35 % avec des enzymes et des nanoparticules de palladium immobilisées dans des cristaux de MOF séparés. Toutes les autres combinaisons ont conduit à des résultats moins satisfaisants. Ceci confirme donc l'intérêt de la co-immobilisation de catalyseurs en matériaux multi-catalytiques hybrides, dans le but de générer des effets de synergie entre ces derniers. Pour finir, les auteurs ont ici aussi montré que si la présence des enzymes dans les mésopores pouvait entraîner leur obturation partielle, les micropores créés par la structure cristalline du ZIF-67 permettaient aux substrats et produits de circuler librement au sein du matériau. Ceci démontre combien ce type de structure, dont la taille des pores peut être modulable, représente un avantage pour la construction de matériaux hybrides au sein desquels les sites catalytiques immobilisés présentent des tailles radicalement différentes et un environnement approprié (voire optimisé). Ajoutons que plusieurs autres MOF présentant eux aussi des tailles de pores importantes ont déjà été développés et utilisés avec succès pour l'immobilisation d'enzymes, comme le PCN-333, le PCN-888, ou encore la famille des NU-100x, ce qui promet un bel avenir à ce type de matériaux dans le cadre d'élaboration de MMCH [29]. Pour finir, les MOF ne sont évidemment pas la seule famille de nanomatériaux souples prometteuse pour la co-immobilisation d'enzymes et de catalyseurs métalliques. On peut citer leur équivalent organique, les « covalent organic frameworks », même si leur structure plus rigide limite leurs propriétés d'adaptation pour la création de MMCH. On peut aussi mentionner d'autres classes de matériaux encore moins courants, comme les « metal-biosurfactant nanocomposites », qui ont d'ailleurs déjà été exemplifiés pour la synthèse de MMCH avec l'immobilisation d'une lipase et d'un complexe de Shvo, un catalyseur au ruthénium, réalisant des réactions de résolution cinétique dynamique [32].

Un appel à la collaboration interdisciplinaire

En conclusion, nous espérons avoir pu démontrer à travers ce dossier que la catalyse hybride représente une discipline qui peut offrir de très nombreux avantages pour la synthèse catalytique de composés d'intérêt. La grande versatilité de structures et de catalyseurs qu'il est théoriquement possible de mettre au point décuple la diversité des composés accessibles, tout en proposant des économies d'atomes et d'énergie substantielles, notamment au regard des bioraffineries de demain. Cependant, ce champ de recherche est

encore très jeune, et de très nombreux défis restent encore à relever, tant sur le plan des catalyseurs chimiques et biologiques en eux-mêmes, que dans le domaine des matériaux et du développement de procédés innovants pour réaliser la combinaison efficace de ces derniers. Il conviendra alors de favoriser prioritairement la communication et la collaboration entre chimistes et biologistes, dont les préoccupations actuelles sont encore assez éloignées (avec certaines réticences des biologistes vis-à-vis de la chimie et vice versa). Il existe à présent, en effet, un consensus concernant le fait que les prochaines innovations bénéficieront d'une intensification des efforts de recherche interdisciplinaires. Ainsi, nul doute que le renforcement des collaborations entre ces deux mondes permettra effectivement d'ouvrir un nouveau champ de connaissances et de conduire à la mise en œuvre de nouveaux procédés industriels pour répondre aux enjeux sociétaux des prochaines décennies.

Les auteurs remercient chaleureusement Thierry Gefflaut, Sébastien Paul, Thierry Loiseau et Joël Barrault pour les nombreuses discussions et les échanges de points de vue qui ont largement contribué à l'écriture de ce dossier. Les auteurs remercient également la plateforme REALCAT financée par une subvention gouvernementale française gérée par l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du programme « Investissements d'avenir » (ANR-11-EQPX-0037), ainsi que la Région Hauts-de-France, le FEDER, l'École Centrale de Lille et la Fondation Centrale Initiatives pour leur contribution financière à l'acquisition des équipements de la plateforme. Cette étude a été soutenue par le gouvernement français à travers le Programme Investissement d'Avenir (I-SITE ULNE/ANR-16-IDEX-0004 ULNE) géré par l'Agence Nationale de la Recherche.

[1] S.P. de Souza *et al.*, New biosilified Pd-lipase hybrid biocatalysts for dynamic resolution of amines, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, p. 4849-4854.
 [2] T. Douglas *et al.*, Synthesis and structure of an iron(III) sulfide-ferritin bioinorganic nanocomposite, *Science*, **1995**, *269*, p. 54-57.
 [3] F.C. Meldrum, V.J. Wade, D.L. Nimmo, B.R. Heywood, S. Mann, Synthesis of inorganic nanophase materials in supramolecular protein cages, *Nature*, **1991**, *349*, p. 684-687.
 [4] B.H. San *et al.*, Platinum nanoparticles encapsulated by aminopeptidase: a multifunctional bioinorganic nanohybrid catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 11924-11929.
 [5] X. Li *et al.*, Highly active enzyme-metal nanohybrids synthesized in protein-polymer conjugates, *Nat. Catal.*, **2019**, *2*, p. 718-725.
 [6] M. Filice, M. Marciello, M. del Puerto Morales, J.M. Palomo, Synthesis of heterogeneous enzyme-metal nanoparticle biohybrids in aqueous media and their applications in C-C bond formation and tandem catalysis, *ChemComm*, **2013**, *49*, p. 6876-6878.
 [7] K.P.J. Gustafson *et al.*, Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of primary benzylic amines using Pd-0-CalB CLEA as a biohybrid catalyst, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 9174-9179.
 [8] T. Görbe *et al.*, Design of a Pd(0)-CalB CLEA biohybrid catalyst and its application in a one-pot cascade reaction, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 1601-1605.
 [9] Z. Li *et al.*, An enzyme-copper nanoparticle hybrid catalyst prepared from disassembly of an enzyme-inorganic nanocrystal three-dimensional nanostructure, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, p. 20772-20776.
 [10] X. Li, X. Cao, J. Xiong, J. Ge, Enzyme-metal hybrid catalysts for chemoenzymatic reactions, *Small*, **2019**, *19*, 1902751.
 [11] S. Schmidt, K. Castiglione, R. Kourist, Overcoming the incompatibility challenge in chemoenzymatic and multi-catalytic cascade reactions, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 1755-1768.
 [12] D. Jagadeesan, D. Vernekar, S. Gupta, G. Jaiswal, New opportunities in heterogeneous catalysis, *Proc. Indian National Sci. Acad.*, **2018**, *85*, p. 23-41.
 [13] R.J. Davis, New perspectives on basic zeolites as catalysts and catalyst supports, *J. Catal.*, **2003**, *216*, p. 396-405.
 [14] A. Corma, A. Martinez, Zeolites and zeotypes as catalysts, *Adv. Mater.*, **1995**, *7*, p. 137-144.

[15] P.N.R. Vennestrøm *et al.*, Chemoenzymatic combination of glucose oxidase with titanium silicalite-1, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, p. 943-945.
 [16] V. Smeets *et al.*, Hollow zeolite microspheres as a nest for enzymes: a new route to hybrid heterogeneous catalysts, *Chem. Sci.*, **2019**, doi: 10.1039/C9SC04615A.
 [17] K. Engström *et al.*, Co-immobilization of an enzyme and a metal into the compartments of mesoporous silica for cooperative tandem catalysis: an artificial metalloenzyme, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 14006-14010.
 [18] N. Zhang *et al.*, Surface-functionalized mesoporous nanoparticles as heterogeneous supports to transfer bifunctional catalysts into organic solvents for tandem catalysis, *ACS Appl. Nano Mater.*, **2018**, *1*, p. 6378-6386.
 [19] A.K. Ganai, P. Shinde, B.B. Dhar, S.S. Gupta, B.L.V. Prasad, Development of a multifunctional catalyst for a "relay" reaction, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, p. 2186-2191.
 [20] R. Jin *et al.*, Tandem catalysis driven by enzymes directed hybrid nanoflowers for on-site ultrasensitive detection of organophosphorus pesticide, *Biosens. Bioelectron.*, **2019**, *141*, 111473.
 [21] T. Xue *et al.*, Integration of molecular and enzymatic catalysts on graphene for biomimetic generation of antithrombotic species, *Nat. Comm.*, **2014**, *5*, 3200.
 [22] Y. Wang *et al.*, Enzymes immobilized on carbon nitride (C₃N₄) cooperating with metal nanoparticles for cascade catalysis, *Adv. Mater. Interfaces*, **2019**, *6*, 1801664.
 [23] Y. Wang *et al.*, Heterogeneous metal-organic-framework-based biohybrid catalysts for cascade reactions in organic solvent, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 1716-1721.
 [24] S. Abednatanzi *et al.*, Mixed-metal metal-organic frameworks, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, p. 2535-2565.
 [25] A. Karmakar, A.J.L. Pombeiro, Recent advances in amide functionalized metal organic frameworks for heterogeneous catalytic applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, *395*, p. 86-129.
 [26] A. Dhakshinamoorthy, A.M. Asiri, H. Garcia, Mixed-metal or mixed-linker metal organic frameworks as heterogeneous catalysts, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, p. 5238-5261.
 [27] L. Chen, Q. Xu, Metal-organic framework composites for catalysis, *Matter*, **2019**, *1*, p. 57-89.
 [28] Q. Wang, X. Zhang, L. Huang, Z. Zhang, S. Dong, GOx@ZIF-8(NiPd) nanoflower: an artificial enzyme system for tandem catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 16082-16085.
 [29] X. Lian *et al.*, Enzyme-MOF (metal-organic framework) composites, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, p. 3386-3401.
 [30] Y. Wu *et al.*, Concerted chemoenzymatic synthesis of α -keto acid through compartmentalizing and channeling of metal-organic frameworks, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, p. 9664-9673.
 [31] S. Dutta *et al.*, Highly mesoporous metal-organic frameworks as synergistic multimodal catalytic platforms for divergent cascade reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 3416-3422.
 [32] H. Li *et al.*, Artificial nanometalloenzymes for cooperative tandem catalysis, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, *11*, p. 15718-15726.

Egon HEUSON^{1,*}, ingénieur de recherche, **Rénato FROIDEVAUX¹**, professeur, **Ivaldo ITABAIANA Jr.^{2,3}**, professeur, **Robert WOJCIESZAK²**, chargé de recherche au CNRS, **Mickaël CAPRON²**, maître de conférences, et **Franck DUMEIGNIL^{2,*}**, professeur à l'Université de Lille, directeur de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS).

*Auteurs correspondants :

egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

¹ Univ. Lille, INRA, ISA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7394, Joint Research Unit BioEcoAgro - ICV - Institut Charles Villolette, F-59000 Lille, France.

² Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 - UCCS - Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France.

³ Departamento de Engenharia Bioquímica - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brésil.

Chimie et virus adéno-associés, un couple prometteur pour la thérapie génique

Résumé La thérapie génique consiste à introduire un fragment d'ADN dans des cellules afin de corriger ou ralentir la progression d'une maladie, qu'elle soit héréditaire ou acquise. Ce matériel génétique est le plus souvent transporté dans les cellules grâce à un vecteur viral. Parmi les vecteurs viraux, les virus adéno-associés (AAV) sont aujourd'hui considérés comme les outils les plus performants pour le traitement par thérapie génique de maladies génétiques. L'efficacité thérapeutique du transfert de gènes par des AAV, virus non pathogènes, a été validée ces dernières années avec actuellement plus de 175 essais cliniques et trois médicaments qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Cependant, certaines limitations ont pu être mises en évidence, comme l'utilisation de fortes doses, la transduction non ciblée de certains tissus et la présence d'anticorps neutralisants préexistants. Pour s'affranchir de ces problèmes, chimie et virologie ont été associées pour développer des AAV chimiquement modifiés afin d'améliorer leur action thérapeutique. La stratégie repose sur la création d'une liaison chimique covalente entre un ligand capable de se lier spécifiquement à une cellule cible et la capsid d'un AAV naturel. Ainsi modifié, le virus adéno-associé s'est révélé plus efficace que le virus initial dans le cas du ciblage de cellules hépatiques.

Mots-clés **Thérapie génique, AAV, bioconjugaison, lysine, isothiocyanate.**

Abstract **Chemistry and adeno-associated virus, a promising couple for gene therapy**

The major aim of gene therapy is to introduce a DNA fragment into target cells in order to treat, or even cure, genetic or acquired disorders. The most popular tools for gene transfer are probably those based on viral vectors. Among them, adeno-associated viral vectors (AAV) are considered nowadays the most efficient candidates for gene therapy of genetic disorders. AAV are non-pathogenic viruses, and their therapeutic efficacy has been extensively proved in more than 175 clinical trials leading to the marketing authorization of three drugs up to date. Nonetheless, these studies also highlighted some limitations of AAV vectors, such as required high doses to achieve therapeutic efficacy, detected transduction also in off-target tissues, and pre-existing neutralizing antibodies frequently detected in patients. To overcome these barriers, chemistry and biology have been combined to develop a novel generation of AAV vectors with improved therapeutic index. This strategy is based on linking, covalently, a ligand with desired targeting properties to a given cell type to the capsid of a natural AAV vector. Using this approach, chemically modified AAVs are more efficient to transduce hepatocytes than parental vectors.

Keywords **Gene therapy, AAV, bioconjugation, lysine, isothiocyanate.**

« Si on considère le but d'un médicament comme la restauration d'une fonction particulière du corps, alors l'ADN doit être tenu comme le médicament absolu » (H. Vasken Aposhian, 1969).

La thérapie génique en quelques mots

De façon basique, la thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à introduire de l'ADN dans des cellules cibles pour traiter ou prévenir des maladies génétiques, qu'elles soient héréditaires ou acquises. En effet, lorsqu'un gène est défectueux, toute la chaîne de fabrication des protéines est touchée. Ainsi, l'ADN médicament (ou gène d'intérêt) pourra être un gène fonctionnel qui se substituera à celui défectueux ou totalement absent de la cellule, ou un gène suicide qui induira la mort cellulaire (comme traitement du cancer par exemple). L'enjeu de la thérapie génique repose ainsi sur l'introduction d'un fragment d'ADN fonctionnel dans le noyau d'une cellule afin d'y transférer la séquence génétique appropriée qui assurera la production d'une protéine cible. Un intérêt majeur de la thérapie génique est la durabilité des effets sans nécessiter d'interventions répétées contrairement aux thérapies conventionnelles. On différenciera la thérapie génique *in vivo*, où le gène thérapeutique est injecté aux patients, de la thérapie *ex vivo*, où les cellules

du patient sont génétiquement modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées [1].

C'est dans les années 1960 que le concept de thérapie génique est abordé pour la première fois, mais sans possibilité d'exploitation. Il faudra attendre 1989 avant la première utilisation de l'ADN comme agent thérapeutique avec un premier essai clinique de thérapie génique sur des patients atteints de mélanomes avancés. Les chercheurs ont eu recours à l'injection de lymphocytes T génétiquement modifiés afin d'infiltrer la tumeur et de provoquer une activité antitumorale [2]. Le premier véritable succès de thérapie génique, dans les années 2000, a concerné le traitement de huit enfants atteints d'immunodéficience sévère (bébé-bulle) qui ont pu être complètement guéris [3]. Pour cela, une équipe de l'hôpital Necker avait mis au point un essai de thérapie génique en intégrant un transgène sain dans des cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+, à l'aide d'un rétrovirus utilisé comme vecteur. Au départ, cette approche a donc été conçue pour suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique (i.e. liée à la dysfonction d'un seul gène). Au cours de ces dernières années, l'évolution fulgurante des technologies et des connaissances a permis d'élargir les stratégies possibles et d'étendre l'utilisation de la thérapie génique à de nombreuses indications. Aujourd'hui, le marché de la thérapie génique est en plein essor et les modalités et les

indications se révèlent beaucoup plus larges que les maladies monogéniques, avec 67 % des essais cliniques qui concernent le traitement de cancers (figure 1) [4]. Depuis 1990, au total environ 3 000 essais cliniques en thérapie génique ont été enregistrés, avec une nette accélération depuis les années 2010. Ainsi en 2019, onze produits de thérapie génique ont une autorisation de mise sur le marché et trente-deux produits sont en phase clinique III (figure 1) [4].

Depuis quelques années, les modalités de thérapie génique se sont beaucoup diversifiées, reposant sur différentes approches correctives ou sur l'utilisation de vecteurs. Néanmoins, historiquement, les gènes thérapeutiques ont été délivrés aux cellules cibles directement sous forme d'ADN. L'ADN est une molécule polyanionique de masse moléculaire très élevée (entre 10^6 et 4×10^9 daltons), que rien ne prédispose à traverser les membranes cellulaires qui possèdent une bicouche lipidique extérieure chargée négativement due aux protéines membranaires. L'introduction de l'ADN, ou « gène médicament », au cœur de la cellule doit donc se faire à l'aide d'un vecteur qui permettra à l'agent thérapeutique de franchir les barrières biologiques sans dégradation

du matériel génétique. Classiquement, deux types de vecteur sont utilisés en thérapie génique : les vecteurs viraux et non viraux. Dans le cadre de cet article, nous nous intéresserons uniquement aux vecteurs viraux, qui sont impliqués dans plus de 75 % des essais cliniques de thérapie génique [5]. En effet, les vecteurs viraux vont assurer le transport de l'ADN médicament (transgène) en exploitant leur propriété exceptionnelle, à savoir leur capacité à infecter les cellules cibles.

La place des virus adéno-associés en thérapie génique

Au cours des dernières décennies, la thérapie génique à médiation virale a été utilisée dans des essais cliniques pour traiter des maladies cardiovasculaires, musculaires, métaboliques, neurologiques, hématologiques et ophtalmologiques, ainsi que des troubles infectieux et des cancers. Les vecteurs viraux les plus efficaces qui ressortent des études précliniques et cliniques sont les adénovirus, les rétrovirus, les lentivirus et les virus adéno-associés (AAV) (figure 2) [6].

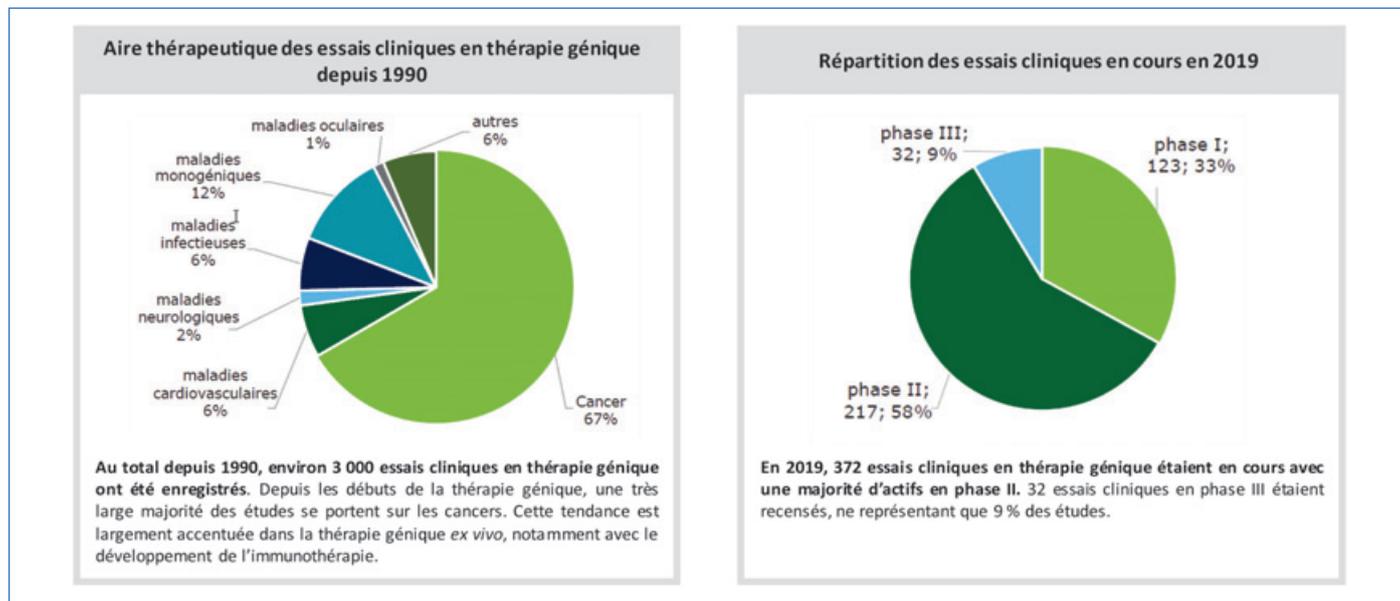


Figure 1 - Le pipeline clinique de la thérapie génique.

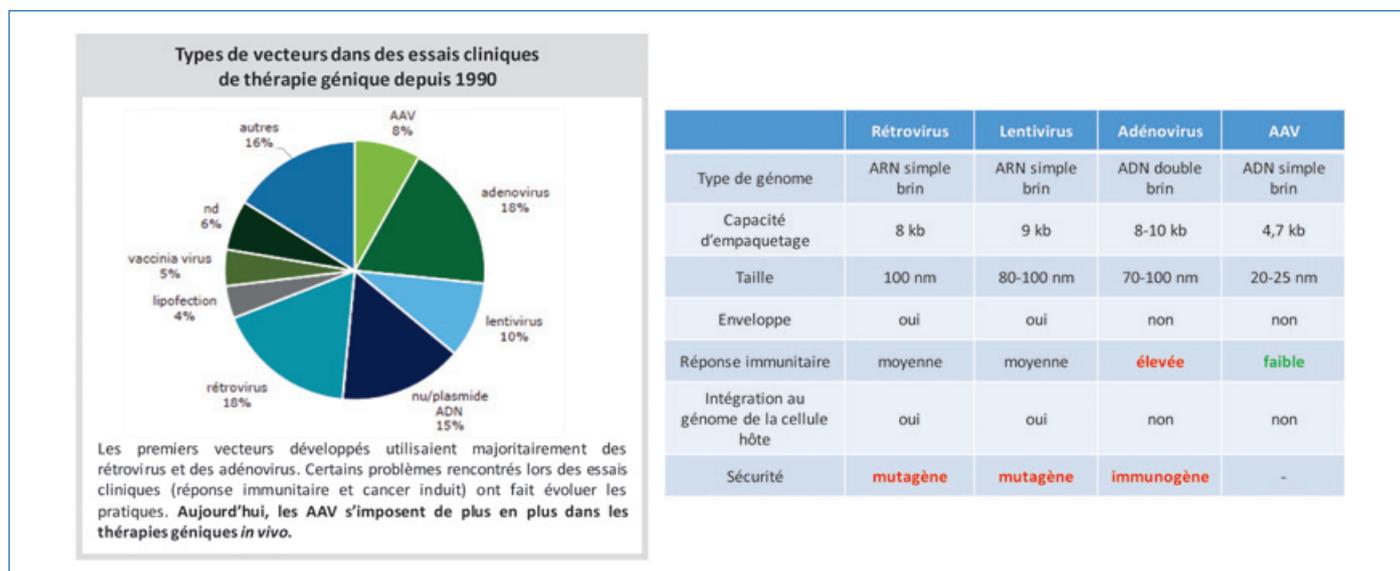


Figure 2 - Types de vecteurs utilisés en thérapie génique.

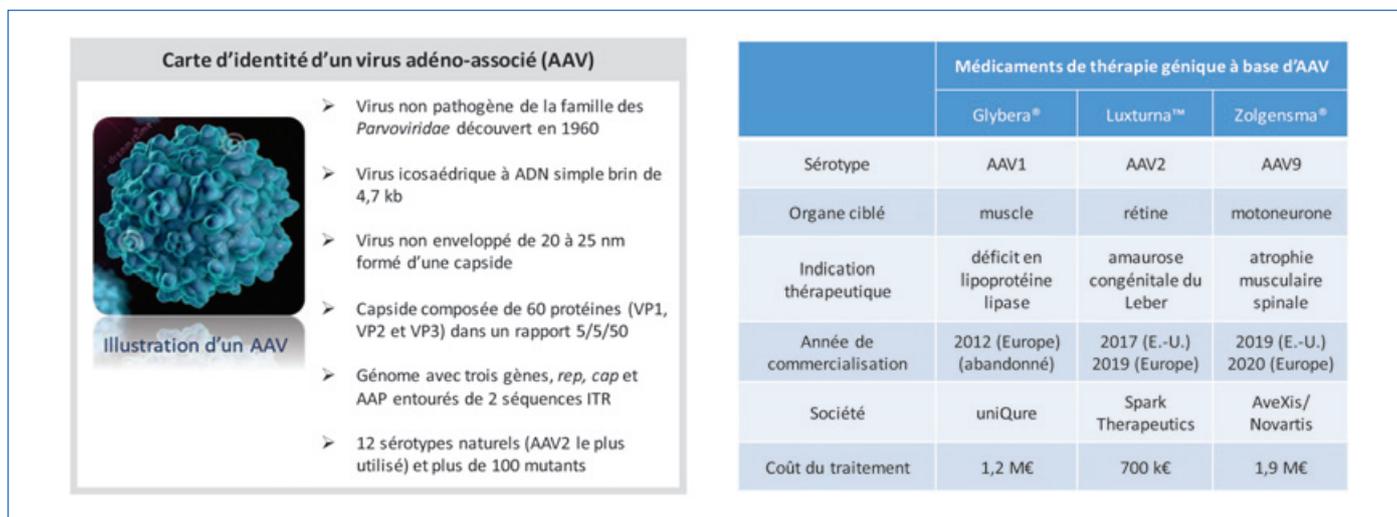


Figure 3 - Caractéristiques d'un virus adéno-associé et médicaments associés.

Aujourd'hui, les rétrovirus et lentivirus sont les vecteurs de choix dans les essais cliniques pour la thérapie génique *ex vivo*, alors que les AAV, objets de cette étude, sont bien établis dans les essais cliniques pour la thérapie génique *in vivo* [7].

Le développement des AAV a fortement augmenté au cours des dernières années et peut s'expliquer par des caractéristiques uniques qui sont bénéfiques pour des applications cliniques (figure 3). En effet, le vecteur AAV présente notamment un tropisme pour une grande variété de tissus qui sera fonction du sérotipe utilisé, une faible immunogénicité et une facilité de production. De plus, il est non pathogène et non intégratif, c'est-à-dire que le gène thérapeutique reste dans la cellule de l'hôte, mais sans s'insérer dans son génome, s'exprime pendant la durée de vie de la cellule et disparaît avec la mort de celle-ci [8].

On compte ainsi en 2019 quelques 175 essais cliniques dans le monde utilisant les AAV comme agent thérapeutique. En 2012, le premier produit de thérapie génique à base d'AAV, le Glybera®, a été approuvé en Europe pour les patients atteints de déficit en lipoprotéine lipase, qui est une enzyme permettant la dégradation des triglycérides (retiré du marché depuis à cause d'un prix prohibitif et des difficultés de prescription) [9]. Le Luxturna™, qui traite les patients atteints d'amaurose congénitale du Leber (maladie rétinienne), a été approuvé par la FDA en 2017 et en Europe en 2019 [10]. Enfin, très récemment, le médicament de thérapie génique Zolgensma® a eu une autorisation aux États-Unis pour traiter l'atrophie musculaire spinale, une maladie neuromusculaire [11]. En outre, la FDA a publié un rapport en 2019 prédisant que dix à vingt nouveaux produits de thérapie cellulaire et génique seront approuvés par an d'ici 2025. Ce rythme est sans précédent pour l'approbation de nouveaux médicaments, étant donné que les thérapies à base de petites molécules mettent généralement quinze ans à être validées. L'inconvénient majeur étant actuellement le coût des traitements qui peut atteindre jusqu'à 1,9 million d'euros, mais pour théoriquement une seule et unique injection qui permet de guérir à vie le patient.

Malgré tous les points positifs de l'utilisation des AAV comme vecteurs viraux, outre le prix du traitement, certaines limites ont été mises en évidence lors de différents essais cliniques [12]. Tout d'abord, aucun des AAV ne possède à l'heure actuelle un tropisme exclusif pour un organe ou un tissu

donné ; le risque d'infecter un organe non ciblé n'est donc pas négligeable. Cela implique l'administration de fortes doses pouvant entraîner une immuno-toxicité et activer une réponse immunitaire conduisant à l'élimination des cellules transduites [13]. De surcroît, une grande partie de la population a déjà été infectée par des AAV et possède donc des anticorps anti-AAV neutralisants, ce qui l'exclut des protocoles expérimentaux [14].

Pour répondre aux challenges de ciblage et d'interactions avec les anticorps neutralisants, des stratégies d'ingénierie ont été développées afin d'augmenter la variété des sérotypes d'AAV, et cela en modifiant la capsid (capsule protéique qui enveloppe le matériel génétique du virus) ou l'expression du transgène [15]. Les modifications génétiques des AAV sont potentiellement infinies et il y a maintenant de nombreuses bibliothèques d'AAV auxquelles sont associés des systèmes de criblage *in silico*, *in vitro* et *in vivo* afin d'obtenir le meilleur candidat vecteur pour l'indication choisie [16]. Cependant, si ces stratégies ont permis l'obtention de résultats prometteurs lors d'essais cliniques de phase I/II avec une augmentation de l'efficacité biologique, aucune n'a montré une réelle avancée thérapeutique. De plus, chaque nouveau sérotipe nécessite la mise au point d'un nouveau processus de développement, de bonnes pratiques de fabrication et de purification, ce qui est lourd et coûteux.

Une autre façon de répondre à cette problématique est de concevoir des AAV chimiquement modifiés sans qu'il soit nécessaire de modifier les protéines de la capsid d'AAV naturels.

L'importance de la chimie pour fonctionnaliser les AAV

L'idée que nous avons développée entre nos deux laboratoires (UMR INSERM 1089 et UMR CNRS 6230) repose sur la bioconjugaison de molécules chimiques sur les résidus d'acides aminés présents à la surface de la capsid d'AAV natifs (figure 4) [17].

Parmi les conséquences souhaitées, les particules virales modifiées pourraient favoriser la transduction spécifique de l'organe ou des tissus ciblés et également présenter un avantage fonctionnel vis-à-vis de facteurs neutralisants. L'avantage majeur de fonctionnaliser un AAV par synthèse chimique par opposition à la production d'AAV modifiés par

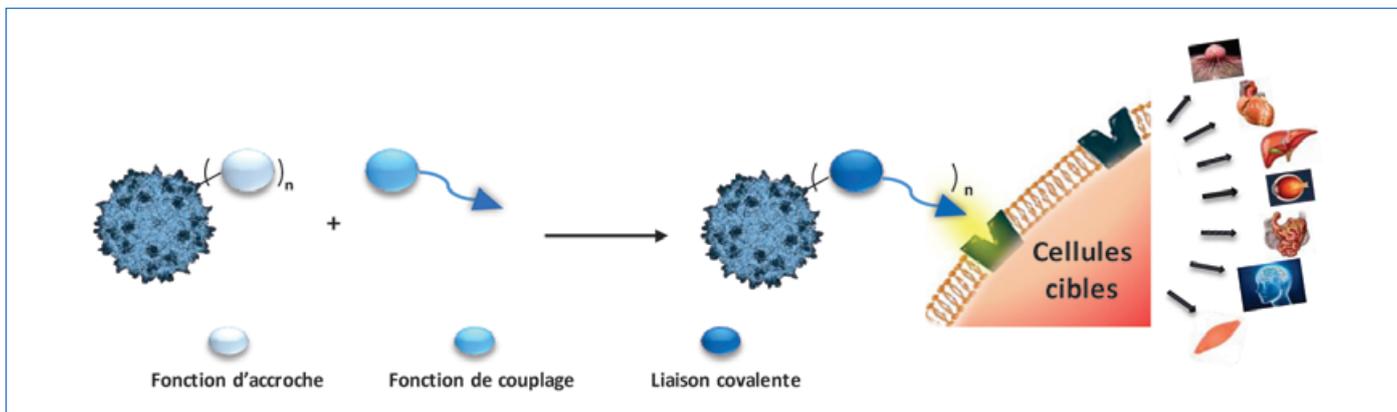


Figure 4 - Principe de la technologie développée.

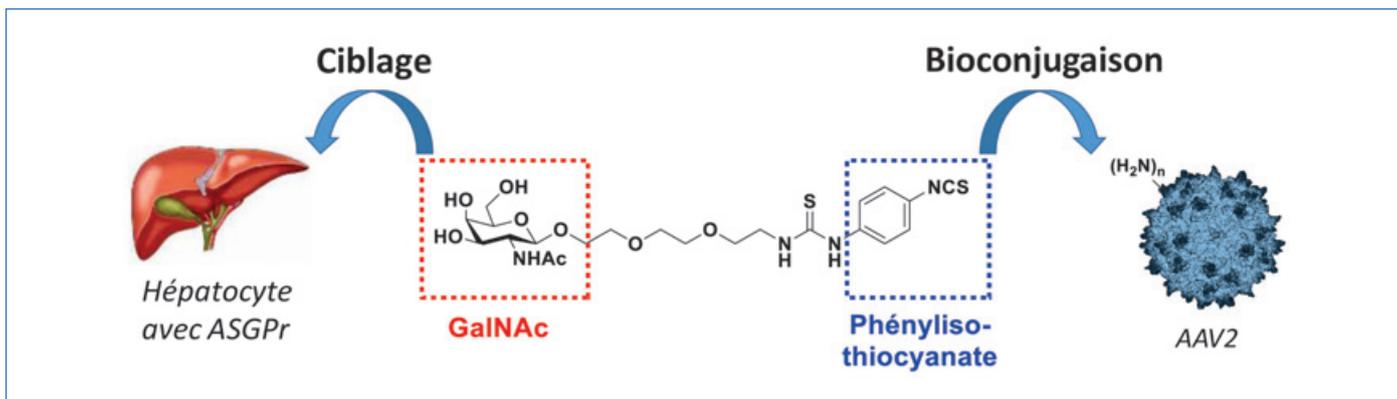


Figure 5 - Ciblage et bioconjugaison d'un ligand.

des outils de génétique moléculaire est la possibilité d'introduire sur une même capsid divers ligands tels que des polymères ou molécules synthétiques, des peptides, des dérivés glucidiques, ou encore des lipides ne pouvant pas être incorporés génétiquement. Aujourd'hui, très peu d'études ont exploré la possibilité de modifier chimiquement la capsid d'AAV natifs, et aucune n'avait pour objectif d'augmenter la sélectivité pour une cible [18-19]. Néanmoins, quelques exemples montrent la faisabilité de greffer une molécule chimique sur un AAV en utilisant la lysine comme résidu d'acides aminés [20].

Parmi les différents sérotypes d'AAV connus, le plus étudié et utilisé est le sérotype 2 (AAV2). En effet, l'AAV2 est capable d'infecter *in vivo* une grande variété de cellules chez le mammifère comme les cellules musculaires, les neurones ou les hépatocytes, ce qui explique en partie sa popularité. C'est pourquoi, pour valider notre stratégie d'AAV chimiquement modifiés, nous nous sommes focalisés sur les AAV2 et les hépatocytes pour les maladies génétiques du foie (hémophilie, hypercholestérolémie ou troubles métaboliques par exemple). L'idée est de cibler un récepteur particulièrement exprimé au niveau des hépatocytes, le récepteur de l'asialoglycoprotéine (ASGPr), qui sera une passerelle d'entrée idéale pour la thérapie ciblée. Ce récepteur est une lectine trimérique qui se lie spécifiquement au motif N-acétylgalactosamine (GalNAc) avec une bonne affinité ($K_d = 40,4 \pm 9,5 \mu\text{M}$) [21]. Nous avons ainsi conçu un ligand bifonctionnel comportant à une extrémité le motif N-acétylgalactosamine pour l'interaction avec les ASGPr, et à l'autre une fonction chimique réactive capable de former une liaison covalente avec les résidus de lysine présents en grand nombre à la surface des capsides

des AAV2. Notre choix s'est porté sur une fonction phénylthiocyanate qui permet un couplage efficace avec les amines primaires des résidus de lysine de la capsid en formant une fonction thiourée (figure 5).

Pour cette étude, nous avons préparé deux ligands GalNAc (figure 6), l'un avec la fonction réactive isothiocyanate pour effectuer le couplage (composé 1), et l'autre sans fonction d'accroche (composé 2) afin de valider la formation d'une liaison covalente et exclure l'adsorption physique de la molécule à la surface de l'AAV2. La synthèse de l'arylisothiocyanate 1 se fait par hydrogénation pallado-catalysée de l'azoture 3 en présence d'APTS, puis hydrolyse des acétates par passage sur résine basique [22]. Le composé 1 a été obtenu avec un rendement de 85 % en faisant réagir le composé 4 avec un excès de *p*-phénylène diisothiocyanate. Le composé témoin 2 est préparé en deux étapes après glycosylation de l'oxazole 5 avec du 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol suivie d'une déprotection des alcools (figure 6). Le composé mannose 6 est préparé de la même façon que le ligand GalNAc 1 et servira de contrôle négatif dans l'étude de ciblage des hépatocytes (voir plus loin, figure 9).

L'étape suivante, qui a nécessité la mise au point des conditions optimales de tampon, température et pH pour la bioconjugaison à la capsid, consiste à coupler le ligand sur l'AAV2 (figure 7). Une analyse par « dot blot » utilisant l'anticorps A20, qui reconnaît les protéines de la capsid, montre clairement (point noir positif) que les particules d'AAV ne sont pas dénaturées après la réaction chimique et les étapes de dialyse, et donc que les différents traitements ne sont pas délétères pour le matériel biologique. De plus, cette analyse confirme le couplage covalent du composé 1 sur les

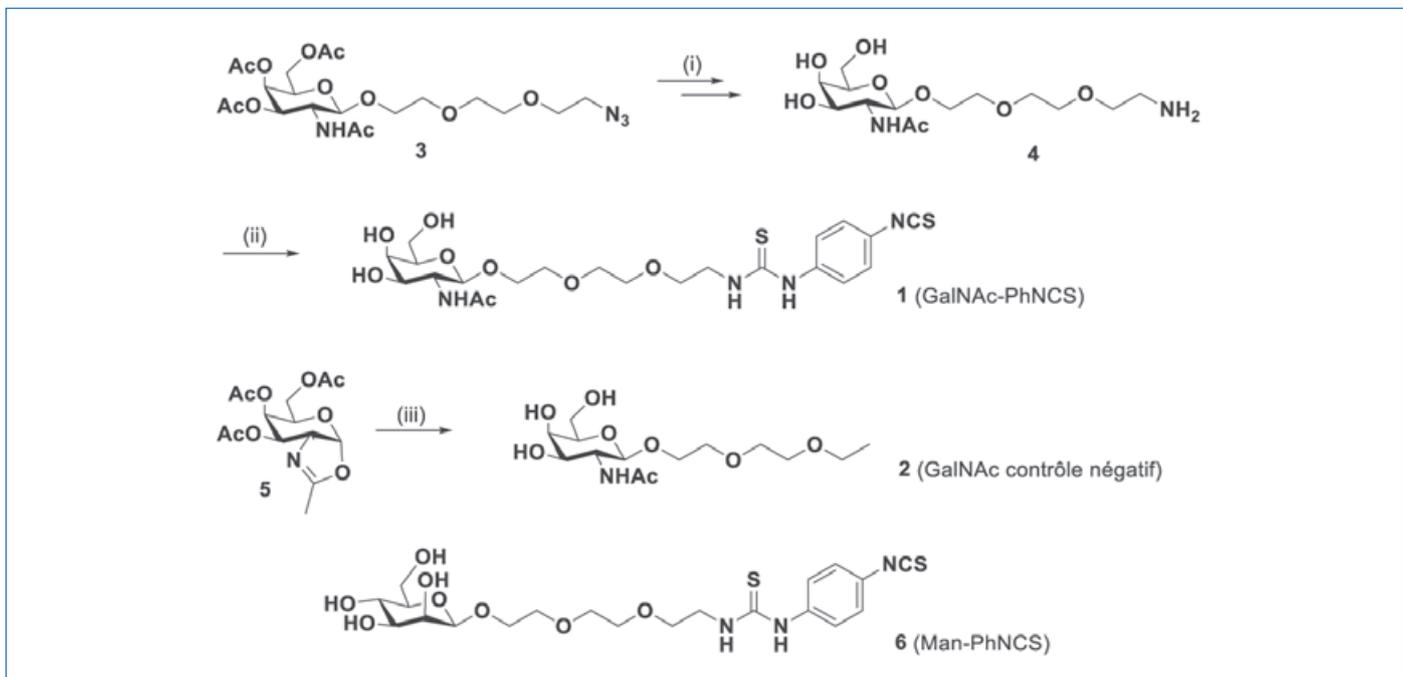


Figure 6 - Synthèse des ligands **1**, **2** et **6**. (i) MeOH, APTS, H₂, Pd-C (100 %) puis MeOH/H₂O, IRN78 (77 %) ; (ii) DMF, *p*-phénylène diisothiocyanate (85 %) ; (iii) DCM, 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol, tamis moléculaire (73 %), puis MeOH/H₂O, IRN78 (77 %).

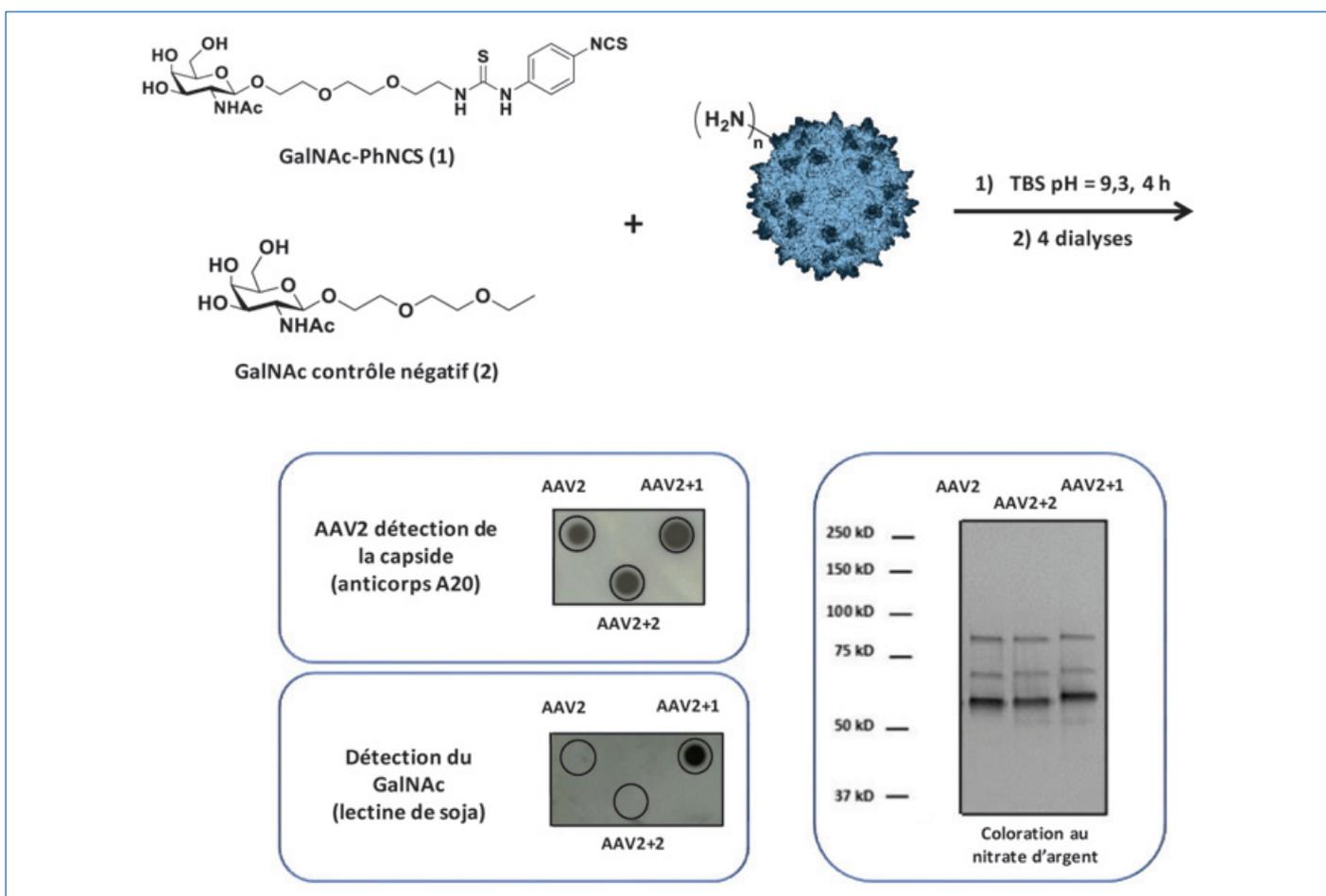


Figure 7 - Couplage des ligands sur un AAV.

protéines de la capsid (par comparaison avec le composé **2** qui est l'analogue sans la fonction isothiocyanate réactive). En effet, en utilisant la lectine de soja qui se lie sélectivement aux résidus GalNAc, nous avons un point positif uniquement avec le composé **1**, qui est donc fixé de manière covalente et non

physiquement adsorbé à l'AAV2 [23]. Pour évaluer la pureté et l'intégrité de l'AAV2 avant et après couplage, une dénaturation du virus suivie d'une électrophorèse capillaire et d'une coloration au nitrate d'argent a également été effectuée. On observe clairement les trois bandes protéiques (VP pour

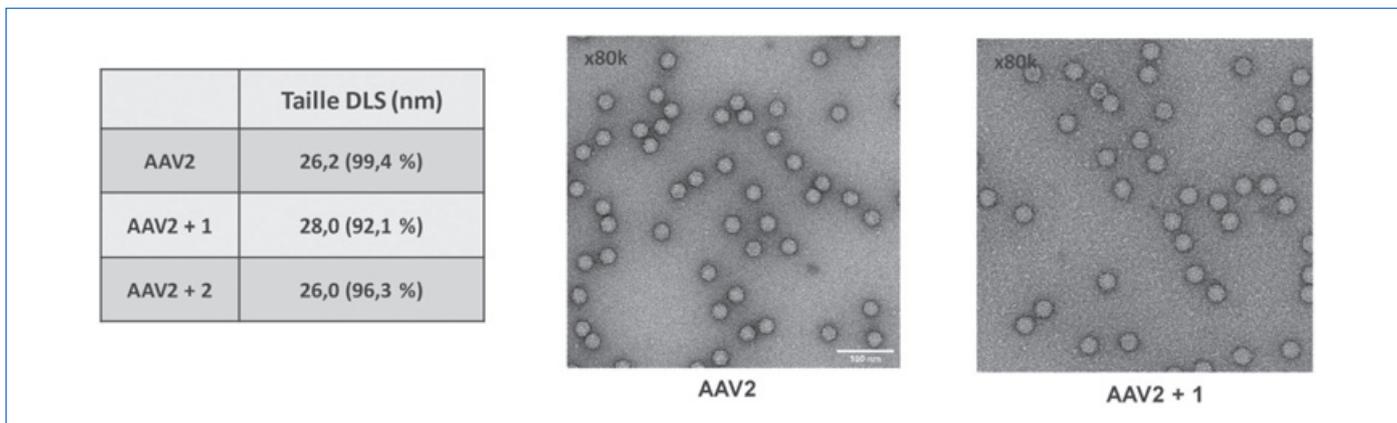


Figure 8 - Aspect des AAV avant et après couplage.

« viral protein ») constituant VP 1, 2 et 3 avec la bonne intensité (rapport 1/1/10) et avec un poids moléculaire de chaque VP qui semble plus important que l'AAV non fonctionnalisé.

Afin de vérifier que les particules virales n'étaient pas agrégées après fonctionnalisation chimique, la taille et la dispersion des AAV2 modifiés et non modifiés ont été mesurées par diffusion dynamique de la lumière (DLS) et visualisées par microscopie électronique à transmission. Plus de 90 % des AAV2 + 1 ont un diamètre de 26 à 29 nm, ce qui indique l'absence d'agrégation après l'étape de couplage (figure 8).

Bien évidemment, le point crucial est de savoir si une fois fonctionnalisé, l'AAV est toujours apte à pénétrer dans la cellule et à libérer son gène médicament, et surtout de façon plus efficace qu'un AAV natif. Pour cela, l'infectiosité des AAV2 + 1, contenant le gène de la GFP (protéine qui fluoresce en vert), a été évaluée *in vitro* sur des hépatocytes primaires de souris (l'AAV2 natif a un très faible niveau de transduction sur ce type de cellules) (figure 9) [24]. Afin de montrer que l'internalisation cellulaire se fait par reconnaissance du GalNAc par les récepteurs aux asialoglycoprotéines (ASGPr), nous avons modifié chimiquement des AAV2 avec un ligand porteur d'un sucre mannose (composé 6, figure 6) qui n'est pas reconnu par les hépatocytes.

Les résultats montrent que la capsid d'AAV2 greffée avec du GalNAc (composé 1) induit un effet important sur la transduction. Le pourcentage de cellules positives pour la GFP a augmenté de façon significative, passant de 5 % avec l'AAV2 natif à 28 % avec l'AAV2 + 1. Le pourcentage d'environ 3 %

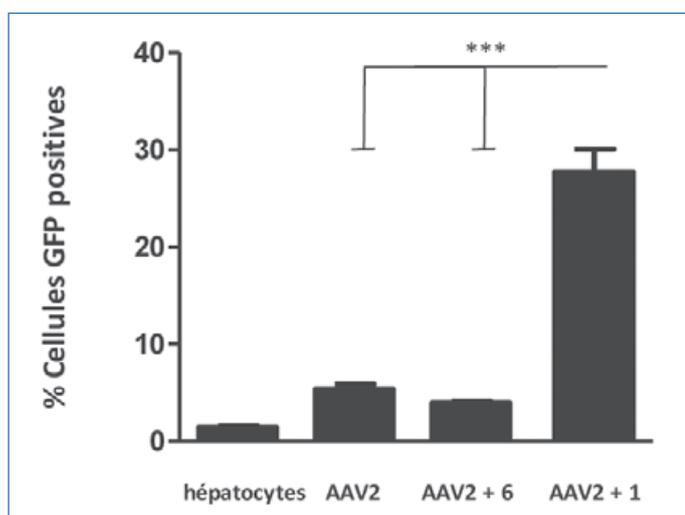


Figure 9 - Infectiosité des AAV sur des hépatocytes avant et après couplage.

de cellules positives à la GFP obtenu avec AAV2 + 6 indique sans ambiguïté que la plus grande efficacité de transduction n'est pas liée à un changement physico-chimique de la surface de l'AAV2, mais qu'elle a été médiée par les récepteurs aux ASGP. Ces données montrent donc qu'il est possible de modifier chimiquement un AAV tout en augmentant son efficacité de transduction cellulaire.

Le verdict de l'efficacité *in vivo*...

Pour tester *in vivo* l'efficacité de transduction et l'immunogénicité des AAV2 chimiquement modifiés, nous avons injecté à des souris soit de l'AAV2 non modifié portant le transgène GFP, soit l'AAV2 + 1. Contrairement à l'étude *in vitro*, les niveaux d'expression de la GFP dans le foie se sont avérés sensiblement équivalents entre le groupe témoin et les souris traitées avec l'AAV2 + 1. En revanche, il y a une très grande différence d'immunogénicité entre les deux populations. En effet, pour étudier l'immunogénicité des vecteurs modifiés ou non, la quantité d'anticorps contre l'AAV2 a été mesurée dans le sérum de souris vingt-et-un jours après l'administration. Les résultats montrent clairement qu'avec les AAV2 modifiés, il y a une réduction drastique de la formation d'anticorps, probablement due à un effet de protection de la surface de la capsid par les ligands greffés. Ces résultats sont très prometteurs et ouvrent la voie à une réadministration des vecteurs, ce qui n'est pas possible actuellement. En effet, comme déjà évoqué, la présence d'anticorps neutralisants contre les AAV dans la population humaine est l'un des principaux obstacles à la thérapie génique à base de ce type de vecteur. Aujourd'hui, certains patients sont exclus des essais cliniques et les anticorps générés lors de l'administration d'AAV bloquent la possibilité de réadministration. Il existe donc un réel besoin de surmonter cette limitation.

La technique de bioconjugaison développée ici peut présenter un grand intérêt pour la modification de la capsid de différents sérotypes d'AAV. Pour tester cette hypothèse, nous avons effectué les mêmes types d'expériences que précédemment avec des AAV8. L'efficacité de couplage, de transduction et l'immunogénicité des AAV modifiés sont similaires à ce que nous avons observé avec l'AAV2-GalNac.

Ainsi, par l'action synergique de nos deux laboratoires (INSERM et CNRS), nous avons mis au point une biotechnologie innovante qui nous permet de modifier chimiquement la surface d'AAV avec des ligands spécifiques. Les résidus des lysines de la capsid de l'AAV ont été fonctionnalisés

efficacement par couplage covalent de ligands sans qu'il soit nécessaire de recourir à la modification génétique des protéines de la capsid comme c'est classiquement fait actuellement. De plus, l'étape de bioconjugaison décrite ici est réalisée à partir d'AAV naturels, ce qui signifie qu'elle n'interfère pas avec les protocoles complexes et optimisés de production et de purification de ces virus. La stratégie développée sera d'un grand intérêt pour affiner le tropisme des AAV, et pour améliorer le ciblage des cellules dans des tissus spécifiques et l'efficacité de transduction des gènes. Un autre point positif est la diminution de l'interaction avec les anticorps neutralisants, qui sont des problèmes de longue date limitant la portée des AAV dans les essais cliniques. Après cette étude de preuve de concept, nous allons modifier chimiquement des AAV porteurs d'un gène pertinent sur le plan thérapeutique pour être testés dans des modèles animaux de maladie et finalement pour des applications cliniques.

[1] X.M. Anguela, K.A. High, Entering the modern era of gene therapy, *Annu. Rev. Med.*, **2019**, *70*, p. 273-288.
 [2] S.A. Rosenberg *et al.*, Gene transfer into humans: immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction, *N. Engl. J. Med.*, **1990**, *323*, p. 570-578.
 [3] M. Cavazzana-Calvo *et al.*, Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease, *Science*, **2000**, *288*, p. 669-672.
 [4] S.L. Ginn, A.K. Amaya, I.E. Alexander, M. Edelstein, M.R. Abedi, Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update, *J. Gene Med.*, **2018**, *20*, e3015.
 [5] K. Lundstrom, Viral vectors in gene therapy, *Diseases*, **2018**, *6*, p. 1-20.
 [6] M.A. Kotterman, T.W. Chalberg, D.V. Schaffer, Viral vectors for gene therapy: translational and clinical outlook, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **2015**, *17*, p. 63-89.
 [7] W.S.M. Wold, K. Toth, Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy, *Curr. Gene Ther.*, **2013**, *13*, p. 421-433.
 [8] M.F. Naso, B. Tomkowicz, W.L. Perry, W.R. Strohl, Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy, *BioDrugs*, **2017**, *31*, p. 317-334.
 [9] S. Ylä-Herttuala, Endgame: Glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European Union, *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, **2012**, *20*, p. 1831-1832.
 [10] C.E. Dunbar *et al.*, Gene therapy comes of age, *Science*, **2018**, *359*, eaan4672.
 [11] A.M. Keeler, T.R. Flotte, Recombinant adeno-associated virus gene therapy in light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): where are we, and how did we get here?, *Annu. Rev. Virol.*, **2019**, *6*, p. 601-621.

[12] C. Zincarelli, S. Soltys, G. Rengo, J.E. Rabinowitz, Analysis of AAV serotypes 1-9 mediated gene expression and tropism in mice after systemic injection, *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, **2008**, *16*, p. 1073-1080.
 [13] H.C. Verdera, K. Kuranda, F. Mingozzi, AAV vector immunogenicity in humans: a long journey to successful gene transfer, *Mol. Ther.*, **2020**, *28*, p. 723-746.
 [14] E. Basner-Tschakarjan, F. Mingozzi, Cell-mediated immunity to AAV vectors, evolving concepts and potential solutions, *Front. Immunol.*, **2014**, *5*, p. 1-10.
 [15] H. Büning, A. Huber, L. Zhang, N. Meumann, U. Hacker, Engineering the AAV capsid to optimize vector-host-interactions, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2015**, *24*, p. 94-104.
 [16] D. Wang, P.W.L. Tai, G. Gao, Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2019**, *18*, p. 358-378.
 [17] M. Mével *et al.*, Chemical modification of the adeno-associated virus capsid to improve gene delivery, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, p. 1122-1131.
 [18] C. Zhang *et al.*, Development of next generation adeno-associated viral vectors capable of selective tropism and efficient gene delivery, *Biomaterials*, **2016**, *80*, p. 134-145.
 [19] J.S. Chandran *et al.*, Site specific modification of adeno-associated virus enables both fluorescent imaging of viral particles and characterization of the capsid interactome, *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, p. 14766-14782.
 [20] J.W. Seo *et al.*, Positron emission tomography imaging of novel AAV capsids maps rapid brain accumulation, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, p. 2102-2114.
 [21] R. Rouet *et al.*, Receptor-mediated delivery of CRISPR-Cas9 endonuclease for cell-type-specific gene editing, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, p. 6596-6603.
 [22] P.C.N. Rensen, S.H. van Leeuwen, L.A.J.M. Sliedregt, T.J.C. van Berkel, E.A.L. Biessen, Design and synthesis of novel N-acetylgalactosamine-terminated glycolipids for targeting of lipoproteins to the hepatic asialoglycoprotein receptor, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, p. 5798-5808.
 [23] R. Zhou *et al.*, GalNAc-specific soybean lectin inhibits HIV infection of macrophages through induction of antiviral factors, *J. Virol.*, **2018**, *92*, p. 1-12.
 [24] H. Nakai *et al.*, Unrestricted hepatocyte transduction with adeno-associated virus serotype 8 vectors in mice, *J. Virol.*, **2005**, *79*, p. 214-224.

Mathieu MÉVEL^{a,b}, ingénieur, **Sébastien GOUIN**^a, directeur de recherche au CNRS, **Eduard AYUSO**^b, chargé de recherche à l'INSERM, et **David DENIAUD**^{a*}, professeur des universités.

^aUniversité de Nantes, CNRS, CEISAM UMR 6230.

^bUniversité de Nantes, INSERM, UMR 1089, CHU de Nantes.

*david.deniaud@univ-nantes.fr

Retrouvez-nous en ligne !
lactualitechimique.org
 Archives, actus, photothèque...

Glycérol et dérivés : des molécules d'actualité

Résumé Le glycérol, molécule présente dans le règne animal et végétal, est une molécule de base du squelette de nombreuses molécules naturelles. C'est aussi une molécule clé pour la synthèse de nombreux composés qui sont capables de s'auto-assembler et possèdent des propriétés physico-chimiques originales. Le glycérol et ses dérivés ont des applications dans des domaines très divers, dont l'agroalimentaire, la cosmétique et la pharmacie. Il est en particulier très utilisé dans la formulation des gels virucides contre la propagation de la COVID-19.

Mots-clés Glycérol, glycérides, tensioactif, cosmétique, pharmacie.

Abstract Glycerol and derivatives: still current molecules

Glycerol, a molecule present in the animal and vegetable kingdoms, is a basic molecule of the skeleton of many natural molecules. It is also a key molecule for the synthesis of many compounds capable of self-assembling and having original physicochemical properties. Glycerol and its derivatives have applications in a wide variety of fields including food, cosmetics and pharmacy. Today, it is a material widely used in the formulation of virucidal gels against the spread of COVID-19.

Keywords Glycerol, glycerides, surfactant, cosmetic, pharmacy.

Aujourd'hui, tout le monde connaît le mot glycérol ou glycéline. Il nous paraît intéressant de faire le point sur cette molécule qui se présente sous la forme d'un liquide incolore, visqueux, à la saveur sucrée, miscible à l'eau et à l'alcool. Cette molécule, assez simple chimiquement, ainsi que quelques dérivés ont de très nombreux usages que l'actualité nous rappelle.

La découverte du glycérol

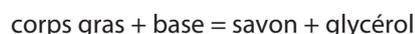
Le glycérol, ou glycéline, est un composé chimique de formule brute $C_3H_8O_3$ (nom IUPAC : propane-1,2,3-triol ou 1,2,3-propanetriol), naturellement présent dans notre organisme et également produit à la surface de notre corps par notre microbiote cutané.

En 1793, le pharmacien et chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) obtient un « principe doux » par la distillation de l'huile d'olive en présence d'oxyde de plomb. Michel Eugène Chevreul (1786-1889) établit que les graisses animales proviennent de la réaction d'un acide gras avec le principe doux de Scheele et donne à ce principe le nom de glycéline, de γλυκεος, qui signifie « doux » en grec, suivi du suffixe -ine attribué à des substances liées à la vie.

Chevreul montre aussi qu'acides ou bases décomposent les triglycérides en acides gras et en glycéline (figure 1). Ces résultats l'amènent à penser que les graisses sont constituées de « principes immédiats », ou substances chimiques simples, à partir desquels il peut les reconstituer. Il en tire une loi générale de constitution des corps gras : « Ce sont des corps ternaires susceptibles, en fixant de l'eau, de se dédoubler en

acides et en glycéline. » Chevreul considère les graisses comme des composés issus de l'action d'un acide gras sur un alcool. Il publie une série d'articles dans les *Annales de chimie* qu'il réunit en 1823 en un volume dans ses *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale* [1].

En 1855, Marcelin Berthelot (1827-1907) établit que le glycérol est un corps « tribasique » (trialcool) [2] et Louis Pasteur (1822-1895) indique que cette molécule apparaît en petite quantité dans la fermentation du glucose. Il s'agit d'un sous-produit de la saponification des corps gras (animaux ou végétaux) réalisée lors de la fabrication de savons, réaction qui peut se résumer à :



Le glycérol, squelette moléculaire de nombreux composés naturels

La classe de molécules qui vient spontanément à l'esprit est celle des glycérolipides, encore appelés glycérides ou acylglycérols. Ces lipides sont construits à partir du glycérol, dont seulement deux fonctions alcool ont été estérifiées par des acides gras, la troisième portant un groupe polaire. Ce sont des molécules de stockage énergétique chez les animaux et les végétaux [3].

Dans le cas des phospholipides, le groupe polaire est un groupe phosphate, formant ainsi une molécule amphiphile et chargée. Les acides gras possèdent généralement 16 ou 18 atomes de carbone et peuvent comporter une ou plusieurs insaturations, non conjuguées en général.

Les glycérophospholipides correspondent à l'association de glycérol, de deux acides gras, d'un acide phosphorique et d'alcools ou d'acides aminés. Les alcools ou les acides aminés donnent l'identité et la caractéristique du glycérophospholipide. Parmi les acides aminés, on trouve la sérine, et parmi les alcools, on trouve l'inositol, l'éthanolamine et la choline. On obtient ainsi la phosphatidyl-sérine, la phosphatidyl-inositol, la phosphatidyl-éthanolamine et la phosphatidyl-choline ou lécithine (tableau 1).

Les phospholipides, composants essentiels des bicouches des membranes biologiques animales, forment des domaines

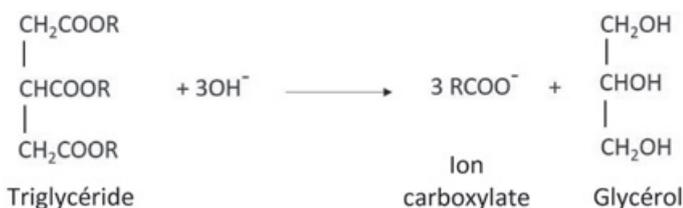


Figure 1 - Équation chimique de la saponification d'un triglycéride en ion carboxylate et en alcool ou hydrolyse d'un ester en milieu basique.

Tableau 1 - Composition en phospholipides de diverses sources alimentaires. Source : T. Bardeau, Phospholipides biosourcés riches en acides gras oméga 3 pour la formulation de liposomes, thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2015, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01298731>.

Phospholipides (%)	Soja	Tournesol	Colza	Jaune d'œuf
Phosphatidylcholine	29-39	41	37	66-76
Phosphatidyléthanolamine	20-26	17	20	15-24
Phosphatidylinositol	13-18	23	22	-
Phosphatidylsérine	6	-	-	1
Autres	9	16	13	6-12

dynamiques qui régulent de nombreuses fonctions biologiques. Un lysophospholipide est un phospholipide dont l'un des résidus d'acide gras estérifiant un hydroxyle du glycérol a été hydrolysé par une phospholipase. Certains d'entre eux sont impliqués dans la signalisation cellulaire et dans l'activation d'enzymes. Les glycérolipides sont présents dans les plantes et les algues et ils permettent leur adaptation aux stress abiotiques [4-6]. Ce sont des agents de signalisation majeurs, impliqués dans de nombreuses réponses et régulations cellulaires (prolifération, apoptose) et dans la physiopathologie de maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou de cancers [7].

Principaux usages du glycérol

Le glycérol se présente sous la forme d'un liquide incolore légèrement visqueux et au goût sucré. C'est un liquide newtonien ; sa viscosité est constante en fonction du taux de cisaillement qui lui est appliqué. Utilisé dans des préparations pharmaceutiques dès 1853, le glycérol est à la pharmacopée française et européenne (Ph. Eur. n° 0496). Les glycérophosphates ou sels des acides glycérophosphoriques ont été longtemps utilisés comme principes actifs dans le traitement des affections nerveuses (figure 2). En pharmacie, la trinitrine ou trinitroglycérine a été très largement prescrite pour l'angine de poitrine. Plus récemment, en mai 2018, le phénylbutyrate de glycérol a été autorisé pour des pathologies rares du cycle de l'urée impliquant des déficits enzymatiques chez l'enfant et l'adulte.

Aujourd'hui, le glycérol est utilisé comme excipient dans les médicaments. C'est un agent hydratant qui améliore l'onctuosité et la lubrification des préparations pharmaceutiques. C'est aussi un excipient du vaccin BCG contre la tuberculose. Le glycérol est également utilisé comme laxatif faible et dans des sirops favorisant l'expectoration. Par ailleurs, il fait partie des composés essentiels des gels hydroalcooliques permettant de lutter contre la propagation de la COVID-19 : la formule des solutions hydroalcooliques recommandée par l'OMS est à base d'éthanol, de peroxyde d'hydrogène, de glycérol et d'eau.

En dermatologie ou en ophtalmologie, les glycérolés sont historiquement des préparations semi-solides destinées à la peau et dont le véhicule est du glycérolé d'amidon.

En cosmétique, le glycérol est un humectant très utilisé dont l'activité a été prouvée. Son action est attribuée au pouvoir hygroscopique de la molécule et à une action plastifiante (il donne de la souplesse) des kératines. La présence de glycérol dans les espaces intercornéocytaires de la couche cornée inhibe la transformation des phases cristaux liquides en

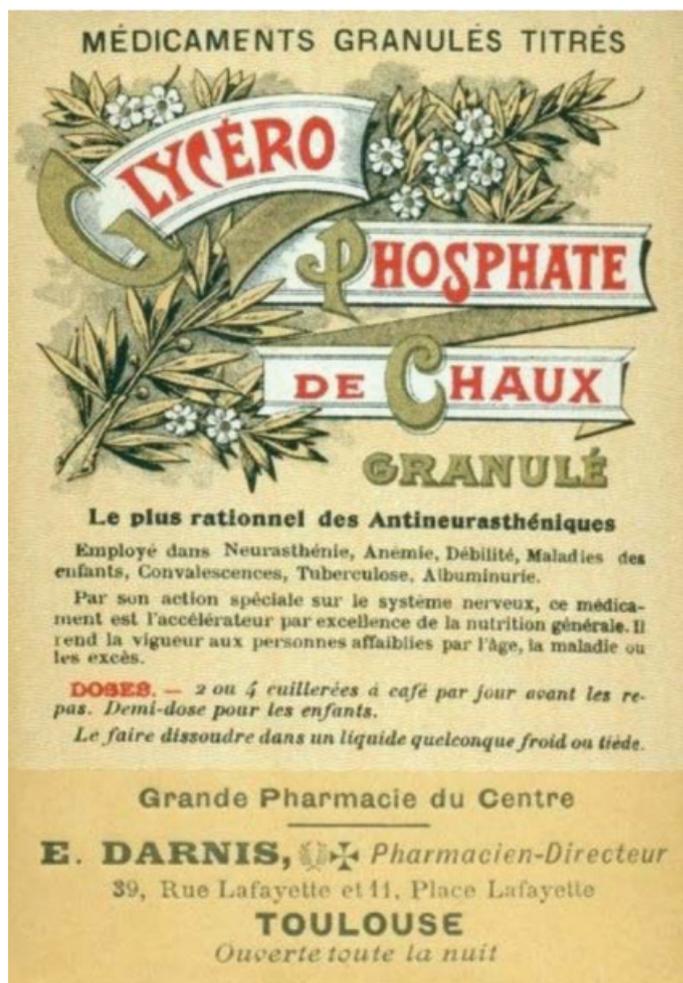


Figure 2 - Glycérophosphate de chaux. © Collection privée.

cristaux, augmentant la fluidité des bicouches et le piégeage de l'eau [8-9]. Le glycérol est très largement employé, seul ou en combinaison avec des glycols, dans la formulation des dentifrices, bains de bouche, crèmes hydratantes, produits capillaires et savons. On le retrouve dans les lotions après-rasage et crèmes pour le rasage pour ses propriétés apaisantes et hydratantes. Une de ses premières utilisations en cosmétique est due au pharmacien lyonnais Joseph Simon qui formula un glycérolé d'amidon enrichi d'oxyde de zinc et de parfum : la crème Simon (figure 3).

En alimentation, c'est un agent de rétention de l'humidité (humectant), un solvant (support d'arôme), un émulsifiant, stabilisant ou épaississant dans une large gamme de produits alimentaires. En Europe, il est utilisé comme additif alimentaire sous le numéro E422. Il est interdit en alimentation infantile.

Usages industriels du glycérol et impacts socioéconomiques

Au plan industriel, le glycérol et ses dérivés sont également employés comme agent plastifiant dans la formulation de lubrifiants, dans la synthèse de résines et d'explosifs (nitroglycérine), comme solvant pour les teintures et encres, dans la formulation de fluides antigel, tensioactifs (dérivés des mono- et diglycérides – éthoxylats ou sulfates). C'est un excellent solvant dans de nombreuses synthèses organiques, mais du fait de sa viscosité, il nécessite souvent l'usage d'un cosolvant [10]. C'est une ressource stratégique et la demande mondiale peut être tendue.



Figure 3 - Crème Simon. © Collection privée.

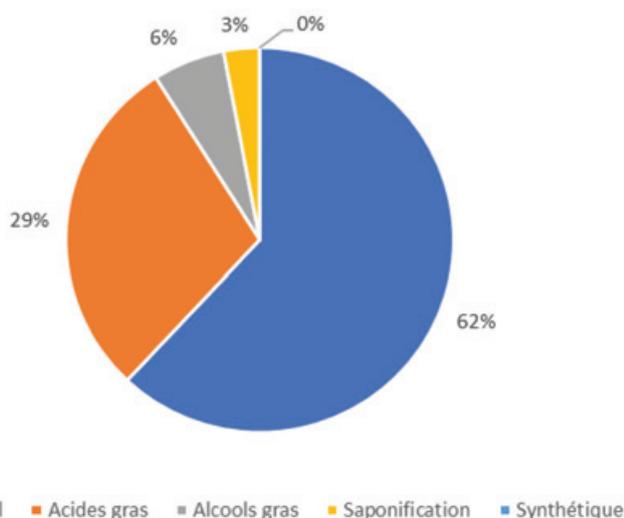


Figure 4 - Origines du glycérol brut produit dans le monde en 2018 (3,8 millions de tonnes). Source : *Glycerine Report*, LCM, 2018.

En 2018, la production mondiale de glycérol brut a atteint 3,8 millions de tonnes, dont 674 000 t au niveau de l'Union européenne [11]. Il a été obtenu principalement à partir d'huiles végétales (biodiesel ou diester) (figure 4). En France, selon la base de données Mintel, depuis janvier 2020, 1 644 nouveaux produits cosmétiques (toutes catégories et marques confondues) mis sur le marché contiennent du glycérol dans leur formulation (tableau II). Avec la pandémie due à la COVID-19, l'industrie a prévenu les autorités sanitaires françaises dès le mois de mars 2020 du risque de pénurie sur le glycérol. Un décret a autorisé que la glycérine puisse être remplacée par du propylène glycol, du butylène glycol, du propanediol ou de la diglycérine. À l'heure actuelle, le glycérol synthétique est obtenu de dérivés de la pétrochimie, par exemple par conversion du propène.

Tableau II - Nombre de produits cosmétiques contenant du glycérol mis sur le marché français en 2020 par catégories d'utilisation. Source : Mintel (consulté en juin 2020).

Marché	Catégories de produits cosmétiques	Nombre de produits
France	Soins visage/cou	472
	Gels et produits de douche	152
	Soins du corps	144
	Shampoings	100
	Savons mains liquide	64
	Autres	712
	Total	

Le glycérol « naturel » peut être produit de plusieurs façons : par hydrolyse des triglycérides en milieu basique, par hydrolyse d'huiles végétales, par fermentation alcoolique des glucides et lors de la production de biocarburant comme l'ester méthylique d'huile végétale (le glycérol est un sous-produit représentant 10 % de matière). Il est proposé depuis une dizaine d'années comme un solvant vert [12].

Les esters de glycérols

La molécule de glycérol est une molécule de base pour de nombreuses synthèses. Nous limiterons notre propos aux dérivés simples de cette molécule. Les monoglycérides existent à l'état naturel mais à des taux faibles, contrairement aux triglycérides [13].

Mono-, di- et triglycérides : de nouvelles applications

Les glycérides sont des esters du glycérol ; chacune des trois fonctions du glycérol peut être estérifiée par un acide gras, conduisant à un mono-, di- ou triglycéride. Les acides gras portés par les fonctions 1, 2 ou 3 peuvent être identiques ou différents (figure 5). L'alcool étant le même dans tous les triglycérides, les différentes propriétés seront dues essentiellement à la nature des acides gras servant à l'estérification. Ils peuvent être synthétisés par voie enzymatique et sont donc compatibles avec les critères de respect de l'environnement attendus aujourd'hui.

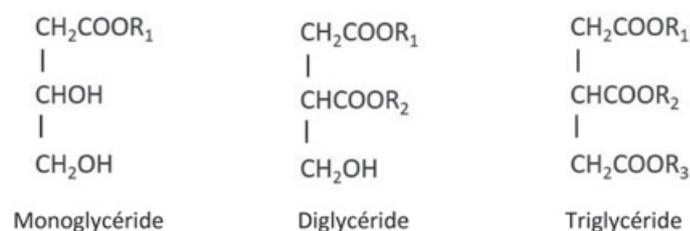


Figure 5 - Structure des mono-, di- et triglycérides, où R_1 , R_2 et R_3 sont des acides gras.

Les monoglycérides insaturés sont des émulsifiants amphiphiles qui peuvent intégrer de nombreuses molécules lipophiles (vitamines, terpènes, alcanes). Les recherches françaises des années 1960-1980, menées par le groupe de Vittorio Luzzati, ont permis d'appréhender de nombreuses structures au sein de diagrammes de phases. Selon les conditions, les mésophases peuvent être cubiques, hexagonales,

micellaires... Certains monoglycérides sont capables de former plusieurs sortes d'auto-assemblages pouvant incorporer des molécules d'intérêt. Il est cependant nécessaire d'atteindre la CAC (concentration d'agrégation critique) au-delà de laquelle l'interface est entièrement couverte par des émulsifiants. L'interface ne présentant plus d'espaces libres, l'addition d'émulsifiants entraînera leur solubilisation dans la phase continue, sous forme de monomères ou d'auto-assemblages. Il est également souhaitable de dépasser la température de Krafft, température au-delà de laquelle les molécules tensioactives se solubilisent et sont capables de s'auto-assembler [14-16].

L'ester glycérique d'acide gras tel que le monolaurate de glycérol (GML) ou monolaurine est une substance pratiquement inodore de consistance cireuse. Avec le diglycéryl monocaprylate (DMC), ils sont utilisés comme bactériostatique en cosmétique dans les déodorants [17], les laits hydratants, les démaquillants et les crèmes cosmétiques. Le GML, composé présent en forte concentration dans le lait maternel, est un remarquable antibactérien naturel avec des propriétés immuno-régulatrices. Le niveau élevé de ce monoglycéride est spécifique au lait maternel humain et inhibe la croissance des bactéries pathogènes Gram+ et Gram-. Le GML est sélectif ; il combat les bactéries pathogènes tout en permettant aux espèces bénéfiques de se développer. Ainsi, les bébés nourris au lait maternel humain présentent un microbiote avec des taux élevés d'espèces bactériennes bénéfiques [18]. Le GML réduit la production d'exotoxine, limite la formation de biofilm et est également un virucide à spectre large. Comme d'autres monoglycérides, en interférant sur l'enveloppe du virus, il limite les interactions avec l'enveloppe de l'hôte et donc la réplication virale. Cette action pourrait être renforcée par une association avec des molécules leurres capables de capter les virus ou des terpènes.

Les mono- et diglycérides sont très utilisés en Europe comme additif alimentaire sous le numéro E471. Ce dernier sert de support pour colorants, d'antimoussant, ou encore de stabilisant. On l'utilise aussi dans la production de viennoiseries (pain aux raisins, au chocolat, croissant, etc.), où le rôle de l'émulsifiant est d'alléger la pâte. Plus cette pâte sera moelleuse, moins le pain sera rapidement rassis. On trouve aussi les émulsifiants dans les crèmes desserts : ils servent à introduire une grande quantité d'eau afin d'obtenir une crème légèrement onctueuse contenant moins de gras, améliorant ainsi son score nutritionnel. Dans la confiture, ils permettent d'obtenir les textures gélatineuses [19-20].

Les triglycérides sont une catégorie un peu particulière car ce sont des molécules plus répandues. Un corps gras (huile ou graisse) présente une grande variété de constituants, avec en majorité des triglycérides (95-99 %) ; ils sont composés de glycérol (3-5 %) et d'acides gras (90-95 %) [21]. Dans les années 1970, les acides gras essentiels portaient le nom de « vitamine F » ; aujourd'hui, la classification dite Ω (oméga) fait l'unanimité au niveau de la nomenclature et repose sur leur degré et leur position de double liaison. Le classement des acides gras poly-insaturés est réalisé en séries Ω 3 et Ω 6. L'insaturation ou la première insaturation des acides gras insaturés est repérée par rapport au carbone de l'extrémité de la chaîne opposée au carbone du groupe fonctionnel carboxyle. Ainsi, l'acide linoléique est Ω 6 et l'acide linoléique est Ω 3 [22].

Les triglycérides sont des lipides indispensables à l'organisme. Permettant le stockage des acides gras, ils constituent une

réserve importante d'énergie. Ils peuvent provenir de l'alimentation, mais également être synthétisés par l'organisme. Un excès de triglycérides dans le sang expose l'organisme à des complications ; l'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire [23].

En pharmacie, les triglycérides sont utilisés dans la fabrication des suppositoires, des capsules, des implants, comme solvant de principes actifs hydrophobes (hormones, vitamines) et comme agent texturant. Les huiles végétales (sésame, olive, soja) et des triglycérides répondant aux normes des pharmacopées sont également utilisés pour la préparation d'émulsions lipidiques injectables destinées à la nutrition parentérale. Ces huiles donnent ainsi accès à une grande diversité d'acides gras fonctionnels [24].

Dans les produits cosmétiques comme le lait hydratant ou démaquillant et toutes sortes de crèmes cosmétiques, les huiles estérifiées sont généralement utilisées pour leur texture, leur éventuelle volatilité et le soyeux de leur toucher. Comme tous les corps gras, ce sont des émoullissants (assouplissant la peau et les cheveux). Ce sont également des véhicules ou solvants très efficaces pour certains actifs liposolubles, des facilitateurs d'étalement et de pénétration et des agents de brillance. Les huiles d'origine végétale sont utilisées en émulsion dans les crèmes, les lotions et dans la formulation des rouges à lèvres, des mascaras...

Quelques agro-tensioactifs dérivés du glycérol

Les agro-tensioactifs se définissent comme des tensioactifs issus de matières agricoles. Ils sont renouvelables, de faible toxicité et écotoxicité, et d'une biodégradabilité supérieure à celle des tensioactifs issus de la pétrochimie. Ils entrent dans les formules de produits détergents industriels ou ménagers.

Le polyglycérol

Les polyglycérols sont généralement préparés par polymérisation alcaline du glycérol à des températures élevées [25]. En l'état ou estérifié, ils ont de bonnes propriétés en tant qu'émulsifiant ou même en tant que lubrifiant. Suivant leur structure, on peut en effet obtenir une très large gamme d'indices HLB (ou équilibre hydrophile/lipophile), de 1 à 15 environ. Ils tendent à remplacer les alkylphénols éthoxylés dans l'industrie agroalimentaire, des peintures, des pâtes à papier, l'extraction pétrolière, et à moindre mesure dans l'industrie cosmétique. En effet, certains ont été inscrits à la liste des substances de l'Annexe XIV du Règlement REACH et leur utilisation sera donc soumise à autorisation à compter du 4 janvier 2021.

Les esters de polyglycérol

On trouve une large gamme d'esters de polyglycérol et l'obtention de ces molécules peut se faire maintenant par un procédé de chimie verte [26]. Ils sont utilisés notamment dans l'industrie agroalimentaire et la cosmétique comme émulsifiant.

Le polyglycéryl-3 polyricinoléate

Cet émulsifiant, stabilisant des émulsions eau dans huile, est fabriqué à partir de glycérol et d'acide ricinoléique (à partir de l'huile de ricin) et est utilisé dans des produits cosmétiques (fonds de teint, produits solaires ou contenant des filtres), dans les rouges à lèvres [27] et des produits pharmaceutiques. Dans l'industrie alimentaire, sous le numéro E476, c'est un

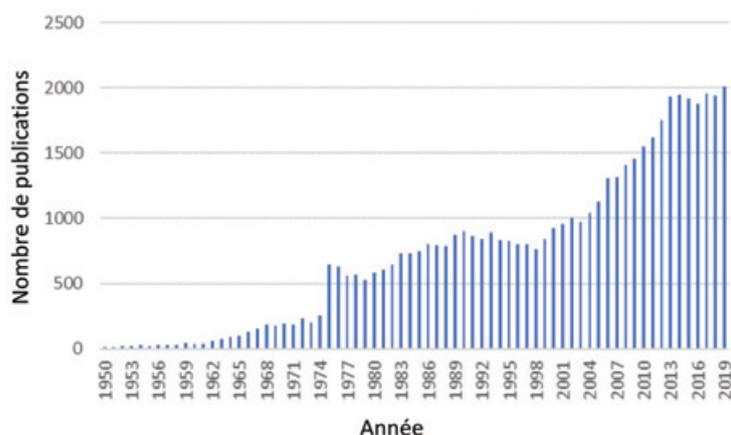


Figure 6 - Nombre de publications scientifiques avec glycérol ou glycérine dans leur titre ou résumé entre 1950 et 2019. Source : PubMed, juin 2020.

émulsifiant employé plus particulièrement pour stabiliser les émulsions eau dans huile. Il est utilisé dans la fabrication de chocolat pour rendre la masse fluide et homogène. Il est soupçonné de modifier la perméabilité de la barrière intestinale et de promouvoir des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Le glycérol sous-produit des biodiesel

Les biodiesel sont en général des esters méthyliques, obtenus à partir d'huiles végétales extraites de graines ou fruits oléagineux par un processus chimique consistant à débarrasser l'huile végétale de son glycérol.

La réaction de transestérification, ou alcoololyse, est une réaction entre un ester et un alcool conduisant à un ester différent. Dans notre cas, il s'agit de la réaction entre le triglycéride contenu dans une huile végétale avec un alcool pour former le glycérol et le mélange de monoesters utilisés comme biocarburant [28].

La fabrication des biodiesel est assurée majoritairement à partir d'huiles de colza et de soja, et en moindre proportion d'huiles de tournesol et de palme. Ils peuvent également être produits à partir d'huiles alimentaires usagées ou de graisses animales [29].

Et demain ?

Selon la base de données PubMed, comme le montre la figure 6, le nombre de publications contenant dans leurs titres et/ou résumés le mot glycérol et/ou glycérine est exponentiel. Depuis les années 1960, le monde scientifique porte un grand intérêt à cette molécule découverte il y a plus de deux siècles. C'est pour diverses raisons que nous retrouvons le glycérol et quelques dérivés de synthèse dans tous les domaines de la cosmétique, de la pharmacie, de l'alimentaire, de la détergence... et aujourd'hui dans la lutte contre les virus.

Cet article est dédié à la mémoire de Jean-François Tranchant et Pierre Perrier.

[1] M.E. Chevreul, *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*, Éd. F.G. Levrault, Paris, 1823.

[2] C. Bedel, La vie de Berthelot, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1953, 138, p. 97-101.

[3] J.R. Barone, W.F. Schmidt, C.F.E. Liebner, Thermally processed keratin films, *Appl. Polymer Sci.*, 2005, 97, p. 1644-1651, <https://doi.org/10.1002/app.21901>.

[4] R. Bittman, Glycerolipids: Chemistry, In *Encyclopedia of Biophysics*, G.C.K. Roberts (ed.), Springer, 2013, https://doi.org/10.1007/978-3-642-16712-6_527.

[5] Y. Higashi, K. Saito, Lipidomic studies of membrane glycerolipids in plant leaves under heat stress, *Prog. Lipid Res.*, 2019, 75, 100990, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.100990>.

[6] I.M. López-Lara, O. Geiger, Bacterial lipid diversity, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids*, 2017, 1862, p. 1287-1299, <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.10.007>.

[7] S.K. Mishra et al., Emerging roles for human glycolipid transfer protein superfamily members in the regulation of autophagy, inflammation, and cell death, *Prog. Lipid Res.*, 2020, 78, 101031, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101031>.

[8] M.C. Martini, Agents hydratants, In *Actifs et additifs en cosmétologie*, 3^e éd., M.C. Martini, M. Seiller (eds), Lavoisier, 2006, p. 434-456.

[9] S. Verdier-Sévrain, F. Bonté, Skin hydration: a review on its molecular mechanisms, *J. Cosmet. Dermatol.*, 2007, 6, p. 75-82, <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>.

[10] A. Kokel, B. Török, Sustainable production of fine chemicals and materials using nontoxic renewable sources, *Toxicol. Sci.*, 2018, 161, p. 214-224, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx214>.

[11] www.lelementarium.fr/product/glycerol

[12] Y. Gu, F. Jérôme, Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry, *Green Chem.*, 2010, 12, p. 1127-1138, <https://doi.org/10.1039/C001628D>.

[13] www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/Glycerides%20TR%202015.pdf

[14] V. Luzzati, F. Husson, The structure of the liquid-crystalline phases of lipid-water systems, *J. Cell Biol.*, 1962, 12, p. 207-219, <https://doi.org/10.1083/jcb.12.2.207>.

[15] V. Luzzati et al., Structure of the cubic phases of lipid-water systems, *Nature*, 1968, 220, p. 485-488.

[16] S. Serieye, Intégration de molécules fonctionnelles dans des auto-assemblages émulsionnés de monoglycérides : évolution structurale et rôle de l'interface, thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2012, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00835072>.

[17] S. Untiedt, I. Gérard, Déodorant et antitranspirants, In *Actifs et additifs en cosmétologie*, 3^e éd., M.C. Martini, M. Seiller (coord.), Lavoisier, Tec & Doc, 2006, p. 539-558.

[18] P.M. Schlievert et al., Glycerol monolaurate contributes to the antimicrobial and anti-inflammatory activity of human milk, *Scientific Reports*, 2019, 9, 14550, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51130-y>.

[19] M.E. Leser et al., Self-assembly of polar food lipids, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2006, 123-126, p. 125-136, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2006.07.003>.

[20] L. Sagalowicz et al., Lipid self-assembled structures for reactivity control in food, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 2016, 374, 20150136, <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0136>.

[21] O. Morin, X. Pagès-Xatart-Parès, Huiles et corps gras végétaux : ressources fonctionnelles et intérêt nutritionnel, *OCL*, 2012, 19, p. 63-75, <https://doi.org/10.1051/ocl.2012.0446>.

[22] C. Cuvelier et al., Acides gras : nomenclature et sources alimentaires, *Ann. Méd. Vét.*, 2004, 148, p. 133-140.

[23] R. Valéro, Triglycérides et risque cardiovasculaire - Triglycerides and cardiovascular risk, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2019, 13, p. 123-128, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30041-0).

[24] A. Le Hir et al., *Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 10^e éd., Elsevier Masson, 2016.

[25] K. Christiansen, V. Norn, A process of preparing oligomeric and/or polymeric polyol compounds and their use in the production of emulsifying agents and surfactants, *Eur. Pat. EP0732318A1*, 1996.

[26] E. Canivenc, Method for producing ester(s) of polyglycerol, *Eur. Pat. EP3115355A1*, 2016.

[27] B.J.D. Le Révérend, M.S. Taylor, I.T. Norton, Design and application of water-in-oil emulsions for use in lipstick formulations, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2011, 33, p. 263-268, <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00624.x>.

[28] S.X. Tan et al., State of the art review on development of ultrasound-assisted catalytic transesterification process for biodiesel production, *Fuel*, 2019, 235, p. 886-907, <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.08.021>.

[29] Biocarburants, www.ecologique-solaire.gouv.fr/biocarburants#e2

Jean-Christophe ARCHAMBAULT et Frédéric BONTÉ*,
Prospective scientifique LVMH Recherche, Saint-Jean de Braye.
Frédéric BONTÉ est membre de l'Académie nationale de pharmacie.

*fredericbonte@research.lvmh-pc.com

La chiralité à la lumière des matériaux moléculaires

Une nouvelle direction pour l'électronique organique

Résumé Omniprésente dans notre monde, la propriété de chiralité à l'échelle moléculaire est un élément majeur dans la découverte et le développement de médicaments du fait de son effet sur l'activité biologique. Plus récemment, cette dissymétrie moléculaire s'est étendue au domaine des matériaux organiques en leur conférant des propriétés inédites, telles qu'une interaction spécifique avec une lumière dite circulairement polarisée. Du fait du potentiel de cette dernière dans différents domaines d'application incluant les technologies d'affichage, la cryptographie, l'imagerie biologique ou encore la spintronique, un intérêt grandissant est porté sur les matériaux chiraux luminescents en tant qu'émetteurs de lumière circulairement polarisée. Cette dernière particularité est présentée dans cet article au travers d'exemples d'architectures moléculaires hélicoïdales développées ces dernières années, laissant entrevoir de nouvelles perspectives en électronique organique chirale.

Mots-clés Chiralité, systèmes moléculaires hélicoïdaux, lumière circulairement polarisée, hélicènes, colorants organiques, couplage excitonique chirale, CP-OLED.

Abstract Chirality in light of molecular materials: a new direction for organic electronics

Ubiquitous in our world, the property of chirality at the molecular level is a crucial element in drug discovery and development, owing to its fundamental role in biological processes. More recently, this molecular dissymmetry has been extended to the research domain of molecular materials, providing them with innovative properties such as a specific interaction with a circularly polarized light. Given the potential of the latter in several research domains including display applications, cryptography, bio-imaging and spintronics, chiral molecular materials have recently attracted considerable attention as innovative CPL emitters. This latter aspect is notably illustrated in this article with selected examples of π -conjugated helical architectures, opening new opportunities in chiral organic electronics.

Keywords Chirality, molecular helical systems, circularly polarized light, helicenes, organic dyes, chiral exciton coupling, CP-OLEDs.

Chiralité, de la propriété fondamentale aux applications optoélectroniques

La chiralité fait référence à une propriété de symétrie s'appliquant à un objet non superposable à son image dans un miroir et qui ne possède pas d'éléments de symétrie de type S_n . L'exemple le plus parlant étant peut-être nos mains, puisque ces dernières sont non superposables et que le reflet d'une main droite dans un miroir est une main gauche [1].

Du fait de son ubiquité (de la structure des galaxies aux constituants de notre ADN), la propriété de chiralité attire l'attention de nombreuses communautés scientifiques aussi bien en chimie qu'en physique ou biologie [2]. D'un point de vue fondamental, ces communautés s'efforcent de comprendre l'origine de l'homochiralité sur Terre et débattent de son possible lien avec l'origine de la vie [3]. En ce sens, de nombreux travaux de recherche s'attachent à comprendre pourquoi et comment l'homochiralité s'est imposée dans la Nature, les « briques » essentielles aux organismes vivants tels que les acides aminés ou encore le désoxyribose étant présentes sous la forme d'un unique énantiomère, noté L pour les acides aminés et D pour les monosaccharides [3]. En parallèle de ce questionnement, la recherche sur la propriété de chiralité a mis en lumière son implication dans de nombreux processus biologiques, chimiques et physiques. Historiquement, l'influence de la configuration absolue de principes actifs sur le traitement de pathologies a révélé l'importance et la nécessité de considérer la chiralité des cibles médicamenteuses lors de leur synthèse chimique [4].

Cet aspect a alors engendré un développement important de la synthèse asymétrique et l'émergence de nouvelles techniques pour la caractérisation des espèces chirales obtenues, incluant la diffraction des rayons X et des spectroscopies chiroptiques comme la dispersion rotatoire optique (DRO) et le dichroïsme circulaire (DC), du fait de l'interaction spécifique des molécules chirales avec une lumière circulairement polarisée (CP). En effet, à l'instar des molécules chirales, la lumière circulairement polarisée peut adopter deux polarisations distinctes : une polarisation circulaire droite ou gauche, définie selon le sens de rotation du champ électrique (noté E) de l'onde considérée, la somme des deux composantes résultant en une polarisation linéaire pour deux ondes électromagnétiques gauche et droite de même amplitude et tournant à la même vitesse (*figure 1*). L'interaction de cette information lumineuse « chirale » avec une substance moléculaire, elle-même chirale, induit deux réponses différentes et opposées en signe pour deux énantiomères considérés, menant à deux phénomènes largement détaillés dans la littérature :

- Le dichroïsme circulaire électronique (ECD, « electronic circular dichroism »), associé à la différence d'absorption d'une lumière circulairement polarisée gauche (« left », L) ou droite (« right », R) pour un énantiomère donné, exprimé en $\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$ [1, 5].

- La luminescence circulairement polarisée (CPL, « circularly polarized luminescence »), exprimant la différence d'intensité entre l'émission spontanée d'une lumière circulairement polarisée gauche (« left », I_L) et celle d'une lumière

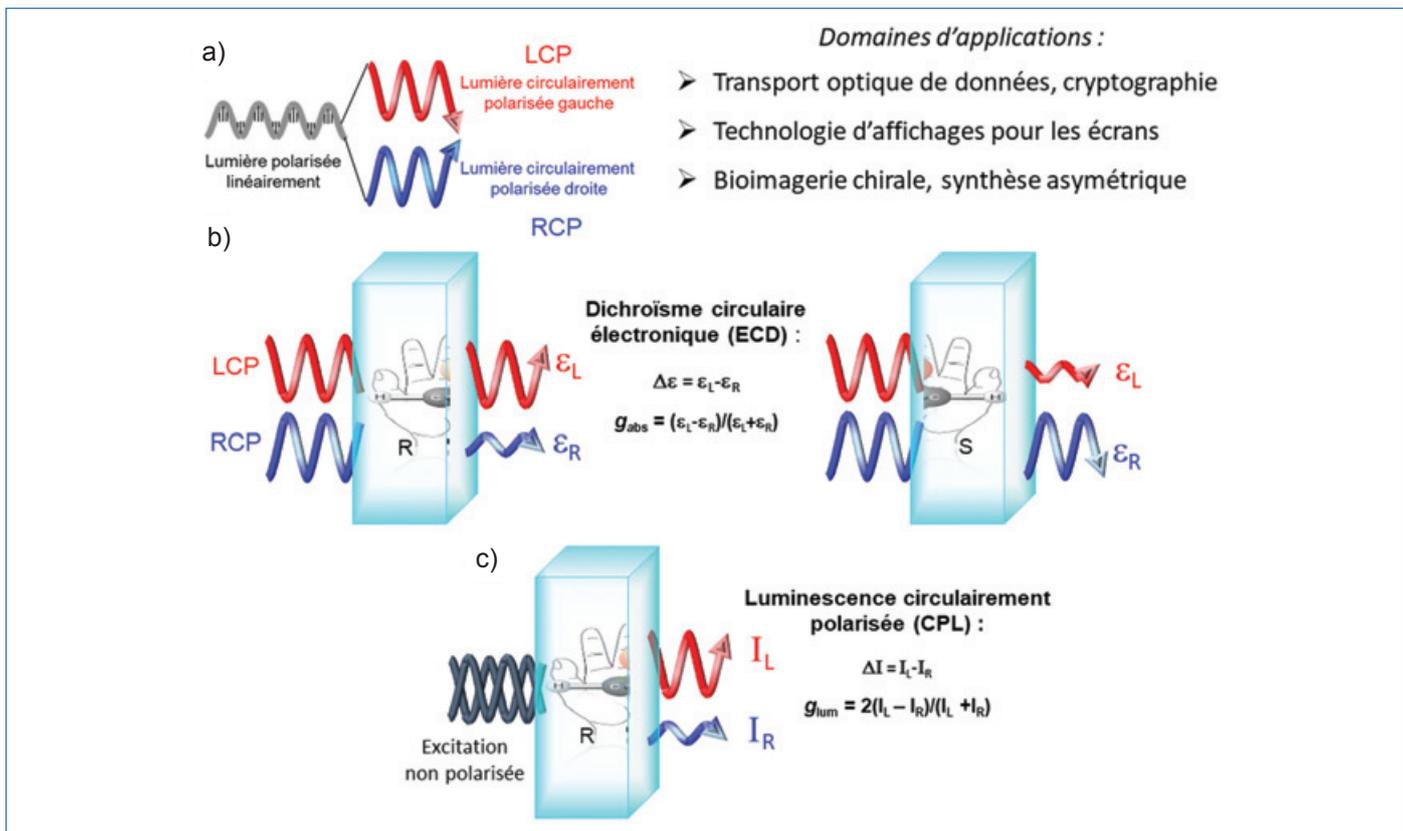


Figure 1 - a) Représentation d'une lumière linéairement polarisée se décomposant en ondes lumineuses circulairement polarisées gauche et droite. b) Illustrations des principes du dichroïsme circulaire électronique (ECD) et c) de l'émission de lumière circulairement polarisée (CPL) avec g_{abs} et g_{lum} , les facteurs de dissymétrie, respectivement en absorption et en émission impliquant les grandeurs ε_R , ε_L et I_R , I_L , respectivement les coefficients d'extinction molaire et intensités d'émission pour une lumière polarisée circulairement droite et gauche (« right » et « left »).

circulairement polarisée droite (« right », I_R) par une substance chirale suite à son excitation photonique non polarisée : $\Delta I = I_L - I_R$ [6-7].

Outre les différences d'absorption et d'émission, les processus d'ECD et de CPL sont également caractérisés par des facteurs de dissymétrie nommés g_{abs} et g_{lum} , respectivement ($g_{abs} = (\varepsilon_L - \varepsilon_R) / (\varepsilon_L + \varepsilon_R)$ et $g_{lum} = 2(I_L - I_R) / (I_L + I_R)$), pouvant prendre des valeurs situées entre -2 et +2 pour une absorption/émission totalement sélective d'une lumière circulairement polarisée gauche (+2) ou droite (-2). Le développement et la compréhension de ces deux phénomènes ont ainsi permis d'explorer l'implication de la chiralité dans d'autres domaines de recherche, notamment celui de l'électronique organique. En effet, la possibilité pour des matériaux moléculaires de moduler spécifiquement la polarisation circulaire de la lumière et également de répondre à une polarisation circulaire donnée leur attribue un potentiel considérable dans divers domaines d'applications et suggère de nouvelles perspectives en optoélectronique [8-9]. De plus, ce type de lumière peut aussi apporter des contrastes et des informations additionnelles en bioimagerie du fait de la chiralité présente dans le corps humain, induisant des absorptions, réflexions ou émissions spécifiques selon la polarisation circulaire utilisée et les zones biologiques ciblées [10].

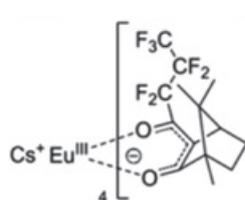
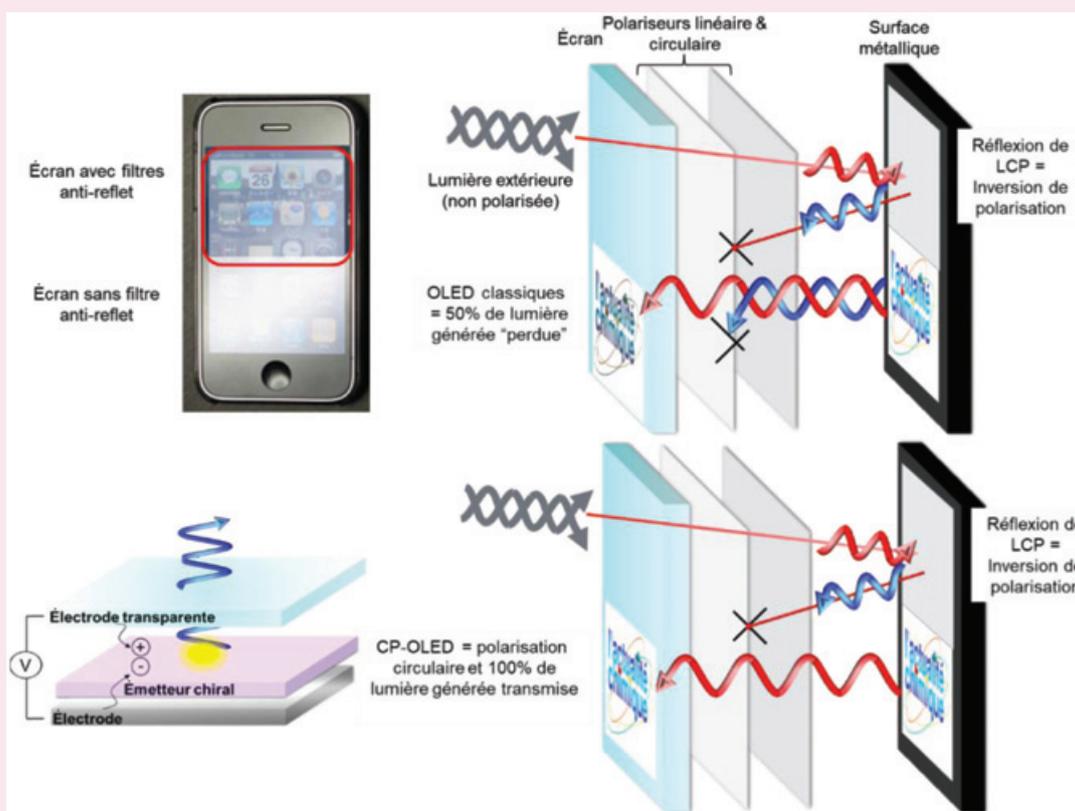
Enfin, générée au sein de diodes organiques électroluminescentes (OLED), la lumière circulairement polarisée représente également une opportunité crédible pour augmenter significativement les performances des dispositifs d'affichage (voir encadré 1) [11]. Toutes ces potentialités restent encore sous-explorées et l'enjeu de la communauté scientifique s'intéressant à cette thématique est de développer de nouveaux luminophores chiraux affichant les facteurs de dissymétrie les

plus élevés possibles pour tirer parti du potentiel de la lumière circulairement polarisée (notamment en émission pour la mise au point de sources simples et modulables en longueurs d'ondes d'émission). Historiquement, les complexes chiraux de lanthanides ont été les émetteurs CPL les plus étudiés en raison de leur efficacité remarquable de polarisation d'émission, avec des valeurs de g_{lum} pouvant atteindre 1,5 (75 % de lumière circulairement polarisée droite ou gauche, figure 2), du fait de leurs propriétés électroniques particulières (transitions magnétiques autorisées) [12-13].

Cependant, leurs faibles stabilité et efficacité de luminescence (rendement quantique $\phi \sim 0,10$) demeurent encore des facteurs limitants quant à leur utilisation pour explorer les applications mentionnées. Avec le développement de l'électronique organique, l'intérêt de la communauté s'est tourné vers la synthèse d'émetteurs CPL purement organiques. Généralement moins performants que les complexes de lanthanides en termes de polarisation circulaire de luminescence ($g_{lum} \sim 10^{-2} - 10^{-3}$, figure 2), les luminophores organiques affichent cependant un processus d'émission très efficace, caractérisé par des rendements quantiques d'émission pouvant atteindre 100 %. De plus, la modulation aisée de leurs propriétés photophysiques (longueurs d'ondes d'absorption/émission), leur stabilité et leur facilité de mise en forme en font des matériaux de choix pour explorer le potentiel de la lumière circulairement polarisée au sein de dispositifs optoélectroniques, en particulier pour les OLED émettrices de lumière circulairement polarisée (CP-OLED, voir encadré 1). Le design et la synthèse d'émetteurs chiraux organiques connaissent actuellement un réel engouement et les chercheurs rivalisent d'ingéniosité pour mieux comprendre le phénomène de CPL au sein de ces matériaux

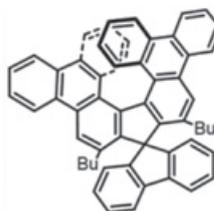
CP-OLED et dispositifs d'affichage

L'élaboration de diodes électroluminescentes organiques à lumière circulairement polarisée (CP-OLED) semble être une stratégie innovante et pertinente pour diminuer la consommation énergétique des dispositifs d'affichage et accroître leur contraste en comparaison des systèmes non polarisés. En effet, la grande majorité des écrans des smartphones et autres systèmes électroniques portables contiennent des filtres spécifiques d'une polarisation pour limiter la réflexion de lumière externe à leur surface (voir figure). Leur fonctionnement peut se résumer de la manière suivante : ils polarisent circulairement en un sens donné l'onde lumineuse incidente (par exemple LCP gauche sur la figure), qui va ensuite être réfléchi à la surface métallique de l'écran, entraînant une inversion de polarisation (LCP gauche → LCP droite). Ce dernier changement se traduit par une incapacité de l'onde lumineuse à retraverser les filtres de polarité « inverse », diminuant donc l'intensité de la lumière réfléchi. Si ces polariseurs s'avèrent efficaces pour apporter un confort visuel aux utilisateurs, ils filtrent également la moitié de lumière émise par l'écran lui-même, impactant ainsi ses performances en termes de contraste et de consommation énergétique. Une approche prometteuse pour remédier à cette perte réside dans l'intégration de CP-OLED au sein de ces écrans, générant une électroluminescence circulairement polarisée capable de traverser les filtres antireflets polarisés sans perte d'intensité, avec un gain réel en termes d'autonomie des dispositifs portables. Une des voies les plus prometteuses pour obtenir de telles CP-OLED implique l'utilisation de molécules chirales luminescentes capables d'émettre une lumière circulairement polarisée préférentiellement droite ou gauche, selon l'énantiomère considéré, lorsqu'elles sont soumises à une excitation lumineuse (non polarisée) ou électrique.



$\text{CsEu}(-)\text{-hfbc}_4$, (hfbc = 3-heptafluorobutyl camphorate)
 $g_{\text{lum}} \sim 1,4$, $\phi \sim 0,03$

S. Kaizaki, G. Muller *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13814.



Émetteur CPL organique fondée sur un carbo[7]héliçène
 $g_{\text{lum}} \sim 0,03$, $\phi \sim 0,3$

K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 4080.

Figure 2 - Structures chimiques d'un complexe chiral d'euprium $[\text{Eu}(\text{hfbc})_4]$ dérivé du 3-heptafluoropropylhydroxyméthylène(-)-camphorate et d'un émetteur organique de type carbo[7]héliçène avec leurs g_{lum} et rendement quantique de luminescence, comme exemples d'émetteurs CPL moléculaires.

moléculaires et améliorer le degré de polarisation de leur émission [11, 14].

La luminescence circulairement polarisée et les systèmes hélicoïdaux π -étendus

Depuis quelques années, une partie de nos travaux contribue au développement de cette thématique de recherche en s'appuyant sur une plateforme chirale particulière, appelée

carbo[6]héliçène, constituée de six cycles aromatiques fusionnés en position *ortho* menant à l'obtention d'une molécule de forme hélicoïdale, composée de deux énantiomères notés *P* et *M* (figure 3) [15]. Au sein de notre laboratoire, ce type de molécule est synthétisé sous forme racémique en quatre étapes à l'échelle du gramme, avec un rendement global d'environ 30 % [16]. Les énantiomères sont ensuite séparés par chromatographie liquide à haute pression (HPLC) sur phase stationnaire chirale au sein de la plateforme de

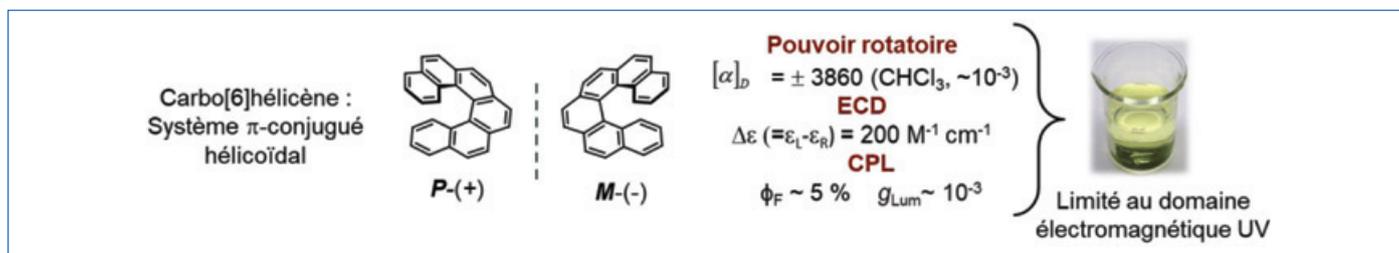


Figure 3 - Structures chimiques du carbo[6]héliène avec ses deux énantiomères *P* et *M* et leurs propriétés chiroptiques caractéristiques.

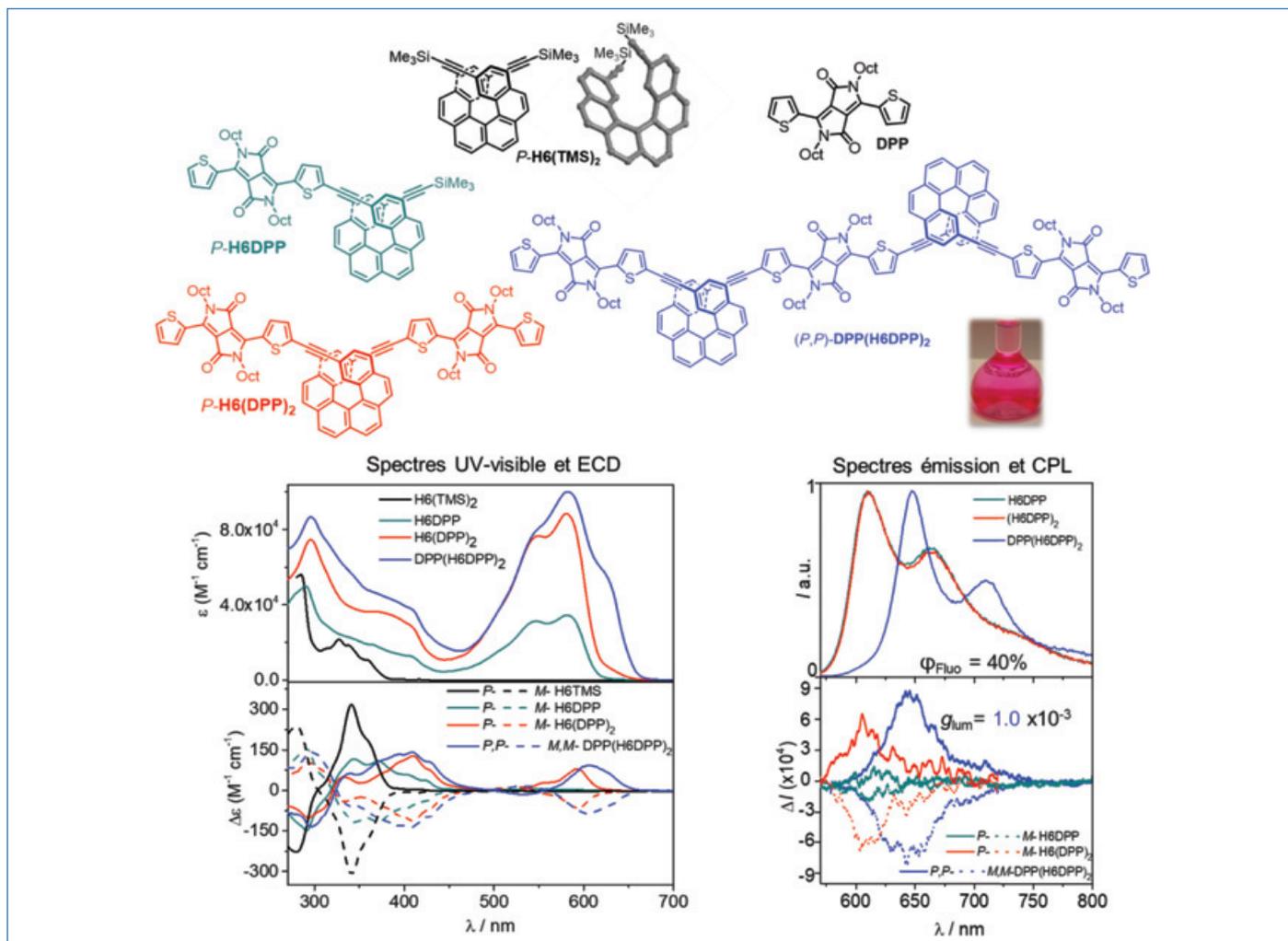


Figure 4 - Structures chimiques des colorants chiraux héliène-dicétopyrrolypyrrole. Spectres d'absorption UV-visible, d'ECD, de fluorescence et de CPL des composés *P*- et *M*-**H6(TMS)₂** (noir), *P*- et *M*-**H6DPP** (vert), *P*- et *M*-**H6(DPP)₂** (rouge) et *P,P*- et *M,M*-**DPP(H6DPP)₂** (bleu) mesurés dans le dichlorométhane à 298 K (TMS : triméthylsilyl ; Oct : *n*-octyl).

chromatographie chirale et de stéréochimie dynamique à l'Université d'Aix-Marseille.

La topologie spécifique du système π -conjugué hélicoïdal leur confère notamment d'intenses propriétés chirales optiques à l'échelle moléculaire (chiroptiques, interaction électronique avec une lumière polarisée, voir *figure 1*). Cependant, ces dernières restent limitées au domaine spectral de l'ultraviolet, avec une faible efficacité de luminescence ($\phi \sim 5\%$). Pour pallier à cette limitation et obtenir des systèmes chiraux innovants et luminescents à différentes longueurs d'ondes du visible, nous explorons plusieurs stratégies incluant l'incorporation d'ions métalliques au sein ou en périphérie de l'hélice [16], ou encore la combinaison des réponses chiroptiques intenses des héliènes avec les propriétés photophysiques et électroniques de colorants achiraux au sein de nouvelles architectures moléculaires hélicoïdales étendues. C'est sur cette dernière approche que portent les exemples discutés ci-après.

Une CPL aux reflets « rouge Ferrari »

Nous avons tout d'abord porté notre attention sur le colorant dicétopyrrolypyrrole (DPP), connu pour sa coloration rouge intense et son utilisation comme pigment par Ferrari (pigment rouge 254, développé par Ciba Specialty Chemicals Inc.). Bien que largement investigué en optoélectronique et en bioluminescence pour ses propriétés de conduction des charges et de fluorescence efficace [17-19], ce type de composé restait inexploré en tant qu'émetteur de CPL. Dans ce contexte, nous avons préparé des édifices moléculaires énantiopurs de type diade (*P*- et *M*-**H6DPP**), triade (*P*- et *M*-**H6(DPP)₂**) et oligomère (*P,P*- et *M,M*-**DPP(H6DPP)₂**), et examiné leurs propriétés photophysiques (*figure 4*) afin d'évaluer l'impact de la fonctionnalisation et d'approfondir la compréhension des règles d'ingénierie moléculaire régissant le phénomène de CPL au niveau des molécules organiques [20].

Outre les signatures typiques du colorant DPP, caractérisées par des processus d'absorption et de fluorescence intenses dans le domaine du visible et du rouge lointain ($\epsilon \sim 8 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ et $\phi \sim 40 \%$ pour **H6(DPP)₂**), ainsi que les bandes actives en ECD entre 270 et 380 nm classiquement observées pour l'unité hélicène, les caractéristiques photophysiques et chiroptiques des architectures hélicène-DPP ont révélé une synergie évidente entre ces deux constituants. En effet, les transitions optiques centrées sur les fragments DPP achiraux (500-650 nm) présentent également une sensibilité à la lumière circulairement polarisée avec une réponse en ECD relativement intense, résultant d'une interaction électronique significative avec le système π -conjugué hélicoïdal à l'état fondamental. Cette dernière est également retrouvée à l'état excité puisque les trois dérivés émettent une CPL entre 600 et 800 nm avec un rendement quantique de fluorescence significatif ($\phi \sim 40 \%$) et un facteur g_{lum} d'environ 10^{-3} , confirmant le potentiel intéressant de notre approche pour moduler l'efficacité et la longueur d'onde d'émission du processus de CPL. Bien que le degré de polarisation soit modeste et classiquement observé pour des dérivés moléculaires chiraux organiques (généralement, $10^{-4} < g_{\text{lum}} < 10^{-2}$) [14, 21], le domaine du rouge lointain pour la CPL de fluorophores organiques est encore peu exemplifié. En outre, une différence notable entre les hélicènes mono- et bifonctionnalisés par l'unité DPP a également pu être mise en avant, avec des propriétés chiroptiques exaltées (ECD et CPL) pour ces derniers dans le cas de la triade **H6(DPP)₂** et de l'oligomère **DPP(H6DPP)₂** (figure 5). Cet effet inattendu a pu être rationalisé sur la base du processus de couplage excitonique chiral (voir encadré 2), qui opère ici entre les transitions majoritairement situées au niveau des deux unités DPP disposées au sein de l'environnement chiral hélicoïdal (voir les niveaux HOMO et LUMO en figure 5). Ce processus particulier, largement utilisé pour déterminer la configuration absolue de produits chiraux, induit ici une augmentation significative des propriétés chiroptiques et donne lieu à un signal ECD spécifique de type positif/négatif (couplet postif) pour un énantiomère *P*, et vice versa pour l'autre [5]. Cette approche apparaît attrayante pour obtenir des propriétés chiroptiques intenses; par ailleurs, cette première étude apporte des enseignements fondamentaux pour moduler les propriétés chiroptiques des hélicènes.

L'union fait la... forte CPL

Au vu de ces résultats et dans l'objectif d'augmenter le degré de polarisation de luminescence, il nous est apparu intéressant d'impliquer le système π -conjugué chiral dans le phénomène du couplage excitonique, en étendant les orbitales frontières HOMO/LUMO au fragment hélicénique. Pour ce faire, nous nous sommes tournés vers la synthèse de colorants chiraux de type « push-pull », présentant des transitions de transfert de charges entre l'élément chiral donneur d'électrons et les chromophores attracteurs d'électrons. En ce sens, de nouveaux édifices hélicoïdaux ont été synthétisés où les chromophores dicétopyrrolopyrroles ont été substitués par des unités naphthalimide (figure 6, collaboration avec C. Cabanetos et P. Blanchard du laboratoire Moltech Anjou, UMR CNR 6200, Angers).

Ces nouvelles architectures moléculaires nous ont permis d'approfondir et d'exemplifier le phénomène du couplage excitonique afin d'améliorer les propriétés chiroptiques (ECD et CPL) par rapport au cas des hélicènes-DPP précédents. Par exemple, la transition à 425 nm, résultant d'un transfert de charge entre la partie hélicénique et les unités naphthalimide, montre un facteur de dissymétrie g_{abs} d'environ 8×10^{-3} pour **H6(NPh)₂** et 4×10^{-3} pour **H6NPh** ($g_{\text{abs}} = 7 \times 10^{-4}$ pour **H6(DPP)₂**), démontrant l'importance d'inclure le système hélicoïdal dans les transitions optiques pour améliorer les propriétés chiroptiques (figure 6). Cet effet a également été observé en émission, avec des facteurs de dissymétrie g_{lum} approchant 10^{-2} , parmi les plus élevés pour des systèmes moléculaires organiques en solution (g_{lum} maximal reporté = 5×10^{-2} [22], 3×10^{-2} pour un dérivé de type hélicène de la figure 2 [23]).

De façon intéressante, il nous a été possible d'étudier les transitions électroniques à caractère de transfert de charge impliquées dans les processus d'absorption et d'émission de lumière circulairement polarisée et d'examiner tout particulièrement l'impact du milieu environnant (le solvant). En effet, la polarité du solvant peut influencer plus ou moins fortement l'intensité et la longueur d'onde d'émission des émetteurs en solution, résultant sur la propriété de solvatochromisme. Ce phénomène est particulièrement important dans le cas d'applications où le composé luminescent fortement polaire est environné par d'autres molécules (imagerie biologique, dopant luminescent au sein d'une matrice d'OLED, réponse

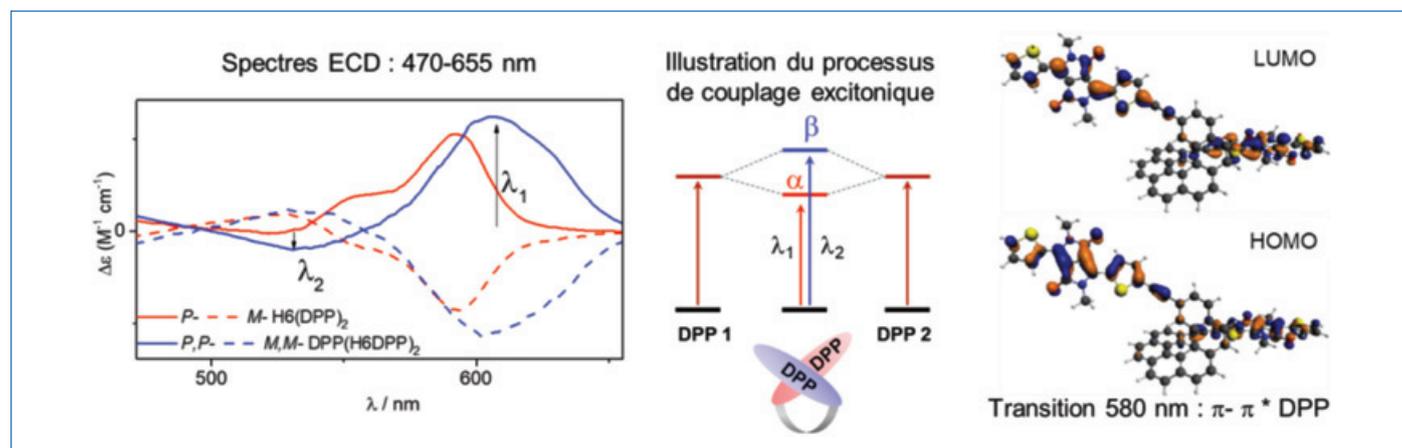


Figure 5 - Expansion de la réponse ECD des colorants hélicène-dicétopyrrolopyrrole avec une illustration du principe du couplage excitonique et représentation des orbitales moléculaires frontières pour la molécule **H6(DPP)₂**. Les chromophores DPP interagissent entre eux à l'état excité et forment deux nouveaux niveaux d'énergie, α et β , liés à un unique état fondamental. Il en résulte deux nouvelles transitions électroniques de ce dernier vers les états excités α et β ($0 \rightarrow \alpha$, λ_1 et $0 \rightarrow \beta$, λ_2), avec des réponses chiroptiques opposées en signes et caractéristiques de la configuration absolue de l'entité moléculaire considérée (voir encadré 2).

Couplage excitonique chiral [5]

Lorsqu'un composé chiral contient deux chromophores identiques présentant des transitions $\pi\text{-}\pi^*$ très intenses (correspondant à un moment dipolaire électrique de transition élevé), l'interaction entre ces deux moments dipolaires électriques permet de générer des excitons, selon un schéma caractéristique dans le spectre d'ECD, caractérisé par deux effets Cotton intenses, de signes opposés et d'amplitudes similaires (voir figure). Ce phénomène est appelé couplage excitonique chiral et constitue une méthode non empirique pour la détermination de la configuration absolue de divers composés chiraux d'origine naturelle ou synthétique.

Dans l'exemple classique du diol-1,2 chiral de la figure comportant deux chromophores identiques (*p*-diméthylaminobenzoates, nommés groupes *i* et *j* et possédant des transitions $\pi\text{-}\pi^*$ intenses entre l'état fondamental 0 et l'état excité *a*), le couplage entre ces deux groupes benzoate provoque un éclatement des deux états excités dégénérés en deux niveaux α et β séparés par une énergie ($2V_{ij}$) appelée éclatement de Davydov [5]. Les règles de la chiralité de l'exciton permettent d'identifier la configuration de chaque énantiomère (et donc du diol chiral) selon la réponse en ECD et la nature des bandes présentes. En effet, la présence d'un couplet positif (bande négative aux plus basses longueurs d'ondes et bande positive aux plus grandes longueurs d'ondes) signifie la présence d'une configuration *P* (ou sur la figure) et permet de remonter à la configuration (*S,S*) du diol-1,2 ; la situation est opposée pour l'autre énantiomère. En résumé, la signature du couplage excitonique dans le spectre ECD retranscrit la chiralité au niveau des chromophores couplés et donc du diol chiral étudié.

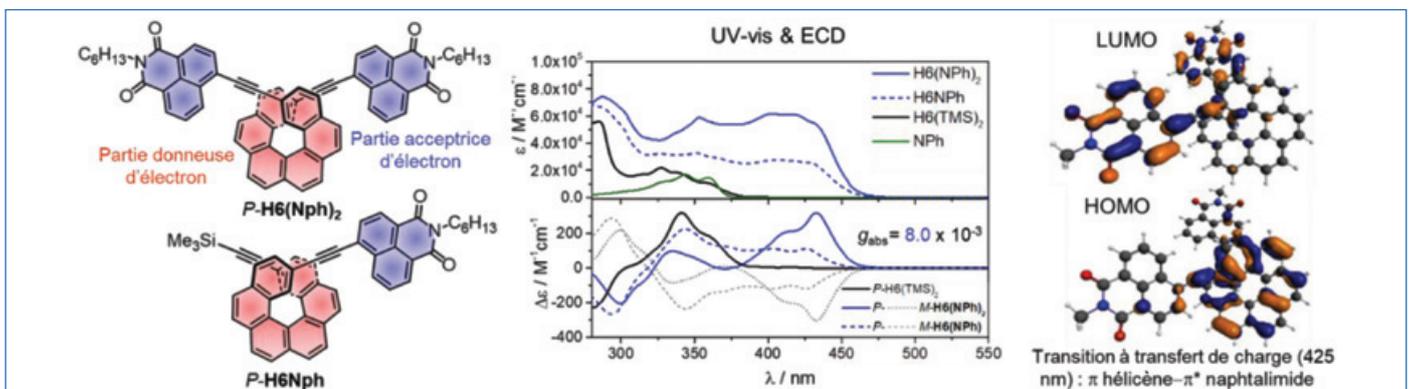
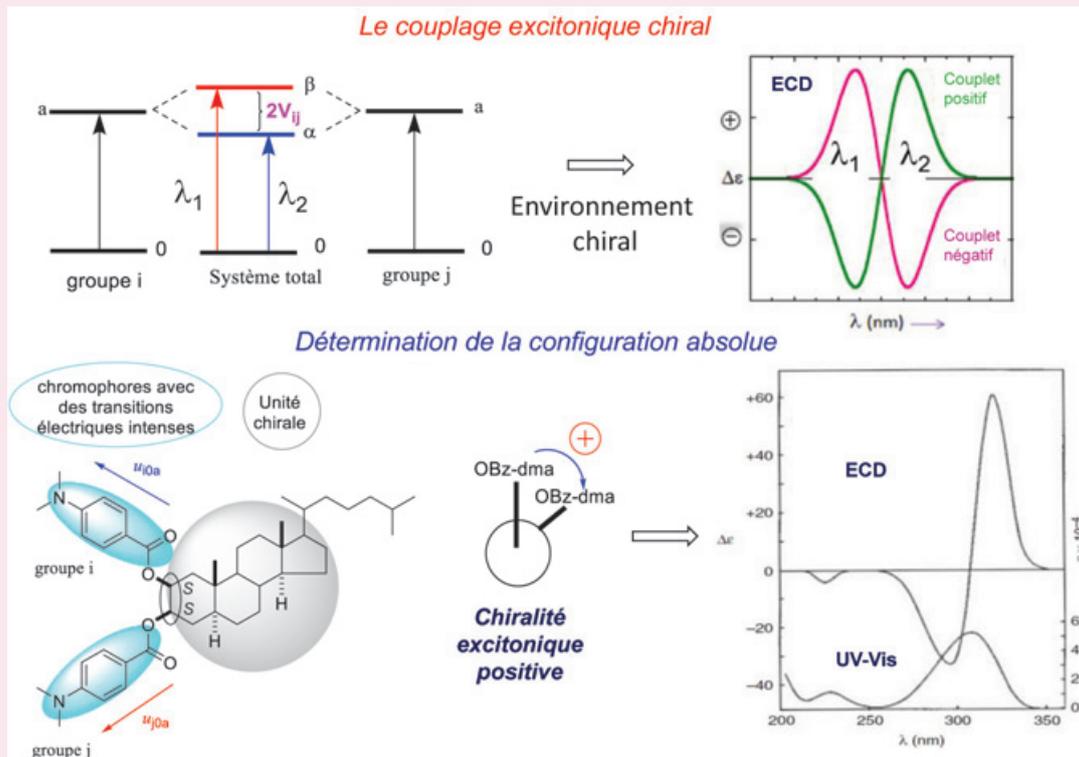


Figure 6 - Structures chimiques des colorants hélicène-naphtalimide **H6(NPh)** et **H6(NPh)₂** avec leurs spectres d'absorption UV-visible et d'ECD, le facteur de dissymétrie g_{abs} mesuré à 425 nm pour **H6(NPh)₂** et la représentation des orbitales moléculaires impliquées dans la transition de transfert de charge pour ce dernier.

en optique non linéaire). Le solvatochromisme a fait l'objet de nombreuses études dans le cas de luminophores achiraux mais reste quasiment inexploré pour leurs homologues chiraux, limitant l'intérêt de la spectroscopie de CPL dans l'apport d'informations sur la chiralité des états excités, en

comparaison de l'ECD classiquement utilisé pour étudier la conformation des protéines par exemple.

Pour examiner cet aspect, nous avons enregistré les spectres ECD et CPL dans une série de solvants organiques présentant des différences de polarité notable (le cyclohexane, le

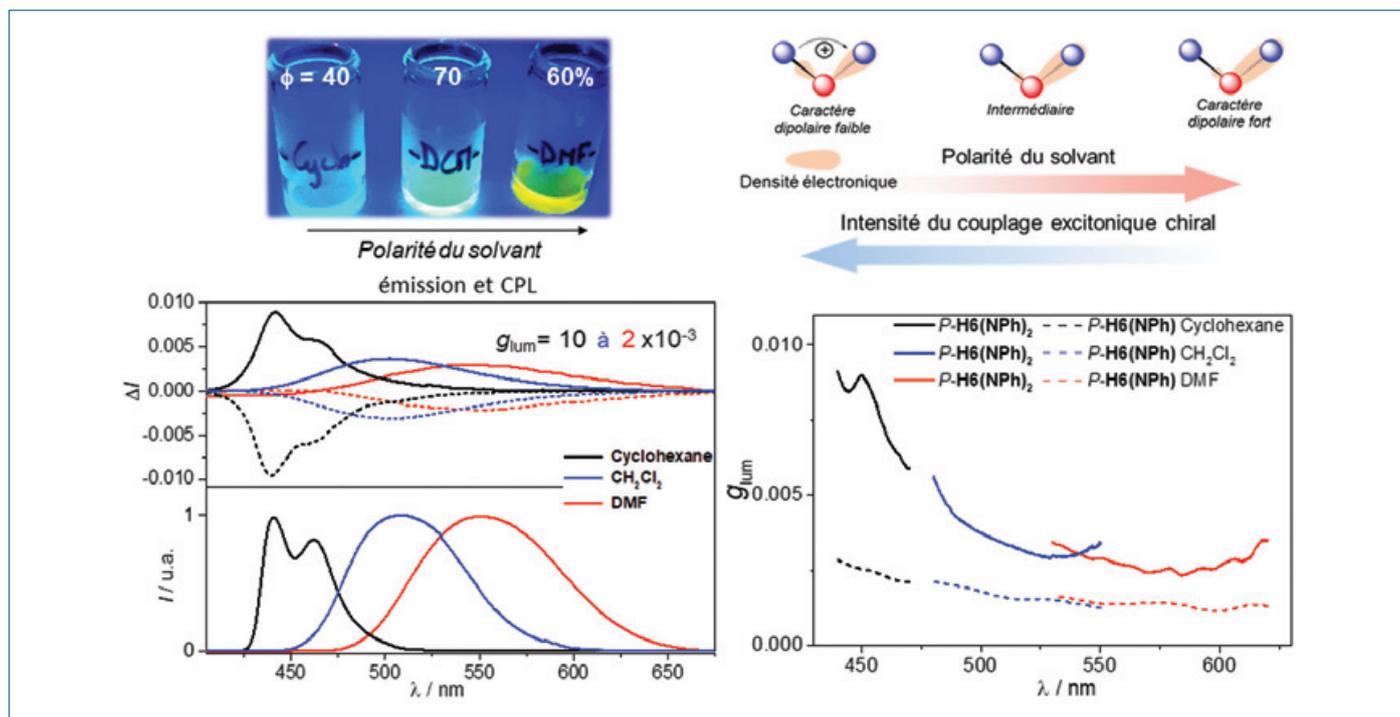


Figure 7 - Image de l'émission de $H6(NPh)_2$ dans des solvants de polarités différentes (cyclohexane, dichlorométhane (CH_2Cl_2) et diméthylformamide (DMF)) avec les rendements quantiques de fluorescence, les spectres d'émission et CPL associés. Illustration de l'impact de la polarité du solvant sur le phénomène de couplage excitonique et l'intensité de polarisation de luminescence (g_{lum}) avec une réorganisation importante et dissymétrique de la densité électronique du colorant pour des solvants polaires, conduisant à une diminution importante du couplage excitonique chiral et de l'intensité de CPL.

dichlorométhane et le diméthylformamide présentant des polarités croissantes, voir *figure 7*). Si ce dernier paramètre a montré une influence limitée sur les réponses ECD, indiquant un faible moment dipolaire du colorant à l'état fondamental, des différences significatives en longueurs d'ondes de fluorescence ont pu être enregistrées, traduisant un dipôle important de l'hélicène bisnaphthalimide à l'état excité. De façon surprenante, le degré de polarisation de CPL est également apparu fortement modifié en fonction du solvatochromisme (*figure 7*), avec une diminution importante du g_{lum} et concomitante à l'augmentation de polarité du solvant utilisé. Suivant les principes fondamentaux du solvatochromisme, nous avons démontré expérimentalement et théoriquement que la réorganisation de la densité électronique du colorant chiral à l'état excité était proportionnelle à l'augmentation du moment dipolaire des molécules de solvant. Dans les cas de solvants peu polaires comme le cyclohexane, le nuage électronique du colorant est peu affecté et reste localisé sur les deux unités naphthalimide, induisant un couplage excitonique optimal et un degré de CPL g_{lum} élevé de 10^{-2} à 430 nm, miroir du facteur de dissymétrie observé à l'état fondamental $g_{abs} \sim 8,0 \times 10^{-3}$ mesuré à 420 nm.

Au contraire, dans le cas d'un solvant polaire, l'émetteur chiral à l'état excité interagit fortement avec ce dernier, induisant une répartition asymétrique de la densité électronique sur l'une des deux unités naphthalimide avant le processus d'émission. Ceci a pour conséquence de diminuer la contribution du couplage excitonique sur l'intensité de la réponse CPL, comme illustré avec le DMF où une luminescence large et non structurée est observée avec un degré de polarisation d'environ $2,5 \times 10^{-3}$ (*figure 7*). Expérimentalement, ce phénomène a été notamment corroboré par la mesure CPL de l'hélicène monofonctionnalisé par une unité naphthalimide ($H6NPh$, *figure 7*), présentant une propriété de solvatochromisme similaire en émission non polarisée mais une intensité

constante de CPL, égale à $2,0 \times 10^{-3}$ quelle que soit la polarité du solvant, du fait de l'absence de couplage excitonique chiral.

Ces résultats novateurs contribuent à démontrer le potentiel de la spectroscopie CPL pour étudier et caractériser les propriétés électroniques des émetteurs chiraux π -conjugués ; ils permettent d'obtenir une compréhension plus fine des paramètres électroniques intra- et intermoléculaires régissant l'intensité de la réponse CPL dans les molécules organiques et apportent des informations pertinentes pour le design de luminophores chiraux plus efficaces.

De la propriété fondamentale aux dispositifs optoélectroniques chiraux

Dans cet article, nous avons décrit la synthèse et les caractérisations photophysiques et chiroptiques de luminophores chiraux hélicoïdaux pour l'étude et la rationalisation du phénomène de CPL. Fort d'une ingénierie moléculaire pertinente incluant un motif chiral hélicène et des colorants organiques achiraux, il a été possible d'examiner plusieurs paramètres fondamentaux tels que le couplage excitonique et le solvatochromisme, conduisant à l'obtention d'émetteurs chiraux efficaces à la fois en rendement quantique de fluorescence et en degré de polarisation circulaire (40 % et $g_{lum} \sim 10^{-2}$ pour les $H6(NPh)_2$). Bien que ce dernier reste encore modeste par rapport aux complexes de lanthanides chiraux ($g_{lum} \sim 10^{-1}$) ou pour des applications pratiques, ces études expérimentales et théoriques apportent des connaissances indispensables pour atteindre des valeurs de g_{lum} en CPL supérieures à 0,1, par exemple au sein d'édifices supramoléculaires chiraux affichant souvent des propriétés chiroptiques supérieures.

Par ailleurs, les dérivés présentés dans cet article sont actuellement étudiés comme émetteurs au sein d'OLED, dans

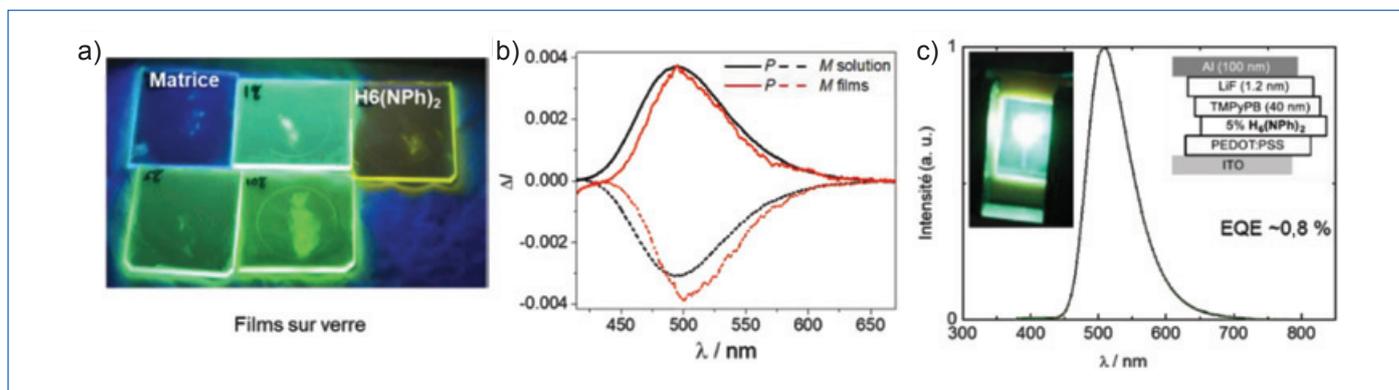


Figure 8 - a) Fluorescence de films d'hélicène-naphtalimide $H6(NPh)_2$ déposés sur plaque de verre avec différents taux de dopage de l'émetteur dans une matrice organique. b) Réponse CPL associée pour le film renfermant 5 % de $H6(NPh)_2$ (rouge pour les deux énantiomères à l'état solide avec les mesures en solution comme référence en noir). c) Photographie de l'OLED utilisant l'émetteur $H6(NPh)_2$ au sein d'une architecture simple avec son spectre d'électroluminescence.

l'objectif de mieux appréhender le devenir des propriétés CPL mesurées en solution dans des dispositifs modèles pour la génération de sources de lumière circulairement polarisée. Les premiers résultats en ce sens ont montré que la CPL des hélicène-naphtalimides mesurée en solution était conservée à l'état de films, tout comme leur intensité d'émission (rendement quantique de fluorescence > 20 %), confirmant leur potentiel pour explorer la conception de CP-OLED (figure 8). Finalement, les premiers dispositifs obtenus ont mis en avant des rendements externes particulièrement prometteurs pour des architectures d'OLED relativement simples, avec une électroluminescence similaire à l'émission de la molécule en solution. Ces premiers résultats sont actuellement en cours d'optimisation et ouvrent la voie vers la caractérisation prochaine d'électroluminescence circulairement polarisée. Ce travail collectif et multidisciplinaire permet d'envisager dans un futur proche les premières CP-OLED fondées sur les motifs hélicoïdaux étendus développés actuellement dans notre laboratoire, grâce notamment au soutien de l'Agence nationale de la recherche (projet de recherche collaboratif iChiralight).

La chiralité et les matériaux moléculaires chiraux, plus qu'une histoire d'OLED

Bien que mentionnées brièvement dans cet article, d'autres applications liées au domaine des matériaux organiques moléculaires chiraux et/ou à la détection de lumière circulairement polarisée sont également explorées, parmi lesquelles :

- la détection sélective d'une lumière circulairement polarisée droite ou gauche et son utilisation en photocatalyse asymétrique ou en détection d'analytes chiraux [24-26] ;
- la modulation du signal de polarisation de la lumière, en absorption ou en émission, à l'aide de stimulus tels que la lumière, le pH ou un processus d'oxydoréduction pour conduire à des commutateurs chiroptiques moléculaires, intéressants pour le stockage de données [27] ;
- l'implication de la propriété de chiralité sur la conduction électronique à l'échelle moléculaire et microscopique, liée à l'arrangement supramoléculaire différent selon qu'un composé chiral est utilisé sous sa forme énantiopure ou racémique [28-29] ;
- la propriété spécifique des molécules chirales à induire une sélectivité de spin lors de la conduction d'un courant électronique, nommé CISS (« chirality induced spin selectivity ») [30].

Ces derniers points font actuellement l'objet d'intenses recherches aux niveaux national et international, aussi bien de la part de chimistes que de physiciens ou biologistes, apportant un nouveau regard sur la propriété de chiralité et son impact sur des processus fondamentaux jusqu'alors peu explorés.

Les auteurs remercient les collaborateurs ayant participé aux travaux et discussions décrits dans cet article : Nicolas Vanthuyne (Université Aix-Marseille) pour le dédoublement des énantiomères par HPLC chirale, Monika Srebro-Hooper (Université de Jagellonian, Pologne) et Jochen Autschbach (Université de Buffalo, États-Unis) pour les calculs théoriques, et le groupe de Lorenzo Di Bari (Université de Pise, Italie) pour les études de luminescence circulairement polarisée, ainsi que les organismes financeurs des projets présentés : Rennes Métropole (Demande d'Allocation d'Installation Scientifique, 2017), l'Université de Rennes 1 (Projet « Défis émergents », 2018), l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour le projet de recherche collaborative iChiralight-ANR-19-CE07-0040, le CNRS et la division Chimie organique de la Société Chimique de France.

- [1] A. Collet, J. Crassous, J.-P. Dutasta, L. Guy, *Molécules chirales : Stéréochimie et Propriétés*, EDP Sciences, 2006.
- [2] V.-R. Pasteur, *Recherches sur la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels, Oeuvres de Pasteur*, Masson, vol. 1, 1922.
- [3] A.D. Garcia *et al.*, L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?, *L'Act. Chim.*, 2019, 446, p. 34-40.
- [4] H.B. Kagan, M. Tabart, Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique, *L'Act. Chim.*, 2015, 393-394, p. 31-38.
- [5] N. Berova, L.D. Bari, G. Pescitelli, Application of electronic circular dichroism in configurational and conformational analysis of organic compounds, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, 36, p. 914-931.
- [6] J.P. Riehl, F.S. Richardson, Circularly polarized luminescence spectroscopy, *Chem. Rev.*, 1986, 86, p. 1-16.
- [7] N. Chen, B. Yan, Recent theoretical and experimental progress in circularly polarized luminescence of small organic molecules, *Molécules*, 2018, 23, 3376.
- [8] J. Han *et al.*, Recent progress on circularly polarized luminescent materials for organic optoelectronic devices, *Adv. Opt. Mater.*, 2018, 6, 1800538.
- [9] J.R. Brandt, F. Salerno, M.J. Fuchter, The added value of small-molecule chirality in technological applications, *Nat. Rev. Chem.*, 2017, 1, 0045.
- [10] B. Kunnen *et al.*, Application of circularly polarized light for non-invasive diagnosis of cancerous tissues and turbid tissue-like scattering media, *J. Biophotonics*, 2015, 8, p. 317-323.
- [11] D.W. Zhang, M. Li, C.F. Chen, Recent advances in circularly polarized electroluminescence based on organic light-emitting diodes, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49, p. 1331-1343.
- [12] G. Muller, Luminescent chiral lanthanide(III) complexes as potential molecular probes, *Dalton Trans.*, 2009, p. 9692-9707.
- [13] F. Zinna, L. Di Bari, Lanthanide circularly polarized luminescence: bases and applications, *Chirality*, 2015, 27, p. 1-13.

[14] H. Tanaka, Y. Inoue, T. Mori, Circularly polarized luminescence and circular dichroisms in small organic molecules: correlation between excitation and emission dissymmetry factors, *ChemPhotoChem*, **2018**, 2, p. 386-402.

[15] C.-F. Chen, Y. Shen, *Helicenes Chemistry: From Synthesis to Applications*, Springer, **2017**.

[16] J. Crassous, Les hélicènes et les ions métalliques : une combinaison gagnante, *L'Act. Chim.*, **2020**, 449, p. 23-30.

[17] M. Grzybowski, D.T. Gryko, Diketopyrrolopyrroles: synthesis, reactivity, and optical properties, *Adv. Opt. Mater.*, **2015**, 3, p. 280-320.

[18] M. Kaur, D.H. Choi, Diketopyrrolopyrrole: brilliant red pigment dye-based fluorescent probes and their applications, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, p. 58-77.

[19] X. Yan *et al.*, Pyrazine-flanked diketopyrrolopyrrole (DPP): a new polymer building block for high-performance n-type organic thermoelectrics, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 20215-20221.

[20] K. Dhbaibi, L. Favereau, M. Srebro-Hooper, M. Jean, N. Vanthuynne, F. Zinna, B. Jamoussi, L. Di Bari, J. Autschbach, J. Crassous, Exciton coupling in diketopyrrolopyrrole-helicene derivatives leads to red and near-infrared circularly polarized luminescence, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, p. 735-742.

[21] W.-L. Zhao, M. Li, H.-Y. Lu, C.-F. Chen, Advances in helicene derivatives with circularly polarized luminescence, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 13793-13803.

[22] P. Reine *et al.*, Chiral double stapled o-OPEs with intense circularly polarized luminescence, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 10685-10688.

[23] Y. Sawada *et al.*, Rhodium-catalyzed enantioselective synthesis, crystal structures, and photophysical properties of helically chiral 1,1'-bitriphenylenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, p. 4080-4083.

[24] H. Kagan *et al.*, Photochemistry with circularly polarised light. II. Asymmetric synthesis of octa and nonahelicene, *Tet. Lett.*, **1971**, 12, p. 2479-2482.

[25] Y. Yang, R.C. da Costa, M.J. Fuchter, A.J. Campbell, Circularly polarized light detection by a chiral organic semiconductor transistor, *Nat. Photon.*, **2013**, 7, p. 634-638.

[26] M.L. Solomon *et al.*, Nanophotonic platforms for chiral sensing and separation, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, 53, p. 588-598.

[27] H. Isla, J. Crassous, Helicene-based chiroptical switches, *C.R. Chim.*, **2016**, 19, p. 39-49.

[28] P. Josse, L. Favereau, C. Shen, S. Dabos-Seignon, P. Blanchard, C. Cabanetos, J. Crassous, Enantiopure versus racemic naphthalimide end-capped helicenic non-fullerene electron acceptors: impact on organic photovoltaics performance, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, p. 6277-6281.

[29] F. Pop, N. Zigon, N. Avarvari, Main-group-based electro- and photoactive chiral materials, *Chem. Rev.*, **2019**, 119, p. 8435-8478.

[30] R. Naaman, Y. Paltiel, D.H. Waldeck, Chiral molecules and the electron spin, *Nat. Rev. Chem.*, **2019**, 3, p. 250-260.

[31] N. Berova, P.L. Polavarapu, K. Nakanishi, R.W. Woody, *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*, John Wiley & Sons, **2012**, vol. 2, chap. 4.



De gauche à droite : L. Favereau, K. Dhbaibi, S. Kasemthaveechok et J. Crassous.

Kais DHBAIBI^{a,b}, docteur, **Sitthichok KASEMTHAVEECHOK^a**, doctorant, **Jeanne CRASSOUS^a**, directrice de recherche au CNRS, **Ludovic FAVEREAU^{a*}**, chargé de recherche au CNRS. **Jeanne Crassous a reçu le Prix de la division Chimie organique (DCO) de la Société Chimique de France en 2020 et Ludovic Favereau a reçu le Prix Marc Julia de la DCO en 2019.**

^aUniversité de Rennes, CNRS, ISCR-UMR 6226.

^bFaculté des Sciences de Gabès, Université de Gabès, Zrig, Tunisie.

*ludovic.favereau@univ-rennes1.fr

45
Sc
21

Culture
iencesChimie



ENS



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE



Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des
CHERCHEURS

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions
scientifiques...

http://culturesciences.chimie.ens.fr



Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA de juin 2020

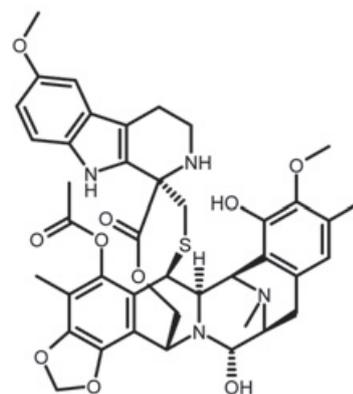
Au cours de ce mois, deux nouvelles molécules de synthèse et deux nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Lurbinectédine	Jazz Pharmaceuticals	Cancer pulmonaire à petites cellules métastasé
Triheptanoïne	Ultragenyx Pharm. Inc.	Maladies métaboliques liées à l'oxydation des acides gras à longues chaînes

La **lurbinectédine** est un analogue de la trabectédine, molécule d'origine naturelle extraite d'organismes marins (tuniciers). La teneur en principe actif dans les organismes producteurs étant très faible, cette molécule complexe est préparée par synthèse totale (26 étapes).

La lurbinectédine agit en se liant à des séquences spécifiques de l'ADN et bloque l'ARN polymérase, ce qui conduit à la mort cellulaire.



Structure de la lurbinectédine. N° CAS : 497871-47-3 ; nom IUPAC : (1R,1'R,2'R,3'R,11'S,12'S,14'R)-5',12'-dihydroxy-6,6'-diméthoxy-7',21',30'-triméthyl-27'-oxo-2,3,4,9-tétrahydrospiro[β-caroline-1,26'-[17,19,28]trioxa[24]thia[13,30]diazahéptacyclo[12.9.6.1^{3,11}.0^{2,13}.0^{4,9}.0^{15,23}.0^{16,20}]triaconta[4,6,8,15,20,22]hexaène]-22'-yl acetate.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Inebilizumab-cdon	Anticorps monoclonal	Viela Bio	Neuromyélie optique
Pertuzumab ; Trastuzumab ; Hyaluronidase-zzxf	Association d'anticorps et d'enzyme	Genentech Inc.	Cancer du sein HER2-positif

L'une des nouvelles approbations concerne l'association de deux anticorps déjà approuvés pour le traitement du cancer

du sein avec une enzyme dont l'action favorise la pénétration et la diffusion des anticorps dans les tissus.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Voici les informations données par l'ANSES pour le mois de juillet.

Retraits

Deux produits d'usage professionnel ont été retirés du marché français fin mai. Il s'agit d'un fongicide à base de cymoxanil, cuivre et mancozèbe, et d'un herbicide à base de flufénacét.

Nouvelles autorisations

De nouvelles AMM sont accordées pour usage professionnel à deux fongicides, un régulateur de croissance et trois herbicides. L'un des fongicides est à base de boscalide en granulés

dispersables, en viticulture, l'autre à base de mandestrobin, en suspension concentrée, en grandes cultures.

Le régulateur de croissance est à base de trinéxapac-éthyl, en concentré émulsionnable, pour grandes cultures et plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

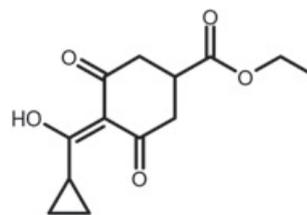
Les herbicides sont respectivement à base de triflurosulfuron en granulés dispersables, pour grandes cultures et cultures légumières, à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium, associé à la thiencarbazon-méthyl et au foramsulfuron, en granulés dispersables, pour zones non agricoles, et à base de cléthodime en concentré émulsionnable, pour grandes cultures, cultures légumières et plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Une AMM pour usage amateur est accordée en arboriculture à un acaricide-insecticide à base d'huile de paraffine en concentré émulsionnable.

Modifications d'AMM et renouvellements

Elles concernent quatre fongicides, deux herbicides et un régulateur de croissance, tous à usages professionnels. Les fongicides sont renouvelés, pour deux d'entre eux, avec extension d'usage majeur, respectivement à base de métalaxyl-M et de cyazofamide. L'un, à base de difénoconazole, est renouvelé avec modification des conditions d'emploi. Un autre à base de fludioxonil associé au métalaxyl-M, à l'azoxystrobine et au thiabendazole, est renouvelé avec extension d'usage mineur.

Les deux herbicides sont respectivement à base de clomazone avec extension d'usage mineur, et à base de métamitron avec modification des conditions d'emploi. Le régulateur de croissance, à base de trinéxapac-éthyl, est renouvelé avec modification des conditions d'emploi.



Structure du trinéxapac-éthyl, régulateur de croissance qui inhibe la biosynthèse de la gibbérelline. N° CAS : 95266-40-3 ; nom IUPAC : ethyl (RS)-4-cyclopropyl(hydroxy)méthylène-3,5-dioxycyclohexanecarboxylate.

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr).



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les Bup de 1907 à ce jour
en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



Consultation du Bup en ligne
par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2015
- ◆ Pour les abonnés : 2016 → 2020



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

Espace Labo
Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège
Actualités
Journée collège UdPPC...

Espace Lycée
Programmes 2019-2021
Réforme baccalauréat 2021...

Documents thématiques
Autour de la classification périodique
Métrologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr

Recherche et développement

Création d'une plateforme d'évaluation des candidats vaccins contre la COVID-19

Plusieurs mois après l'identification du SARS-CoV-2 et son séquençage génétique, plus de 140 candidats vaccins ont été recensés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Dix-sept d'entre eux sont déjà en développement clinique.

La participation de la France aux essais cliniques est un impératif scientifique et stratégique pour garantir à sa population un accès à un vaccin sûr et efficace. C'est pourquoi l'Inserm, avec l'appui du réseau REACTing, de Santé publique France, des CHU et du collège national des généralistes enseignants, a lancé une plateforme d'évaluation clinique des candidats vaccins contre la COVID-19, baptisée COVIREIVAC. Elle permettra de les tester de manière rigoureuse et d'obtenir de solides données sur leur capacité à induire une réaction immunitaire (immunogénicité) ainsi que sur leur sécurité.

Fondé par l'Inserm en 2007 et labellisé réseau d'excellence par son infrastructure nationale F-CRIN* en 2013, le réseau national d'investigation clinique en vaccinologie I-REIVAC bénéficie d'une grande expérience en recherche clinique vaccinale et d'une visibilité auprès des industriels, ce qui en fait un acteur incontournable pour l'organisation des essais. Constitué de 24 centres cliniques hospitaliers répartis sur tout le territoire français, permettant une participation étendue de la population française aux essais, ce réseau sera la structure d'appui au projet COVIREIVAC.

Ce projet part du constat que l'accès de la France aux candidats les plus prometteurs ne sera possible qu'en mettant en place un « guichet unique » au service des industriels et des académiques permettant d'évaluer ces produits, de garantir la faisabilité des essais cliniques auprès des industriels concernés et de négocier les conditions de production et de marchés.

Un suivi des potentiels effets secondaires, grâce à une collaboration étroite avec des réseaux de médecins généralistes et l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), sera également proposé. À plus long terme, l'initiative permettra aussi d'apporter des informations indispensables sur la sécurité de ces vaccins et sur la persistance de leur efficacité. Une collaboration avec d'autres pays européens, pour étendre le dispositif et permettre des essais cliniques de plus grande ampleur, est également envisagée.

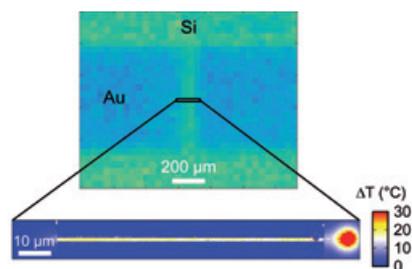
Ce projet bénéficie d'un soutien financier du ministère des Solidarités et de la Santé et du ministère de la Recherche et de l'Innovation.

*Source : Inserm, 20/07/2020.

* French Clinical Research Infrastructure Network.

Des thermomètres chimiques pour prendre la température à l'échelle nanométrique

La miniaturisation des composants électroniques et l'augmentation de leur densité d'intégration a pour effet d'augmenter considérablement les flux de chaleur, pouvant mener à des phénomènes de surchauffe. Mais comment mesurer ces événements parfois nanométriques, alors que



Cartes de température d'un nanofil d'or sur un substrat de silicium chauffé par effet Joule par un courant électrique de 7 mA, obtenues par thermographie infrarouge (haut) et par le thermomètre de surface à transition de spin (bas). Alors que l'échauffement reste indétectable en infrarouge du fait d'une résolution thermique et spatiale trop faible, la distribution de température est bien résolue grâce au thermomètre à transition de spin, mettant en évidence un « point chaud » lié à un mauvais fonctionnement du composant. © Ridier *et coll.*

les solutions conventionnelles comme la thermographie infrarouge ne permettent pas de descendre sous le micromètre ? Une équipe de chercheurs CNRS du Laboratoire de chimie de coordination et du Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes propose d'utiliser pour cela les capacités de bistabilité d'une famille de composés chimiques appelée molécules à transition de spin (TS) [1]. Celles-ci présentent deux états électroniques, avec des propriétés physiques différentes, et peuvent passer de l'un à l'autre lorsqu'elles reçoivent ou perdent de l'énergie. Par exemple, certaines changent de couleur en fonction de la température.

Une fois déposées en couche mince sur un composant électronique, les molécules à TS voient leurs propriétés optiques évoluer en fonction de la température. Ce thermomètre chimique permet donc d'établir une cartographie thermique, à l'échelle nanométrique, de la surface de circuits microélectroniques. Mais la principale prouesse de ces revêtements moléculaires à TS réside dans sa stabilité unique : les propriétés des molécules restent inchangées, même après plus de dix millions de cycles thermiques sous atmosphère ambiante et jusqu'à des températures élevées (230 °C).

Cette innovation brevetée⁽¹⁾ résout donc la principale faiblesse des molécules à TS qui est leur fatigabilité, le fait que leurs propriétés finissent par être altérées après de multiples passages d'un état électronique à un autre. Elle pourrait bientôt être employée dans l'industrie microélectronique pour sonder les processus thermiques locaux, et ainsi améliorer la conception des dispositifs futurs.

*Source : CNRS, 17/07/2020.

(1) Brevet n° FR1910886 déposé le 1^{er} octobre 2019.

[1] K. Ridier, A.-C. Bas, Y. Zhang, L. Routaboul, L. Salmon, G. Molnár, C. Bergaud, A. Bousseksou, Unprecedented switching endurance affords for high-resolution surface temperature mapping using a spin-crossover film, *Nature Com.*, 2020, 11, art. 3611, doi:10.1038/s41467-020-17362-7.

Enseignement-Formation

Olympiades internationales de chimie 2020

Les 52^e Olympiades internationales de chimie se sont tenues sous une forme inédite en raison de la crise sanitaire mondiale : l'édition 2020 qui devait se dérouler à Istanbul en Turquie a été remplacée par une unique épreuve écrite théorique à distance.

Quatre lycéens parmi 231 candidats avaient été sélectionnés pour représenter la France : Thomas Arkwright et Axel Dian du



Thomas, Axel, Dante et Mathieu lors du passage de l'épreuve, le 25 juillet à l'ENS (Paris).

lycée Louis-le-Grand (Paris), Dante Breitwiller du lycée Marcelin Berthelot (Saint-Maur-des-Fossés) et Mathieu Salzburg du lycée Henri IV (Paris). En raison des contraintes, la délégation française n'a pas pu bénéficier du stage de sélection et de préparation habituellement proposé aux compétiteurs en mai et les quatre candidats se sont retrouvés le jour de la compétition internationale pour défendre leurs couleurs à distance. Thomas, Axel et Mathieu ont obtenu une mention honorable. Félicitations à tous les candidats et à leurs encadrants pour leur travail et leurs résultats !

Rendez-vous pour la prochaine olympiade, qui se tiendra au Japon à l'Université de Kindai*.

• Pour voir la cérémonie virtuelle et consulter les problèmes :

<https://icho2020.tubitak.gov.tr/icho-2020-sorulari>

Pour la préparation française : www.olympiades-de-chimie.org ;

www.sciencesalecole.org/olympiades-internationales-de-chimie-presentation

* www.icho2021.org

Olympiades nationales de chimie : « Parlons Chimie » 2020

C'est dans ce même contexte de crise sanitaire que se sont achevées les 36^e ONC, puisque traditionnellement les finales des deux concours nationaux – scientifique et de communication « Parlons Chimie » – ont lieu fin mars-début avril. Devant l'impossibilité de réunir à Paris les candidats pour l'épreuve de laboratoire, le Conseil d'administration des Olympiades a décidé d'annuler le concours scientifique. Le concours de communication, ouvert à l'ensemble des filières (générales ou professionnelles), a été maintenu et les six groupes sélectionnés parmi 17 projets déposés ont été auditionnés par visioconférence fin juin.

Dans ce concours, l'initiative du projet est laissée totalement libre ; s'il arrive souvent qu'un professeur en soit à l'origine, on voit également des groupes d'élèves très autonomes se lancer quasiment sans encadrement et monter de belles opérations de communication sur des sujets originaux. Lors des auditions, deux élèves présentent le projet et l'action de communication pendant vingt minutes ; suit un entretien de même durée avec le jury. Les huit membres du jury sont pour moitié des personnalités scientifiques issues de l'enseignement et pour l'autre moitié des responsables de la communication des entreprises ou de la presse scientifique. Les institutions fondatrices des Olympiades y sont représentées : France Chimie, le ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse, la Société Chimique de France et l'Union des professeurs de physique et de chimie.

Le **premier prix 2020** a été remporté par le projet « **No pain no bière** »* réalisé par Rebecca Giovannucci, Luca Milgram et Alexy Quéré, élèves de terminale au lycée Jean Baptiste Say (Paris). À partir du pain invendu des boulangeries, ils ont mis au point un procédé de fabrication de bière et ont ensuite recherché le soutien de brasseurs et de boulangers pour passer du stade du laboratoire au stade artisanal.

Le second prix a été attribué à « Porte d'enfer, terre de sargasse »*, projet soutenu par Rachelle Electon et Sylvanise Soukai, représentant un groupe d'élèves de première du lycée polyvalent Nord-Grande-Terre de Port-Louis (Guadeloupe), et qui traitait d'une problématique locale préoccupante.

Rendez-vous pour le 37^e concours, **les inscriptions sont ouvertes**** ! Pour la dernière année, le thème du concours scientifique est « Chimie dans la ville », et pour « Parlons chimie », les groupes devront exceptionnellement se pencher sur le thème de la « Chimie au service de la santé ». Le concours national se déroulera les 26 et 27 mai 2021.

André Gilles, coordonnateur du concours « Parlons Chimie »

*Vidéos présentant les projets :

www.youtube.com/watch?time_continue=10&v=Sa_EnbXJR7Q&feature=emb_logo ;

www.youtube.com/watch?time_continue=3&v=mqLCbn0b5c8&feature=emb_logo

** www.olympiades-chimie.fr

Dépôt des dossiers jusqu'au 15 décembre 2020.

Industrie

AXELERA : quinze ans d'innovation

Créé en 2005 par six membres fondateurs (Arkema, CNRS, Engie, IFP Energies Nouvelles, Solvay, Suez), dans l'objectif de *développer la performance industrielle des filières chimie et environnement et d'améliorer leur impact environnemental*, AXELERA s'est imposé comme le pôle de compétitivité de référence des filières chimie-environnement, en accompagnant, en France et à l'international, le développement et l'innovation des acteurs impliqués dans la gestion maîtrisée de la matière et des ressources (eau, air, sol, énergie), pour un développement durable des territoires.

Le pôle, constitué d'entreprises (de la startup au grand groupe international), de laboratoires académiques, d'organismes de recherche, de centres de formation, de plateformes et d'associations, est devenu un réseau puissant, dont les équipes bénéficient d'un fort soutien financier de ses partenaires (État, Région Auvergne-Rhône-Alpes, métropoles de Lyon, Grenoble et Clermont-Ferrand).

Quelques chiffres clés : près de 400 membres, 1 milliard d'euros de financements de projets (50 % privés, 50 % publics), 390 projets de R & D labellisés et financés, près de 570 entreprises accompagnées à l'international depuis la création du pôle, 21 entreprises accompagnées dans les levées de fonds depuis la création en 2015 de l'AXELERA Invest Club (montant cumulé : 36 millions d'euros).

La feuille de route pour la phase IV (2019-2022) s'inscrit autour d'objectifs clairs et ambitieux : développer une chimie de solutions pour l'industrie et les territoires, des procédés compétitifs éco-efficaces, des technologies pour préserver et restaurer les ressources naturelles, une gestion circulaire des différentes matières, de l'eau, de l'air, des sols et de l'énergie ; conforter son ancrage régional en Auvergne-Rhône-Alpes tout en déployant son action à l'échelle nationale et internationale et en se projetant vers les opportunités de financement à l'Europe ; atteindre 500 adhérents en 2022.

Au-delà de ses axes stratégiques, le pôle développe ses activités sur trois thématiques transverses : l'économie circulaire (recyclage chimique du plastique), l'écoconception et le numérique (poursuite du projet AXELER'IA sur l'intelligence artificielle).

Par ailleurs, à travers la feuille de route de sa présidente, Cécile Barrère-Tricca, les efforts du pôle porteront également sur la thématique de la chimie pour l'énergie, avec par exemple l'hydrogène et les batteries comme domaines d'application.

• Source : AXELERA, 26/06/2020.



Cellulose science and technology Chemistry, analysis, and applications

T. Rosenau, A. Potthast, J. Hell (eds)

480 p., 183,80 €

Wiley, 2019

Jusqu'à ces dernières années, les matières cellulosiques n'étaient pas perçues comme des produits « high tech » car fabriquées depuis longtemps par des procédés industriels robustes et peu complexes (exemple de l'industrie du papier). Mais récemment, en raison de la nécessité de préserver notre environnement, de l'abondance de la cellulose à la surface de la planète, du développement de bioraffineries... la cellulose et ses dérivés ont un regain d'intérêt et les industriels concernés sont engagés dans l'innovation. À ce jour, les recherches dans le domaine des matériaux cellulosiques ont permis l'émergence de nouvelles applications : produits papier spécifiques, tissus, fibres, spécialités... Aujourd'hui, la chimie organique de la cellulose, la chimie analytique et la science des matériaux sont les sujets-clés de la recherche, avec de nécessaires actions interdisciplinaires encore trop peu fréquentes. En effet, le développement de nouveaux matériaux et de processus de fonctionnalisation sélective ne pourra être obtenu que si le suivi physico-chimique à l'échelle nanométrique est effectué. Ainsi, la chimie et la structure de ces nouveaux matériaux seront mieux comprises et leurs propriétés maîtrisées et reproductibles.

La présentation de travaux de recherche aux interfaces constitue donc le principal objet de cet important volume dédié à la cellulose, qui expose les points de vue de chimistes organiciens, d'analystes et de spécialistes de sciences des matériaux. Plus de cinquante auteurs présentent les dernières avancées scientifiques dans 17 chapitres parfaitement illustrés et documentés.

Des aminocelluloses au greffage régio-sélectif de celluloses, de la nature des interactions avec les molécules d'eau à

une meilleure compréhension du gonflement, de l'analyse par RMN du solide à la caractérisation de surface de nanocristaux, des aspects supramoléculaires de la cellulose native aux nanofibrilles de cellulose, des fibres lignocellulosiques aux aérogels biosourcés et aux structures « nid d'abeille », tels sont quelques-uns des sujets abordés très scientifiquement dans ce livre que nous recommandons vivement aux spécialistes de la cellulose et à toutes celles et ceux qui souhaitent s'informer sur les avancées scientifiques et techniques du domaine.

Joël Barrault



New generation formulations of agrochemicals

Current trends and future priorities

T.G. Volova, E.I. Shishatskaya, N.O. Zila,
S.V. Prudnikova, A.N. Boyandin (eds)

286 p., 149,95 \$

Apple Academic Press/CRC Press, 2019

Cet ouvrage, écrit par des professeurs dont l'une dirige le département de biotechnologie et une autre le département de biologie médicale de l'Université fédérale de Sibérie, est un résumé de leurs recherches pour la conception et l'application de formulations durables et écologiques de produits de protection des cultures ainsi que d'engrais azotés.

Les auteurs sont partis d'un constat : le concept de développement durable implique de réduire l'usage de ressources non renouvelables, de les conserver, de limiter les pertes d'énergie, d'introduire de nouveaux matériaux fonctionnels, inoffensifs pour l'environnement et recyclables, enfin de développer de nouveaux outils et nouvelles technologies pour la protection de l'environnement et sa bonne gestion.

Les activités humaines et l'accroissement de population augmentent les quantités de produits chimiques fabriqués et consommés. La pollution due à l'augmentation des déchets et la consommation toujours plus grande de ressources

naturelles et d'énergie ont dérégulé les mécanismes d'autorégulation de la biosphère, avec des conséquences imprévisibles pour la survie de l'humanité.

L'agriculture intensive a dû mettre en œuvre d'énormes quantités de produits chimiques pour contrôler les espèces concurrentes de l'homme pour la consommation des cultures, les plantes indésirables et les espèces pathogènes, causes des maladies des plantes. On estime à moins de 10 % la quantité de ces produits qui atteignent leurs cibles, soit qu'ils s'accumulent dans des espèces non visées, dans les sols et dans l'eau, soit qu'ils détruisent d'autres espèces que celles dont on voulait limiter la multiplication et perturbent les écosystèmes naturels. Il fallait donc mettre au point des méthodes de libération contrôlée et ciblée, de nouveaux produits sans danger pour l'environnement, qui seraient enchâssés dans une matrice ou sous enveloppe, biodégradables par la microflore du sol en produits inoffensifs progressivement et lentement libérés dans l'environnement.

De telles formulations peuvent réduire les quantités de pesticides appliqués sur les sols et assurer leur libération continue et contrôlée pendant toute une saison de culture en évitant de brusques décharges dans l'environnement. Restait à trouver le matériau pour la matrice ou l'enveloppe possédant les propriétés désirées : biodégradabilité, compatibilité écologique, sécurité, durée de vie de plusieurs mois, dégradation contrôlée en produits non toxiques, compatibilité avec le pesticide ou le fertilisant. La production annuelle de polymères de synthèse dépasse déjà 311 millions de tonnes, dont moins de 20 % sont recyclés.

Les avancées scientifiques et technologiques ont conduit à des polymères synthétisés par biotechnologie. Des polymères dérivés d'acides hydroxyalcanoïques et polyhydroxyalcanoates, déjà utilisés dans la fabrication de matériel médical et comme emballages d'aliments et produits d'hygiène, semblaient convenir aux exigences de biocompatibilité et biodégradabilité souhaitées. De plus, les auteurs avaient acquis une grande expérience dans la synthèse, la recherche, les cinétiques de dégradation, le façonnage et l'usage de polyhydroxyalcanoates dégradables.

Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous les articles suivants :



N° 1025 (juin 2020)

- L'école au temps du Covid-19, par M.-T. Lehoucq.
- À propos du tableau de Mendeleïev, par P. Jean.
- Les colorants bleus dans l'actualité du vin, par C. Simon.



N° 1026 (juil.-août-sept. 2020)

- La rentrée en questions, par M.-T. Lehoucq.
- (Re)penser le continuum bac - 3/+ 3, par Y. Verchier, M. Piezel et S. El Hage.
- Travaux pratiques d'actualité : vin bleu et sang bleu, par C. Simon.
- Lequel est le plus acide : un citron vert ou un citron jaune ?, par C. Ducamp et coll.

• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)

Depuis quinze ans, ils sont engagés dans la recherche de nouvelles formulations d'herbicides, de fongicides et de fertilisants azotés inclus dans des matrices polymères et dans l'étude de leur efficacité en laboratoire pour la protection de plantes supérieures au sein d'écosystèmes atteints de fusarioses et mêlés de végétaux indésirables.

Un premier chapitre fait le point sur les divers types de pesticides chimiques (herbicides, insecticides, fongicides, acaricides...), la consommation de substances actives dans les différents pays (45 % en tonnage en Europe), les objectifs de la lutte chimique contre les espèces indésirables (en agriculture, mais aussi en médecine, dans l'industrie, la production pétrolière), leur durée de vie limitée par l'apparition et la sélection d'espèces résistantes, leurs modes de dégradation, leur migration et leur concentration dans l'environnement, leurs effets directs et indirects sur les densités de populations et les variations de composition de ces populations, sans oublier les effets dus aux formulants. La tendance est au développement de méthodes biologiques, au recours aux microorganismes (bactéries, champignons, virus). L'encapsulation et la recherche de transporteurs polymères qui libèrent progressivement et lentement les substances actives sont des approches relativement récentes. On est passé de matrices non dégradables (polystyrène, polyacrylamide, polyuréthane...) à des matériaux dégradables par la microflore des sols (cellulose, agarose, dextrane, amidon, gélatine, albumines). Tout récemment ont été publiées des études sur la production de micro- et nanosphères de ces matériaux chargés en pesticides : c'est le cas de formulations de l'alachlor et du norflura-

zon encapsulés dans des microsphères d'éthylcellulose obtenues par évaporation du solvant, de l'imidaclopride encapsulé dans l'alginate de calcium... Les études de microencapsulation de fertilisants sont moins avancées.

Parmi les polymères biodégradables, les études récentes les plus actives portent sur des polyhydroxycarboxylates bactériens produits par biotechnologie, qui sont thermoplastiques, mécaniquement résistants et dégradés lentement par des microorganismes mais insensibles à l'hydrolyse. Les auteurs ont conduit des études de dégradation (2007) de ces produits sous différentes formes, disques, films, granulés... par des microorganismes identifiés de la rhizosphère de conifères et de feuillus dans diverses conditions de température et de saison. Le chapitre 4 rapporte une des premières études (description très précise des méthodes, produits, matériels et manipulations) de préparation, de dégradation et d'efficacité d'une formulation expérimentale de métriazolone, choisie comme modèle d'herbicide de prélevée, enchâssée dans une matrice polymère de poly-3-hydroxybutyrate (Volova, 2009). Le chapitre 5 rapporte l'étude de formulations expérimentales de tébuconazole, fongicide, sous forme de films et de granules du même polymère, dont l'efficacité contre la fusariose a été évaluée en laboratoire sur le sol de micro-écosystèmes. Le chapitre 6 rapporte une étude de quatre formulations de fertilisants (nitrate d'ammonium et urée) inclus dans une matrice (sous forme de films et granulés) de poly-3-hydroxybutyrate pur ou mélangé à de la poudre de bois de bouleau, du polyéthylène glycol ou de la polycaprolactone, évaluées en laboratoire sur la croissance de plantes

supérieures (*Agrostis stolonifera*, millet, chénopode blanc, amarante pour les plantes indésirables, et *Latuca sativa*, radis *Raphanus sativus*, blé *Triticum aestivum*, pour les plantes cultivées, dans des sols sains et des sols infectés de *Fusarium* et d'herbes indésirables).

Les résultats obtenus avec les formulations de métriazolone et de tébuconazole sont comparables ou meilleurs que ceux produits avec les substances actives libres. Les formulations d'engrais azotés ont permis de réduire fortement les pertes d'azote. Les auteurs estiment ces essais expérimentaux positifs et s'apprêtent à les faire suivre d'essais en plein champ.

Josette Fournier



La saga du sucre

Entre douceur et amertume

J. Garnot

176 p., 28 €

Éditions Quæ, 2020

Ce petit livre, dont l'auteur est agro-économiste et membre de l'Académie d'agriculture de France, est organisé en dix chapitres compris entre un « pré-lude » et un épilogue.

L'ouvrage est clairement destiné à un public plus large que celui des chimistes organiciens et biochimistes, qui pourraient être frustrés de ne pas voir les structures des sucres naturels (glucose, fructose, saccharose), ainsi que des édulcorants naturels (xylitol, mannitol, glycosides de stévia, etc.) et synthétiques (saccharine, aspartame, sucralose, etc.) utilisés pour les aliments hypocaloriques. Les lecteurs seront cependant très intéressés par les aspects historiques de la production et de la consommation de saccharose obtenu à partir de la canne à sucre et de la betterave, la naissance et le développement du capitalisme et du syndicalisme dans l'industrie sucrière française, les politiques financières internationales et les techniques industrielles d'extraction et purification du saccharose de canne et betterave.

En conclusion, un livre de vulgarisation riche en citations littéraires et agréable à lire aussi grâce aux nombreuses photographies.

Alberto Marra

15 octobre 2020

PhotoOnline

Webconférence

Voir p. 73.

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeGJd6XE29c6fQHgy1gup2dfP9UxG5Wj5hvb66LYGMvebr1QQ/viewform>

28-30 octobre 2020

NanoMatEn 2020

Nanomaterials for energy and environment international conference & exhibition

Paris

www.setcor.org/conferences/nanomaten-2020

28-30 octobre 2020

Nanotech France 2020

6th International nanotech & nanoscience conference & exhibition

Paris

www.setcor.org/conferences/nanotech-france-2020

2-4 novembre 2020

SCF-BPL 2020

Journées scientifiques de la section Bretagne-Pays de la Loire

Noirmoutier

Voir n° 448, p. 58.

Inscription et soumission des résumés jusqu'au **15 septembre**.

<https://scfbpl2020.sciencesconf.org>

3-5 novembre 2020

Intersol'2020

*Sites pollués et friches
Gestion raisonnée des ressources :
de la caractérisation à la valorisation*

Lyon

www.webs-event.com/fr/event/intersol

3-6 novembre 2020

GECat 2020

*Congrès du Groupe d'étude en catalyse
Hendaye*

Voir n° 447, p. 61.

www.gecat.fr



4 novembre 2020

Chimie et agriculture durable

Un partenariat en constante évolution scientifique

Paris

Dans le cycle des colloques « Chimie et... » de la Fondation de la Maison de la Chimie.

Voir p. 17.

<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/chimie-et-agriculture-durable>

9-10 novembre 2020

RedoxFlow 2020

Amiens

<https://redoxflow2020.sciencesconf.org>

11-12 novembre 2020

Future of biogas Europe 2020

Berlin (Allemagne)

www.wplgroup.com/aci/event/future-biogas-europe

16 novembre 2020

CO₂ : déchet ou matière première d'avenir ?

Dans le cadre des « Défis de la chimie »

Paris

<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/colloque-co2>

16-17 novembre 2020

SFST 10

10^e Symposium francophone de synthèse totale

Marseille

Voir n° 448, p. 58.

<https://ism2.univ-amu.fr/sfst10>

16-19 novembre 2020

JFSM 2020

37^e Journées françaises de spectrométrie de masse

Marseille

Voir n° 453, p. 57.

<https://jfsm2020.sciencesconf.org>

17-18 novembre 2020

Polymères et construction durable 2020

Champs-sur-Marne

www.sfiplastic.org/evenements/1733

18-19 novembre 2020

Rendez-vous Carnot

Le rendez-vous de la R & D pour les entreprises

Lyon

www.rdv-carnot.com

22-25 novembre 2020

ISPROCHEM

International school of process chemistry

Gargnano (Italie)

www.isprochem.unimi.it

23-25 novembre 2020

Elecnano9

Electrochemistry for nano & nano for electrochemistry

Paris

Voir n° 448, p. 58.

<http://elecnano.univ-paris-diderot.fr>

30 novembre-2 décembre 2020

Journées de formulation

Substitution et reformulation - Défis d'aujourd'hui, produits de demain

Compiègne

Voir p. 74 et 2^e de couv.

<https://jf2020.utc.fr>

30 nov.-2 déc. 2020 (report)

Quoi de neuf en chimie du solide ?

Pessac

Soumission des résumés jusqu'au

1^{er} octobre, inscription jusqu'au

15 octobre.

Voir n° 452, p. 46 et 49.

<https://qncs2020.sciencesconf.org>

1-4 décembre 2020

Pollutec

et Pollutec Mer & Littoral

Salon des solutions environnementales et énergétiques

Lyon

www.pollutec.com/fr-fr.html

En raison des mesures sanitaires liées au Covid-19, certaines manifestations peuvent être annulées et/ou reportées.

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique Manifestations.

La SCF offre 100 simulations d'entretien d'embauche

OTECI, LE COUP DE POUCE DE LA SCF...



Conseiller les étudiants dans toutes les étapes de la recherche d'un premier emploi est une des expertises de l'association OTECI*.

Rassemblant des experts et des managers seniors issus de DRH et de directions fonctionnelles ou opérationnelles, OTECI a conçu au fil des années des méthodes innovantes pour accompagner les étudiants, les préparer et les aider à réussir leurs entretiens de recrutement. Leur aide peut être décisive pour aborder toutes les phases du projet professionnel que chaque étudiant fait évoluer au cours de sa scolarité. Profitez-en, il reste encore des créneaux** !

Les outils de sélection des candidats

OTECI a développé et maîtrise des outils de sélection. Pour ses adhérents, la Société Chimique de France (SCF) a choisi l'entretien d'embauche par vidéo (Skype ou similaire), un outil facile à mettre en place, économique et apportant un gain de temps. Il permet surtout de voir comment le candidat va s'organiser et se mettre en scène, chez lui, dans son école ou un lieu public.

La méthode est très structurée et 100 % individuelle : courriel d'invitation avec un « pre-reading » ; réception des CV et des lettres de motivation ; échange des numéros de mobile, identifiant Skype ; planification du rendez-vous ; préparation et analyse des documents (annonces, entreprises ciblées...) ; conduite de l'entretien vidéo (1 h-1 h 30) et debriefing oral après l'entretien ; évaluation écrite sur les deux aspects (technique vidéo et entretien) ; courriel de suivi avec des conseils personnalisés sur le CV, la présence sur les réseaux sociaux, la e-réputation, la stratégie de recherche de stage ou d'emploi... ; et une enquête de satisfaction.

Preuves à l'appui : des témoignages

Pour illustrer l'intérêt et la portée de l'initiative de la SCF, nous avons interrogé deux étudiants, Vincent et Veronica, et Bruno, un des experts d'OTECI qui a conduit certaines interviews.

• Vincent (IRCELYON)

Comment avez-vous découvert l'offre OTECI de la SCF ? Depuis quand êtes-vous adhérent ? Trouvez-vous l'initiative intéressante ?

À la recherche d'un emploi, on m'a dit que la SCF proposait ce type d'offre ; je suis donc allé sur le site Internet de la SCF à la rubrique emploi et me suis inscrit pour en bénéficier.

Vous êtes en recherche d'un emploi pour les mois à venir ou vous voulez vous entraîner pour plus tard ? À quel stade de votre cursus êtes-vous ?

J'ai soutenu mon doctorat en chimie (catalyse, calorimétrie et analyse thermique) en février dernier et suis à la recherche d'un emploi depuis mars. Je souhaitais profiter de l'offre pour pouvoir améliorer mon CV ainsi que ma lettre de motivation, et avoir des conseils sur la façon de se présenter en entretien auprès des entreprises, notamment afin de mieux cerner leurs attentes.

Est-ce la première fois que vous avez recours à la simulation d'entretien ?

Oui.

Quel emploi cherchez-vous ? Recherche, industrie, enseignement, conseil... ?

Je recherche un emploi de chercheur ou ingénieur en recherche et développement, plutôt dans le milieu industriel, mais je ne suis pas fermé pour autant au milieu académique parce que c'est surtout l'aspect recherche et développement qui me passionne.

Quels sont les conseils les plus utiles recueillis lors de l'entretien et le debriefing ?

Se focaliser sur l'essentiel et ne pas vouloir trop en mettre, notamment dans son CV. Lorsque l'on est très spécialisé, on

souhaite tout mettre dans son CV, qui finit parfois par devenir long, et on finit par oublier qui sont les destinataires de ces CV et lettres de motivation.

De plus, au niveau de l'entretien, il s'agit aussi de bien faire attention à être synthétique, bien organisé, bien préparé, de ne pas se répéter et surtout de ne pas oublier d'axer son discours sur les compétences comportementales qui sont très importantes pour les recruteurs.

Est-ce que cela vous a été bénéfique, voire peut-être déjà productif ?

Cela m'a été bénéfique ; j'ai pu refaire mon CV de manière plus synthétique et claire. Je me sens un peu plus prêt, donc plus en confiance.

Avez-vous conseillé à d'autres chimistes en recherche d'emploi de s'inscrire ?

Je n'ai pas encore eu l'occasion de le faire.

• **Veronica** (Université de Pise, Italie)

I have been SCF member since June 2019 and received an e-mail about OTECI offer. I found the initiative very interesting and useful as I am currently looking for a job. I am looking for a research position in a private company and I will have an interview with a pharma company hiring manager for a research position in few days.

This is the first time that I have used interview simulation. I have been too technical during the interview and I have been recommended to speak more about soft skills than hard ones, especially during the interview with the hiring manager. It was also good to have a feedback and pieces of advice about my CV, cover letter and pitch. It was very useful and I learnt a lot. And of course I will advise other job-seeking chemists to register!

• **Bruno**

Agé de 61 ans, je suis en préretraite depuis quatre ans. Ingénieur-chimiste de formation, j'ai fait toute ma carrière dans l'industrie pharmaceutique au sein de la même entreprise qui a changé de nom au gré des rachats et fusions : Roussel-Uclaf, Hoechst-Marion-Roussel, Aventis, Sanofi-Aventis, et enfin Sanofi. J'ai travaillé en développement chimique, et surtout à la production des principes actifs où j'ai occupé des postes de chef d'atelier, chef de département et directeur de la production. Depuis mon départ en préretraite, j'ai rejoint l'association OTECI qui regroupe d'anciens cadres et managers et intervient auprès des startups et PME, ainsi que des écoles supérieures et universités. Je me suis principalement investi dans le mentorat et le conseil auprès des doctorants et des étudiants ingénieurs pour les aider à entrer dans la vie professionnelle. Au cours de ma carrière, j'ai eu l'occasion de participer à l'embauche et à la formation de nombreux jeunes ingénieurs de production, et j'essaie donc de faire profiter de mon expérience les étudiants qui en ont besoin.

J'insiste beaucoup auprès des étudiants pour qu'ils travaillent leur « pitch » afin de pouvoir se présenter en deux minutes, de manière impromptue ou en début d'entretien de recrutement : qui je suis (mon parcours de formation et mes expériences professionnelles), quel est mon projet professionnel (comment je me vois dans cinq ou dix ans), ce que je sais de vous (les valeurs de l'entreprise et les contours du poste proposé), et enfin en quoi je suis différent (les spécificités de mon parcours mais surtout de ma personnalité). Le pitch sera bien sûr ajusté à l'interlocuteur et au poste proposé, mais l'avoir préparé en amont donne beaucoup de clarté et d'assurance.

La plupart du temps, quand je rencontre un étudiant pour une simulation d'entretien d'embauche, seul le premier point est bien au point (qui je suis). Le projet professionnel n'a pas été clairement réfléchi, ce qui fait que certains ne savent pas où candidater quand d'autres font une recherche d'emploi tous azimuts qui est souvent source de désillusion. C'est particulièrement vrai pour les doctorants qui, pour la plupart d'entre eux, visaient une carrière d'enseignant-chercheur dans le public et se retrouvent dès la sortie de la thèse à viser un poste dans un secteur privé qu'ils connaissent très mal. L'entreprise concernée et l'annonce n'ont pas fait l'objet d'approfondissement, ce qui est dommage car la connaissance des valeurs de l'entreprise et des compétences comportementales requises par le poste peuvent aider à mettre en avant sa propre personnalité. Les atouts propres des candidats ne sont pas bien mis en avant. Souvent, ils ne mettent en avant que leur savoir et leur savoir-faire (formations, stages, expériences professionnelles, expertises). C'est important bien sûr, mais en tant que recruteur, je constate souvent que les candidats qui ont été présélectionnés ont tous un super parcours, et que ce qui fera finalement la différence, c'est la personnalité, le savoir-être, les « soft skills ». C'est ce qui manque le plus aux candidats, la connaissance et la mise en avant de leurs compétences comportementales.

Attention, il ne s'agit pas de prendre un catalogue de soft skills ou de récupérer ceux requis dans l'annonce et de se bâtir une personnalité à la va-vite. « Je suis motivé, dynamique... », ça c'est bateau ! Il s'agit d'avoir la connaissance de sa propre personnalité et de ses propres atouts, et de les présenter en situation à travers ses expériences de formations, de stages, de jobs étudiants, de bénévolat, de sports... « Je n'ai pas eu l'occasion de mettre en avant mon leadership lors de mes stages mais j'ai été pendant deux ans le capitaine de mon équipe de basket qui a été en finale du championnat de France des IUT » ou « Vous recherchez quelqu'un avec des qualités de communication, j'étais au sein du Bureau des élèves en charge de l'organisation du forum emploi en relation avec les entreprises »... : ça s'est efficace et percutant !

Voilà quelques réflexions pour savoir se valoriser lors d'un processus de recrutement. En résumé, il faut s'informer sur l'entreprise et détecter les enjeux du poste proposé, bien connaître ses atouts (savoirs, savoir-faire, savoir-être) et être capable de les mettre en situation à travers l'ensemble de ses expériences (y compris bénévolat, sport, culture, passions).

La SCF remercie OTECI et les « jeunes » qui ont utilisé cette offre pour décoller et voler de leurs propres ailes dans de belles carrières de chimistes.

*<https://oteci.asso.fr>; ** www.societechimiquedefrance.fr/Rubrique-Emploi.html (réservé aux adhérents).

Grands Prix et Prix binationaux 2020

Le 30 juin dernier, le Conseil d'administration a décerné les Grands Prix et Prix binationaux 2020 de la Société Chimique de France*. Le jury avait reçu vingt propositions émanant des divisions scientifiques et sections régionales – avec seulement quatre propositions féminines (dont 3 sur 8 pour les Prix Le Bel et Süe) :

Prix Joseph-Achille Le Bel : **Éva Jakab Tóth**

Prix Pierre Süe : **Azzedine Bousseksou**

Prix franco-allemand : **Walter Leitner**

Prix franco-espagnol : **Luis M. Liz-Marzán**

Prix franco-portugais : **João Rocha**

Les Grands Prix et Prix binationaux 2020 seront remis aux lauréats lors du congrès national SCF21 qui se tiendra à Nantes du 28 au 30 juin 2021.

* Voir ci-après pour en savoir plus.

Promotion 2019 des Membres distingués

La SCF vient de distinguer 22 de ses membres pour l'année 2019. Pour rappel, le titre de « Membre distingué » est décerné à un-e chercheur-se, un-e industriel-le ou un-e enseignant-e, membre de la SCF, qui a fait preuve d'excellence dans le domaine de la chimie, a contribué à son expansion et a apporté une contribution notable à la vie de la communauté des chimistes*.

Membres distingués

Catherine Belle, Anne Boutin, Jean-Claude Chambron, Murielle Chavarot-Kerlidou, Jean-Claude Daniel, Yves Dubosc – NDLR : qui s'implique bénévolement depuis de nombreuses années pour faire vivre notre rubrique « Livres » –, Claudine Follet-Houttemane, Edouard Freund, Valérie Heroguez, Frédéric Lamaty, Patrick Pale, Ling Peng, Rinaldo Poli, Stéphanie Roualdes, Jacques Tournier.

Membres distingués juniors

Sylvain Antoniotti, Kevin Bernot, Nicolas Brun, Sophie Carenco, Aude Demessence, François Jérôme, Géraldine Masson.

* Pour en savoir plus : www.societechimiquedefrance.fr/Membres-distingues-107.html

Groupe de travail « Égalité »

Les groupes de travail* « Parité » et « Femmes en chimie » ont fusionné pour donner naissance au groupe « Égalité ».

Les membres en sont Narcis Avarvari, Françoise Conan,

Dominique Luneau et Geneviève Pourroy. Cette dernière a été nommée chargée de mission lors du Conseil d'administration du 30 juin dernier.

• Nouvelle adresse unique : atelier-egalite@societechimiquedefrance.fr

* Voir les « actualités de la SCF » de mars dernier (449, p. 63-64).

SCF21 : ouverture des inscriptions



Le rendez-vous trisannuel de la SCF qui se tiendra en juin prochain à Nantes approche...

Un site est désormais en place et les inscriptions et soumissions des résumés seront ouvertes début octobre.

• www.scf2021.fr

contact@scf2021.fr

Grands Prix 2020

Prix Joseph-Achille Le Bel



• Éva Jakab Tóth

De nationalité hongroise, Éva Jakab Tóth a effectué ses études de chimie à l'Université de Debrecen. Elle a obtenu en 1994 son PhD (« Equilibrium and kinetic properties of lanthanide complexes with functionalized macrocycles ») et en 2004 son habilitation auprès de l'Académie des sciences hongroise (« Complexes de Gd^{III} et Eu^{II} dans l'imagerie médicale par RMN. Mécanisme et développement »).

C'est en Suisse qu'elle débute sa carrière comme postdoctorante à l'Institut de Chimie minérale et analytique à l'Université de Lausanne, avant d'être nommée en 2001 maître assistante chargée de cours au Laboratoire de Chimie inorganique et bioinorganique de l'École polytechnique fédérale de Lausanne. En 2005, elle rejoint le Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans (CBM, UPR 4301) en tant que directrice de recherche au CNRS et en prend la direction en 2012, après avoir été promue directrice de recherche de 1^{ère} classe.



Paolo Samorì, RSC-SCF Joint Lectureship in Chemical Sciences 2020

Professeur de classe exceptionnelle à l'Université de Strasbourg, Paolo Samorì dirige le Laboratoire de nanochimie de l'Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS). Ce prix franco-britannique attribué par la Royal Society of Chemistry* récompense ses travaux novateurs portant sur l'utilisation des principes de la chimie supramoléculaire et de la nanochimie pour fabriquer des nanomatériaux et des dispositifs multifonctionnels à structure contrôlée.

Ses travaux, qui visent à offrir de nouvelles propriétés aux nanomatériaux afin d'en faire des composants, des dispositifs miniatures et des capteurs, avec des performances supérieures à l'état de l'art, trouvent des applications dans l'électronique pliable et portable de demain, le stockage d'énergie et la purification de l'eau.

Il a reçu de nombreuses distinctions, parmi lesquelles la Médaille d'argent du CNRS en 2012, le Grand Prix Pierre Süe de la SCF en 2018, la médaille Blaise Pascal en science des matériaux de l'Académie européenne des sciences (EURASC) en 2018.

• Pour en savoir plus : www.rsc.org/awards-funding/awards/2020-winners/professor-paolo-samori

<https://inc.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/materiaux-2d-et-chimie-supramoleculaire-un-nouveau-prix-pour-paolo-samori>

* Le prix est décerné alternativement (une année sur deux) par les deux pays.

Internationalement reconnue dans le domaine de la chimie des agents de contraste IRM, et plus généralement des sondes pour la bioimagerie*, elle a contribué de manière significative au développement de plusieurs nouvelles familles d'agents de contraste et à la compréhension des relations entre leur structure et efficacité. Son équipe a conçu de nombreuses sondes d'imagerie moléculaire pour la détection d'activités enzymatiques, de neurotransmetteurs, de cations biologiques ou encore de peptides amyloïdes. Elle a été pionnière à explorer les complexes de manganèse afin de remplacer le gadolinium par un métal plus biocompatible, et leurs résultats récents sur les complexes du manganèse(II) stables et très inertes sont prometteurs pour une utilisation aussi bien en IRM qu'en PET scan.

Son activité de recherche se traduit à ce jour par trois brevets, plus de 170 publications dans des journaux internationaux (facteur h : 57), près d'une centaine de conférences invitées dans des congrès internationaux et nationaux, la rédaction de quinze chapitres d'ouvrage et la coédition de *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* (Wiley). Depuis de nombreuses années, elle consacre beaucoup de temps et d'énergie à l'organisation de réseaux européens (COST) et français (GDR) sur l'imagerie moléculaire.

Prix de la Faculté des sciences de l'Université de Debrecen (Hongrie) en 1990, Médaille d'argent du CNRS en 2018, Éva Jakab Tóth a été élue membre externe de l'Académie des sciences hongroise en 2019.

Le Prix Le Bel lui est attribué pour son activité scientifique remarquable dans le développement et l'utilisation de complexes de coordination pour l'imagerie médicale et le radio-diagnostic, ainsi que pour sa forte implication dans la vie de la chimie aux niveaux national et international.

*Voir son article « Des agents intelligents pour l'imagerie moléculaire », *L'Act. Chim.*, 2019, 446, p. 11-17, www.lactualitechimique.org/De-agents-intelligents-pour-l-imagerie-moleculaire/

Prix Pierre Süe



• Azzedine Bousseksou

Après son doctorat en sciences des matériaux à l'Université Pierre et Marie Curie (1992) et un postdoctorat à l'Université Johannes Gutenberg de Mayence (All.) au Laboratoire

de Chimie inorganique de P. Gütlich, Azzedine Bousseksou commence sa carrière au CNRS en 1993 comme chargé de recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) à Toulouse, et obtient en 2000 son habilitation à diriger des recherches. En 2003, il crée et dirige l'équipe scientifique « Matériaux moléculaires commutables ». Aujourd'hui directeur de recherche de classe exceptionnelle, il dirige le LCC depuis 2013 (~ 300 membres).

Ce chercheur mondialement reconnu dans le domaine de la transition de spin moléculaire et des matériaux moléculaires commutables a marqué son domaine en le faisant volontairement évoluer de l'étude des propriétés de bistabilité au niveau fondamental vers la mise en forme et l'intégration dans des dispositifs pour la photonique, la nanoélectronique et la nanomécanique.

Spécialiste de la transition de spin, il a développé trois approches conceptuelles complémentaires qui représentent aujourd'hui les fils conducteurs de l'évolution de son domaine au niveau mondial : le transport nanoélectronique (spintronique moléculaire), avec la mise en place des premiers dispositifs moléculaires permettant de coupler un

état de spin avec le transport électronique dans une jonction nanométrique ; l'optique, menant à des dispositifs photoniques très performants avec la mise en place de capteurs nanothermométriques (brevetés) dépassant les dispositifs commerciaux actuels ; la variation réversible de volume moléculaire, avec la réalisation des premiers nano-actuateurs à sens contrôlé dont la combinaison chimique avec des polymères a permis la mise en place de matériaux actifs (« muscles artificiels ») avec des applications avancées en robotique et en micro-/nanomécanique (projet ERC 2019 en cours d'évaluation). Chercheur très actif, Azzedine Bousseksou a été membre du réseau d'excellence européen sur le magnétisme moléculaire REX MAGMANET, de l'Institut européen sur le magnétisme moléculaire (EIMM), directeur du GdR « Magnétisme et commutation moléculaires » (2007-2011), co-coordonateur d'un GdRI franco-japonais (2004-2011), et membre du comité national du CNRS (2000-2004 et 2012-2016).

Son activité et sa production scientifiques sont exceptionnelles : plus de 300 publications (citées plus de 12 000 fois ; facteur h : 60), 14 brevets (dont 2 exploités), 4 chapitres de livre, 90 conférences dans des congrès internationaux, huit séjours invités à l'étranger.

Ses nombreuses reconnaissances et distinctions témoignent de son rayonnement scientifique, lui conférant une position de leader mondial : membre de l'Académie des sciences, de l'Académie européenne des sciences, de l'Académie européenne des sciences et des arts, membre fondateur de l'Académie algérienne des sciences et des technologies (2015) ; prix de la division Chimie de coordination (2003), Prix Langevin de l'Académie des sciences (2009), Médaille d'argent du CNRS (2010), prix de la Société coréenne du magnétisme (2012).

Le Prix Süe lui est attribué pour sa contribution au rayonnement de la chimie dans le domaine du magnétisme moléculaire et de l'étude des matériaux moléculaires bistables à transition de spin, et ses nombreuses responsabilités collectives.

Prix binationaux 2020

Prix franco-allemand « Georg Wittig-Victor Grignard »



• Walter Leitner

Après avoir obtenu sa thèse de l'Université de Regensburg (1989) sous la supervision d'Henri Brunner, effectué un postdoctorat au « Dyson Perrins Laboratory for Organic Chemistry » à l'Université d'Oxford (1990) avec John M. Brown, Walter Leitner a été recruté comme chercheur associé par le Max-Planck-Gesellschaft pour travailler dans le groupe « CO₂-Chemistry » à l'Université Friedrich-Schiller de Jena (1992-1995) et dirigé par Eckhard Dinjus. C'est à ce moment qu'il a commencé à développer la chimie du CO₂. En 1995, il rejoint le Max-Planck-Institut für Kohlenforschung comme chef de groupe et dirige plus tard les laboratoires techniques. Cet environnement lui permet d'établir son programme de recherche sur l'utilisation du CO₂ supercritique comme solvant. En 2002, il succède à W. Keim à la tête de la chaire de Chimie technique et pétrochimie à l'Institut für Technische and Makromolekulare Chemie à Aachen. Depuis 2017, il dirige le département « Molecular Catalysis » du Max-Planck-Institute for Chemical Energy Conversion (MPI CEC) à Mülheim an der Ruhr.

EuChemS: 50 ans et une chaine YouTube !



Née à Prague en 1970, la société de chimie européenne a fêté ses 50 ans le 3 juillet dernier en visioconférence*.

Pour l'occasion, elle a aussi créé sa chaine

YouTube, avec une première vidéo présentant au public ses actions, missions et objectifs**.

* www.youtube.com/watch?v=R-5lqWpssfY&feature=youtu.be

** www.youtube.com/watch?v=o-405XcYKIE

Prix franco-espagnol « Miguel Catalán-Paul Sabatier »



• Luis M. Liz-Marzán

Après son doctorat à l'Université de Saint-Jacques-de-Compostelle (Espagne), Luis Liz-Marzán est nommé chercheur associé au Van't Hoff Laboratory (Université d'Utrecht, Pays-Bas). Il rejoint le département de chimie

physique à l'Université de Vigo (1995-2012), avant d'intégrer le CIC biomaGUNE (Saint-Sébastien, Esp.) comme directeur scientifique.

Le professeur Liz-Marzán est l'un des leaders mondiaux de la chimie physique des colloïdes appliquée à la nanoplasmonique. Il a été l'un des pionniers dans la synthèse colloïdale de nanoparticules métalliques, avec des contributions très pertinentes sur le contrôle de la morphologie, la chimie de surface et l'assemblage de ces nanoparticules. Les recherches effectuées dans son groupe ne se sont toutefois pas limitées aux aspects synthétiques, mais ont inclus une caractérisation morphologique et optique de pointe, l'application de méthodes théoriques pour modéliser la croissance et les propriétés optiques des particules, et finalement leur mise en œuvre afin de concevoir des applications pour la détection ultrasensible et le diagnostic précoce de maladies.

Sa première contribution majeure a été le développement d'une méthode de croissance de couches uniformes de silice sur des nanoparticules d'or ainsi que sur d'autres métaux et des semi-conducteurs. D'autres travaux pionniers portent sur le développement de nouvelles nanoparticules à morphologie contrôlée. En 2017, Luis Liz-Marzán et ses collègues ont démontré qu'un laser femtoseconde pouvait être utilisé pour obtenir des nanotiges d'or avec une monodispersité optique de près de 100 %. Il a également contribué de façon notable à l'assemblage dirigé de nanoparticules en utilisant des poly-électrolytes pour former des multicouches aussi bien sur des substrats plats que sur des colloïdes sphériques ou des nanotubes de carbone.

Au cours de la dernière décennie, Luis Liz-Marzán et son groupe ont travaillé à développer des applications, principalement pour la détection et les outils de diagnostic. Sur la base de sa recherche fondamentale, il a conçu de nouveaux capteurs pour l'identification spécifique de composés chimiques à des concentrations extrêmement faibles. Outre les nanomatériaux plasmoniques, il s'est également intéressé aux nanocristaux semi-conducteurs et magnétiques, ainsi qu'à la formation de matériaux nanostructurés luminescents et magnétiques. Ces nanoparticules peuvent trouver des applications dans divers domaines comme l'énergie solaire, le stockage d'information et la bioimagerie.

Ses travaux font de lui le chercheur espagnol le plus cité dans le domaine de la science des matériaux avec 500 publications dans des revues prestigieuses – *Science, Nano Today, Materials Today, Nature Reviews Materials, ACS Nano*... – (62 000 citations, facteur h : 117). Reconnu à l'international, il a donné plus de 400 conférences dans de nombreux congrès et séminaires.

Il est Fellow de la Royal Society of Chemistry (R.-U.), de l'Optical Society (E.-U.), de l'Académie européenne des sciences, et membre élu de l'Académie royale des sciences exactes, physiques et naturelles espagnole. Ses travaux lui ont valu de nombreuses distinctions : Physical Chemistry Prize of Real Sociedad Española de Química (2009), Humboldt Research

Le professeur Leitner est un pionnier dans le domaine de la chimie du CO₂, notamment pour son utilisation à la fois comme solvant alternatif supercritique mais aussi comme réactif. Par ailleurs, il est aujourd'hui reconnu internationalement dans le domaine de la catalyse pour la chimie durable, en particulier pour avoir astucieusement su associer la catalyse au génie chimique (réactions en flux continu, support sur phase liquide ionique ou multiphasique). Parmi ses travaux les plus marquants, on retiendra notamment l'hydrogénation du CO₂ particulièrement en acide formique, ou la copolymérisation du CO₂ avec un époxyde pour former des polyéthercarbonates, dont les produits sont de nos jours industrialisés et commercialisés par Covestro (anciennement Bayer Materials Science) sous le nom de Cardyon®.

Sa remarquable production scientifique compte plus de 350 articles (index h : 66) et environ 60 brevets (dont certains en cours d'exploitation). Il a coédité plusieurs ouvrages – *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids* (Wiley, 1999), *Multiphase Homogeneous Catalysis* (Wiley, 2005), *Handbook of Green Chemistry, Vol 4-6 : Green Solvents* (Wiley, 2010) – et a été éditeur scientifique du journal *Green Chemistry* (2004-2016).

Ses travaux lui ont valu une renommée internationale (plus de 100 conférences et séminaires invités) et il a reçu en 2014 le prestigieux « European Sustainable Chemistry Award » de l'EuChemS.

Walter Leitner œuvre également pour la communauté scientifique par l'organisation de conférences et séminaires dans le but de promouvoir la chimie verte. Il a été notamment chairman des conférences « Green Solvents », membre du comité d'organisation du 15^e ICC (International Congress on Catalysis, Munich, 2013). Il a été choisi par l'EFCATS (European Federation of Catalysis Societies) pour organiser à Aachen le congrès Europacat 2019 – manifestation la plus importante autour de la catalyse en Europe –, et est également depuis 2019 le chairman des « Gordon Conference » sur la chimie verte.

Walter Leitner a tissé de longue date des liens forts avec la communauté scientifique française. Il collabore depuis les années 1990 avec les Universités de Rennes, Toulouse et CPE Lyon, et a notamment été le coordinateur du projet européen SYNFLOW (2010-2014). Il est actuellement impliqué dans le programme doctoral européen Erasmus Mundus « SINCEM » sur la chimie industrielle durable (partenariat 2012-2020 avec Lyon).

Il laisse son empreinte dans la communauté allemande, française et internationale des chimistes, en développant des approches originales et efficaces pour faire face aux nouveaux enjeux de notre société, tout en favorisant les échanges scientifiques et humains.

Award (2009), DuPont Science Award (2010), Medal of Real Sociedad Española de Química (2014), Blaise Pascal Medal in Materials Science of EURASC (2017), National Research Prize « Enrique Moles » in Chemical Science and Technology (2018), ERC Advanced Grant (2011 et 2018), Hermanos Elhuyar-Hans Goldschmidt Award of the German Chemical Society (2019). Luis Liz-Marzán a tissé des relations très fortes avec la France, où il a collaboré avec l'ENS, l'Université Claude Bernard, ISIS Strasbourg, l'Université Paris-Diderot. Il a été professeur invité à l'École normale supérieure Paris-Saclay (2018-2019), conférencier invité au Collège de France (2019-2020) et a récemment été sollicité par le Collège de France pour une chaire de professeur invité (2020-2021).

Prix franco-portugais



• João Rocha

João Rocha est un chimiste du solide de renommée internationale. Son parcours scientifique a commencé avec la RMN du solide sur des argiles et des zéolithes au cours de sa thèse en 1990 et de son postdoctorat dans le groupe de Jacek Klinowski à Cambridge. Depuis 1991, il mène ses recherches à l'Université d'Aveiro où il est habilité à diriger des recherches en 1997 et est nommé « Full Professor » en 1999. Il dirige actuellement l'Institut des Matériaux de l'Université d'Aveiro (CICECO) qu'il a fondé en 2002, le plus grand institut portugais dans le domaine de la science et de l'ingénierie des matériaux.

Ses recherches, qui couvrent un spectre particulièrement large, vont de domaines très fondamentaux jusqu'à des aspects très appliqués. Au-delà de la RMN du solide, qu'il continue à utiliser et développer comme outil de caractérisation avancée, il mène des recherches très fructueuses dans le domaine des solides poreux (synthèse de très nombreux analogues de zéolithes, des silicates de métaux de transition et de lanthanides), avec des applications surtout en catalyse mais aussi en magnétisme, luminescence, stockage et séparation de gaz. L'un de ces composés, un silicate de zirconium, a donné lieu à un médicament (Lokelma®) comme traitement de l'hyperkaliémie (excès de potassium dans le plasma sanguin). Il est également particulièrement reconnu pour ses travaux sur les MOF (« metal-organic framework ») et polymères de coordination incorporant des ions lanthanides, avec comme application principale la luminescence et la nanothermométrie. Il développe par ailleurs des recherches sur des nanoparticules d'oxydes en tant qu'agents de contraste en IRM, et sur des matériaux poreux pour le relargage contrôlé de petites molécules.

João Rocha entretient des liens avec de très nombreux chercheurs français (Caen, Lille, Bordeaux, Mulhouse) en chimie du solide et chimie des matériaux hybrides et poreux, RMN du solide ou encore chimie de coordination. Il est particulièrement investi dans le fonctionnement de la recherche française, participant à de très nombreux comités scientifiques et d'évaluation de laboratoires et réseaux français (PIA, HCERES, ANR, European Starting Grants, Labex MATISSE, CHARM3AT). Il s'est fortement impliqué dans le réseau européen COST MP1202 (2012-2016) sur le design des matériaux hybrides organiques/inorganiques.

Auteur de près de 500 articles (indice h : 74 ; environ 22 500 citations), coauteur de 25 chapitres de livre et co-inventeur de 4 brevets, João Rocha est membre de l'Académie

européenne des sciences (EURASC), de l'Académie des sciences du Portugal, de Chemistry Europe, Fellow de la Royal Society of Chemistry. En tant que membre du National Science and Technology Council, il fut conseiller du Premier ministre du Portugal (2012-2014). Il a reçu le « Prize for Scientific Excellence » (Portuguese Science Foundation, 2005), le « Madinabeitia-Lourenço Award » (Société espagnole de chimie, 2014) et le Prix Ferreira da Silva en 2016 (la plus haute distinction de la Société portugaise de chimie).

Prix des divisions 2020

Chimie de coordination

Les prix seront remis lors des prochaines Journées de chimie de coordination, qui se tiendront dans le cadre du congrès SCF21 (Nantes, 28-30 juin 2021).

Prix Chercheur-se confirmé-e



• Jean-René Hamon

Entré au CNRS en 1981, Jean-René Hamon a effectué sa thèse d'état soutenue en 1982 sous la direction scientifique de Didier Astruc dans le Laboratoire de Chimie des organométalliques de l'Université de Rennes 1 dirigé par René Dabard, sur l'élaboration de complexes sandwichs du fer(II) réservoirs d'électrons et l'activation de l'oxygène moléculaire via le radical anion superoxyde. Il a ensuite rejoint le groupe de Kenneth N. Raymond à l'Université de Californie à Berkeley (E.-U.) pour un stage postdoctoral au cours duquel il fut victime d'un tragique accident de travail où il perdit la vue et subit une sévère mutilation de la main gauche. À son retour à Rennes et avec l'aide de ses collègues, il s'est principalement intéressé à la conception, la synthèse et la réactivité de complexes organométalliques du fer dia- et paramagnétiques. Ses nombreux travaux traitent de la synthèse et de la caractérisation de complexes inorganiques du fer et autres complexes homo- et hétérobimétalliques, de l'isolation d'hydrures de fer à nombre d'électrons de valence variable, de la stabilisation d'intermédiaires de la réduction de l'azote moléculaire, de la communication électronique entre deux atomes métalliques au travers de divers ligands carbonés, ou encore de l'étude des complexes de bases de Schiff – dont il est maintenant un expert internationalement reconnu – et de leurs propriétés en tant que composés moléculaires ou catalyseurs.

La qualité de ses travaux originaux lui a valu la reconnaissance de la communauté : Prix Gineste de thèse de l'Université de Rennes 1 (1983), Médaille de bronze du CNRS (1983), Prix Cahours-Houzeau de l'Académie des sciences (1995). Nommé « Profesor Extraordinario » de l'Université catholique de Valparaiso au Chili (2010), il est élu à l'Académie européenne des sciences et des arts (2014).

Directeur de recherche CNRS à l'Institut des Sciences chimiques de Rennes (UMR 6226), Jean-René Hamon s'est aussi investi considérablement tout au long de sa carrière dans des collaborations internationales fructueuses, en particulier avec le Chili où il a été l'un des acteurs majeurs dans le développement des relations franco-chiliennes en chimie de coordination. Il est notamment à l'initiative de la mise en place d'un laboratoire franco-chilien (LIA CNRS) qui regroupe l'Institut des sciences chimiques de Rennes et sept

universités chiliennes, qu'il dirige depuis 2009. Membre très actif de la SCF, il a été vice-président (2007-2009) puis président (2010-2012) de la division Chimie de coordination.

Prix Jeune chercheur-se



• Kevin Bernot

Après sa thèse (2004-2007) effectuée sous la direction d'Andrea Caneschi dans le laboratoire de Dante Gatteschi à Florence en Italie, Kevin Bernot a étudié l'influence de l'anisotropie magnétique d'ions 3d et 4f sur les propriétés de chaînes et molécules-aimants. Ses travaux lui ont valu l'« ADocMolMag 2008 », prix de la meilleure thèse européenne en magnétisme moléculaire, décerné par le réseau européen MagMaNet. Lors de son postdoctorat dans le même laboratoire, il a démontré qu'une chiralité de spin peut être observée dans des molécules-aimants triangulaires.

Recruté en 2008 comme maître de conférences dans le laboratoire d'Olivier Guillou à l'INSA de Rennes (UMR 6626, Institut des sciences chimiques de Rennes), il y combine son expertise en magnétisme moléculaire avec celle du laboratoire centrée sur la luminescence des polymères de coordination à base de terres rares, étudiant ainsi les corrélations de magnéto-luminescence dans les molécules-aimants. Il développe alors un axe de recherche de la molécule vers le matériau en synthétisant des molécules-aimants luminescentes permettant de former des films dans lesquels leurs propriétés magnétiques sont préservées.

Habilité à diriger des recherches en 2015, il étudie actuellement l'agencement supramoléculaire de chaînes-aimants au sein de polymères de coordination ou sous forme de nanotubes supramoléculaires chiraux. Il collabore étroitement avec les autres chimistes rennais impliqués dans l'étude des propriétés magnétiques des molécules-aimants à base de lanthanides (B. Le Guennic, L. Norel, F. Pointillart, O. Cador...) ainsi qu'avec des partenaires étrangers (PICS FloRennes...).

Par ailleurs, il est responsable de l'enseignement de la thermochimie appliquée à l'INSA, intervient dans le Master cohabilité UR1-INSA-ENSCR, et est intervenu dans l'« École franco-indienne de magnétisme moléculaire ». Il a récemment vulgarisé le concept de molécules-aimants dans les *Techniques de l'Ingénieur*.

Coauteur de 92 articles et deux chapitres de livre, Kevin Bernot est membre Junior de l'Institut Universitaire de France (IUF, promotion 2017) et chairman du Congrès européen de magnétisme moléculaire (ECMM) qui aura lieu à Rennes en 2022.

Chimie du solide

Prix Chercheur-se



• Jean Daou

Professeur de l'Université de Haute-Alsace (UHA) et de l'Institut de Science des Matériaux de Mulhouse (IS2M), Jean Daou est responsable des relations Recherche au sein de l'École nationale supérieure de chimie de Mulhouse (ENSCMu) depuis 2016. La reconnaissance par ses pairs est venue en 2018 avec sa nomination pour cinq ans comme membre junior à l'Institut Universitaire de France (IUF). Il est également impliqué dans la Fédération Française des Matériaux (FFM) ainsi que dans le Groupe Français des Zéolithes (GFZ) dont il est le président depuis 2018.

Ses activités de recherche sont essentiellement centrées autour de trois axes. Le premier concerne la synthèse de matériaux poreux (zéolithes...) à distribution de taille contrôlée (nanoparticules, nanofeuilles, nanoéponges, matériaux hiérarchisés) et l'étude de leurs propriétés texturales et structurales. Le deuxième axe traite de la mise en forme de ces oxydes (films, membranes, billes, pastilles, peintures...). Le troisième s'oriente sur les applications de ces matériaux dans divers domaines tels que le stockage de l'énergie et la décontamination moléculaire. Un exemple d'application est l'utilisation de pastilles zéolithiques élaborées dans le cadre de la collaboration avec le Centre national d'études spatiales (CNES) pour le piégeage de polluants organiques afin de réduire la contamination moléculaire dans l'instrument Chem-Cam du rover Curiosity envoyé sur la planète Mars par la NASA. Ses travaux ont fait l'objet de 107 publications dans des revues internationales à comité de lecture, 13 brevets, 69 communications orales (dont 12 conférences invitées). Ils ont permis de développer une large sphère de compétences sur les matériaux poreux, de leur synthèse jusqu'à leur utilisation en milieu industriel. Dans le cadre de ces activités, il a eu l'occasion d'établir des collaborations avec des partenaires tant industriels qu'académiques aux niveaux national et international. Il a encadré 18 thèses, un attaché temporaire d'enseignement et de recherche, 2 postdoctorants et plusieurs stagiaires en Master 2 recherche. Ses compétences lui ont permis de faire partie de comités scientifiques et/ou d'organisation de congrès nationaux et internationaux.

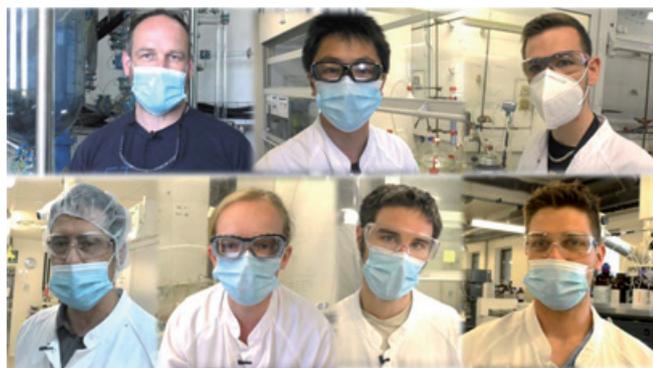
Prix de thèse



• Long Hoang Bao Nguyen

Après son Master en physico-chimie des matériaux dans le cadre du Master Erasmus Mundus MESC « Materials for Energy Storage & Conversion », Long Hoang Bao Nguyen a effectué sa

Témoignages de chimistes : la série continue !



Diverchim est une CDMO (« Contract Development and Manufacturing Organization ») spécialisée dans la fabrication de principes actifs pour des besoins de quelques dizaines de grammes à quelques centaines de kilogrammes. De la R & D au contrôle/assurance qualité, en passant par le « Kilo-Lab » et le pilote, des chimistes nous livrent le quotidien et la richesse de leur travail, et les spécificités de chaque maillon de la chaîne.

• <https://youtu.be/pedTrBW98mo>

Retrouvez l'ensemble des vidéos sur la chaîne YouTube de la SCF : www.youtube.com/user/SocChimFrance

thèse entre l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB, UMR 5026) et le Laboratoire de Réactivité et de Chimie des Solides (LRCS, UMR 7314, Amiens), sous la direction de Laurence Croguennec (Bordeaux) et Christian Masquelier (Amiens), et encadré par Dany Carlier et Jacob Olchowka (Bordeaux). Son travail de thèse intitulé « Cristallochimie d'oxyphosphates fluorés de vanadium : de l'étude de leur structure à leurs performances en batteries sodium-ion » s'inscrit dans le cadre du Réseau français sur le stockage électrochimique de l'énergie (RS2E).

Ses recherches sont centrées sur le contrôle de la relation synthèse-composition-structure pour une modulation des propriétés physico-chimiques et électrochimiques de matériaux de type $\text{Na}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_2\text{F}_3$. Une grande variété de voies de synthèse ont permis de préparer un grand nombre de matériaux nouveaux, en jouant sur la substitution cationique, anionique ou mixte. La structure de ces matériaux a été déterminée à différentes échelles, locale et à longue distance, en combinant diffractions (diffraction des rayons X et des neutrons), spectroscopies (RMN à l'état solide, absorption des rayons X et infrarouge) et calculs théoriques de type DFT. Les réactions de désintercalation et de réintercalation des ions Na^+ de la structure hôte ont été suivies operando en diffraction et absorption des rayons X synchrotron, et ces études ont démontré que tous les mécanismes, parfois inattendus, sont contrôlés par la nature du vanadium (V^{3+} en environnement fluoré, ou V^{4+} en environnement oxygéné très covalent) et par les ordres de charges.

Ces travaux, déjà récompensés par le Prix de thèse 2020 « Science et Technologie » de l'Université de Bordeaux, ont donné lieu à 5 publications et un chapitre de livre. Les résultats obtenus sont désormais exploités dans le cadre du projet européen H2020 NAIMA dirigé par la startup Tiamat pour développer une nouvelle génération de batteries Na-ion.

Chimie physique

Prix Chercheur-se confirmé-e



• Anne Zehnacker

Directrice de recherche au CNRS à l'Institut des Sciences Moléculaires (ISMO, Orsay), Anne Zehnacker travaille sur les aspects spectroscopiques de la chiralité. Elle cherche à caractériser la spécificité des interactions entre molécules chirales dans une paire moléculaire isolée en phase gazeuse, à basse température, par des méthodes de spectroscopie laser.

Un exemple récent est la différence de liaison hydrogène entre les deux énantiomères d'un neurotransmetteur et une séquence peptidique reproduisant la protéine du récepteur. Elle s'intéresse aussi à la caractérisation des interactions moléculaires par dichroïsme circulaire vibrationnel en phase condensée, par exemple à l'organisation d'un solide chiral.



• Elisabeth Lojou

Directrice de recherche au Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines (BIP, UMR 7281, Marseille), Elisabeth Lojou anime un groupe de bioélectrochimistes dont l'objectif est la compréhension et le contrôle des processus de transferts d'électrons interfaciaux impliquant des protéines et des enzymes redox multicentres. Les enzymes ciblées sont

extraites pour la plupart d'organismes extrémophiles, qui offrent une richesse de propriétés catalytiques.

Grâce à une nanostructuration spécifique des interfaces électrochimiques, ces bioélectrodes autorisent des applications originales en biotechnologie (biopiles, biosynthèse et biocapteurs notamment).

Prix Jeune chercheur-se



• Carine Michel

Chimiste théoricienne au Laboratoire de chimie de l'ENS Lyon, Carine Michel cherche à comprendre les réactions chimiques complexes qui ont lieu à l'interface solide/liquide dans des contextes comme la valorisation de la biomasse, la préparation et la désactivation de catalyseurs hétérogènes, etc. Elle a proposé pour cela un modèle de microsolvatation pour la catalyse hétérogène afin de déterminer les effets de l'eau solvant sur les mécanismes réactionnels et l'activité catalytique. Elle s'appuie également désormais sur des méthodes d'évènements rares et des approches hybrides pour prendre en compte explicitement l'eau liquide au cours des simulations de réaction, approches hybrides qu'elle développe en collaboration avec Stephan Steinmann au Laboratoire de chimie.

Prix de thèse



• Rémi Dupuy

Diplômé de l'ESPCI (École supérieure de physique et chimie industrielles) et de l'Institut d'Optique, Rémi Dupuy a effectué sa thèse sous la direction de Jean-Hugues Fillard à Sorbonne Université et en partie au CERN.

Ses travaux ont porté sur le processus de désorption induite par photons ou électrons dans les glaces moléculaires, et ses applications à l'astrochimie et à la dynamique du vide dans les accélérateurs.

Actuellement en postdoctorat au Fritz-Haber Institute (Berlin), il travaille sur la caractérisation des interfaces liquide-vapeur et glace-vapeur par XPS à pression ambiante.

Prix des groupes thématiques 2020

Chimie supramoléculaire

Prix Chercheur-se confirmé-e



• Mir Wais Hosseini

Membre émérite senior de l'Institut Universitaire de France (IUF), professeur de classe exceptionnelle 2 à l'Université de Strasbourg, Mir Wais Hosseini dirige le Laboratoire de Tectonique moléculaire. Son domaine de recherche est celui de la chimie supramoléculaire au sens large, sous plusieurs aspects bien distincts, allant des assemblages organisés à l'état cristallin aux mouvements moléculaires contrôlés (tournequets moléculaires). Son approche, relevant de la tectonique moléculaire, traite de la construction d'architectures moléculaires de grande taille dont les composants (« tectons ») sont assemblés par des interactions non covalentes*. L'intérêt de cette approche, fondée sur l'auto-assemblage et l'auto-

organisation moléculaire, réside dans le fait que la confection d'édifices moléculaires de grande taille (millimétrique), dont la structure peut être contrôlée et programmée selon une, deux, voire trois dimensions, est difficilement envisageable par une voie de synthèse classique fondée sur la création, étape par étape, de liaisons covalentes.

*Voir son article « La tectonique moléculaire : des molécules à l'organisation hiérarchique de la matière complexe », *L'Act. Chim.*, 2015, 399, p. 16-24, www.lactualitechimique.org/La-tectonique-moleculaire-des-molecules-a-l-organisation-hierarchique-de-la-matiere-complexe

Prix Jeune chercheur-se



• Sébastien Goeb

Sébastien Goeb a préparé une thèse de doctorat à l'Université de Strasbourg sous la direction de Raymond Ziessel sur l'étude du transfert d'énergie photo-induit dans des dyades à base BODIPY et des polyades organométalliques de ruthénium et d'osmium. Puis il a effectué un stage postdoctoral dans le groupe de Felix N. Castellano (États-Unis), où il a étudié des complexes de platine photo-actifs commutables. Après une deuxième expérience postdoctorale avec Jean-Luc Parrain à Marseille consacrée à la synthèse de cycles benzéniques tendus, il a été nommé chargé de recherche au CNRS en 2009 au sein du laboratoire MOLTECH-Anjou et a rejoint l'équipe de Marc Sallé. Depuis, son activité de recherche porte sur la conception d'architectures moléculaires stimulables construites par auto-assemblage. Plus précisément, il conçoit des hôtes moléculaires riches en électrons capables de moduler leurs propriétés de complexation par l'application d'un stimulus redox.

Glycosciences

Les prix du Groupe Français des Glycosciences (GFG), groupe à l'interface chimie-biologie, sont attribués tous les deux ans. Le prix du GFG (2 300 €) récompense un-e jeune scientifique (moins de 40 ans) ayant effectué l'essentiel de ses recherches dans le domaine des glycosciences et dont les travaux méritent d'être mis en valeur. Le prix Bernard Fournet-André Verbert (800 €) est destiné à permettre la participation de jeunes chercheur-ses (niveau fin de doctorat ou postdoctorat) à un congrès international sur les glycosciences où ils/elles devront présenter leurs travaux.

Exceptionnellement cette année, un prix spécial a été attribué à un jeune chercheur en postdoctorat très prometteur.

Prix du GFG



• Angélique Ferry

Angélique Ferry a effectué sa thèse à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) sous la direction de D. Crich et Xavier Guinchard et son stage postdoctoral dans le groupe de Frank Glorius à l'Université de Münster.

Actuellement maître de conférences dans l'équipe de Lubin-Germain au Laboratoire BioCIS (CY Cergy-Paris Université/CNRS), elle combine intelligemment les expertises acquises lors de sa formation, glycochimie d'un côté et réactions organométalliques de l'autre, pour développer de nouvelles approches synthétiques de glycosides non naturels via des méthodes catalytiques.

Elle a déjà obtenu de nombreuses récompenses dont le Prix de thèse Dina Surdin de la division Chimie organique de la SCF (2014), le Prix « Des femmes et des sciences » de l'Université Paris Seine (2018), et tout récemment le Prix Marc Julia (division Chimie organique de la SCF, voir n° 452 p. 48).

Prix Bernard Fournet-André Verbert



• Marine Houdou

Marine Houdou effectue actuellement sa thèse au sein de l'Unité de Glycobiologie structurale et fonctionnelle (UMR 8576, Université de Lille/CNRS). Ses recherches mêlent glycopathologies rares connues sous le nom de troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) et homéostasie ionique cellulaire. Son objectif est de révéler l'importance cruciale des ions manganèse dans les processus de glycosylation se déroulant dans l'appareil de Golgi.

Prix spécial du GFG



• Bastien Bissaro

Bastien Bissaro a obtenu en 2014 sa thèse au Toulouse Biotechnology Institute (UMR INRA 792 et UMR CNRS 5504) et a effectué deux stages postdoctoraux en Norvège. Il est actuellement stagiaire postdoctoral à l'Université Aix-Marseille où il travaille dans l'UMR Biodiversité et Biotechnologie Fongiques (INRAE). Biochimiste de formation, passionné par le monde fascinant des sucres, des enzymes et des champignons, ses centres d'intérêt scientifiques portent sur le déchiffrement et l'ingénierie de systèmes enzymatiques soutenant l'émergence de la bioéconomie.

Ce jeune chercheur prometteur a déjà publié plus de vingt-cinq articles ainsi qu'un brevet.

Manifestations

15 octobre 2020

PhotoOnline

Webconférence

Les jeunes chercheurs de la subdivision Photochimie, photophysique et photosciences (SP2P) organisent une première webconférence qui sera l'occasion pour les doctorants, postdoctorants et jeunes chercheurs de présenter leurs travaux et de discuter de leurs avancées.

Le programme comprendra les conférences plénières de Christophe Coudret (Université Paul Sabatier, Toulouse) et de Rémi Dupuy (Institut Fritz-Häber, Berlin), prix de thèse de la division Chimie physique 2020.

Deux types de communication sont proposées aux jeunes chercheurs : flash (3 min) ou classique (15 min) sur les thèmes en lien avec les photosciences.

Soumission des résumés avant le 15 septembre.

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeGJd6XE29c6fQHGy1gup2dfp9UxG5Wj5hvbq6LYGMvebr1QQ/viewform>

Contact : photonline.sp2p@univ-lille.fr



30 novembre- 2 décembre 2020 Journées de formulation Compiègne

La 20^e édition des Journées de formulation est organisée par le groupe Formulation de la SCF, l'unité de recherche « Transformations intégrées de la matière renouvelable » (TIMR UTC/ESCOM) et le consortium du projet Interreg ValBran, en partenariat avec la SFR Condorcet et le pôle de la bioéconomie IAR.

Sur le thème « **Substitution et reformulation - Défis d'aujourd'hui, produits de demain** », ce rendez-vous sera l'occasion de mettre en avant la transversalité des outils, des méthodes et des compétences permettant de lever les verrous scientifiques et techniques rencontrés dans la démarche de substitution de matières premières et du travail de reformulation des produits et des matériaux qui en découle.

Seront abordés les motifs de la substitution (contraintes réglementaires, pression sociétale, réponse aux nouvelles tendances, enjeux logistique/économique/technique...), les conditions d'une substitution réussie (réponse à un besoin/marché, acceptabilité sociétale, enjeux économiques...), ainsi que les outils et méthodes d'aide à la décision (ACV, modélisation, structures de recherche communes...).

La thématique sera ensuite illustrée à travers de nombreux exemples et retours d'expérience issus de domaines variés tels que l'agroalimentaire, la cosmétique, les phytosanitaires, les peintures/vernifs/adhésifs, la pharmaceutique... et se clôturera par un échange sur les défis de demain en termes de substitution et de reformulation.

Une session d'une demi-journée sera consacrée au projet ValBran (Valorisation du son de blé en molécules tensioactives) et une session spécifique sera dédiée aux startups nées d'une problématique de substitution, dans le but de donner de la visibilité à ces petites structures émergentes et souvent porteuses d'innovation.

Soumission des résumés jusqu'au 1^{er} octobre.

<https://jf2020.utc.fr> ; journeesformulation2020@utc.fr

Nouvelles dates

30 novembre-2 décembre 2020 Quoi de neuf en chimie du solide ?

Pessac

Voir n° 452, p. 46 et 49.

Soumission des résumés jusqu'au 1^{er} octobre, inscription jusqu'au 15 octobre.

<https://qncs2020.sciencesconf.org>

6-9 avril 2021

34^e JIREC

« Chimie de synthèse et synthèse en chimie »

Mondonville

Voir n° 446, p. 66.

www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2020-a-Toulouse.html

jirec2020@societechimiquedefrance.fr

Le courant passe : trois nouveaux épisodes



Quand des stagiaires se muent en électrochimistes « do it yourself »... Sous l'impulsion d'Emmanuel Maisonhaute (division Chimie physique de la SCF), à travers le projet libre « Le courant passe », des stagiaires montpelliérains de tous horizons ont échafaudé une variété d'expériences électrochimiques à faire à la maison : de la construction de piles à l'écriture électrochimique, en passant par l'électrochimie sans fil, et même l'élaboration d'un potentiostat (voir les nouveaux épisodes ci-dessous). Preuve que la chimie, et ici particulièrement l'électrochimie, est pleine de ressources créatives insoupçonnées !

Épisode 4 : « Le stylo électrochimique n° 2 »

(expérience réalisée par Romain Diebolt, IUT Mesures Physiques de Montpellier)

<https://youtu.be/qCRGiS6Lh-Q>

Épisode 5 : « La pile Volta »

(expérience réalisée par Manon Guegan--Tournadre, Master 1 Chimie, Université de Montpellier)

La solution est donnée dans l'épisode 6* (pdf accessible dans les commentaires de la vidéo).

<https://youtu.be/jjb7eRQ8dLO>

Épisode 6 : « Décoloration de la bétadine »

(expérience réalisée par Hamza Faryssy, IUT de Montpellier-Sète)

<https://youtu.be/wqqizTqnavM>

* Pour participer, contactez Emmanuel Maisonhaute : emmanuel.maisonhaute@sorbonne-universite.fr

Pour (re)voir les épisodes précédents et accéder aux pdf explicatifs :

www.youtube.com/playlist?list=PL4-5RJd2olUwrvTe3DuxuikS14xa0iJpy

* www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/lecourantpasse_s1_e6.pdf



Nouvelles générations d'OLED phosphorescentes

Depuis quelques années, l'électronique organique (EO), ou « électronique plastique », commence à jouer un rôle majeur dans l'électronique moderne et sera sans conteste une partie de l'électronique de demain [1]. Cette nouvelle électronique, dont les trois dispositifs majeurs sont la cellule solaire, le transistor à effet de champ et la diode organique électroluminescente (OLED, « organic light-emitting diode »), est basée sur des semi-conducteurs organiques. L'OLED émet de la lumière par application d'un champ électrique (phénomène d'électroluminescence) et est, à l'heure actuelle, le dispositif le plus mature de l'EO. Si aujourd'hui on retrouve les OLED principalement dans l'affichage électronique (smartphones, tablettes, téléviseurs de dernière génération), elles joueront également demain un rôle clé dans l'éclairage basse consommation [2-3]. Les OLED possèdent de nombreux avantages : leur consommation énergétique est plus faible que celle des LED classiques ; elles peuvent être fabriquées sur des supports souples, voire enroulables [1], et être usinables par voie humide. Elles sont constituées d'une superposition de couches de matériaux organiques – dont la couche émissive de lumière, appelée EML (« emissive layer ») – déposées entre deux électrodes, qui vont aider à l'injection, au transport et à la recombinaison des charges au sein de l'EML (voir structure d'une OLED *figure 1a*). Il existe aujourd'hui trois types d'OLED, différenciés par les phénomènes d'émissions de lumière : les OLED à base de matériaux fluorescents, dites de première génération [4] ; les OLED à base de matériaux phosphorescents, dites de seconde génération [5] ; et les OLED à base de matériaux TADF (« thermally activated delayed fluorescence »), dites de troisième génération [6].

Les PhOLED

Les OLED phosphorescentes de seconde génération, appelées PhOLED, sont aujourd'hui les plus matures de la technologie OLED. Dans une PhOLED, l'EML est composée d'un couple matrice hôte organique (90-95 %)/émetteur phosphorescent (complexe organo-métallique, généralement d'iridium, 5-10 %). Le principe de fonctionnement est basé sur la génération et combinaison de paires électron-trou (exciton) dans la matrice organique, puis le transfert des excitons formés vers l'émetteur phosphorescent par une cascade de transferts d'énergie des états singulet et triplet (*figure 1b*). Grâce à cette cascade de transferts d'énergie, le rendement interne du dispositif peut atteindre 100 % [5].

Ces vingt dernières années, les PhOLED ont connu un développement formidable, atteignant des rendements quantiques externes

(EQE, « external quantum efficiency », correspondant à l'efficacité de l'OLED) extrêmement élevés, proches des limites théoriques. Depuis le début des recherches sur les OLED, l'émission de lumière bleue a toujours été difficilement maîtrisable car instable et peu efficace. Malgré les fantastiques progrès des dix dernières années, c'est aujourd'hui encore un verrou important à lever, tout particulièrement en termes de stabilité. En effet, que ce soit pour un matériau fluorescent ou pour un matériau phosphorescent, il est intrinsèquement difficile d'injecter des charges dans un émetteur de lumière bleue, du fait du large écart entre les orbitales frontières.

Dans ce domaine très concurrentiel des PhOLED, une grande partie des recherches menées ces dix dernières années a concerné l'amélioration des propriétés des matrices hôtes pour les rendre de plus en plus adaptées à celles des émetteurs phosphorescents (pour lesquels il existe une très faible diversité moléculaire). Ainsi, grâce à des travaux d'ingénierie moléculaire de ces matrices, les performances des PhOLED ont pu être augmentées au fil des années, dépassant aujourd'hui des rendements quantiques externes de 30 % [7]. Cependant, il aura fallu plusieurs années aux chercheurs avant de parfaitement définir le cahier des charges d'une matrice hôte performante pour PhOLED. Ainsi, on considère aujourd'hui qu'une matrice hôte idéale doit posséder :

- Une haute énergie de l'état triplet E_T , a minima supérieure à celle du dopant phosphorescent utilisé, propriété indispensable pour assurer les transferts d'énergie de la matrice vers le dopant phosphorescent (*figure 1a*). Ainsi, pour un émetteur phosphorescent rouge, la matrice devra posséder un état triplet supérieur à 2 eV ; pour un émetteur phosphorescent vert, un état triplet supérieur à 2,5 eV ; et pour un émetteur phosphorescent bleu, un état triplet supérieur à 2,7 eV.
- Un caractère ambipolaire, c'est-à-dire des mobilités pour les deux porteurs de charges, trous et électrons, à la fois élevées et équilibrées. Ce paramètre est particulièrement important car il détermine l'efficacité des recombinaisons électron-trou dans l'EML, et donc la performance de la diode.
- Des niveaux d'énergie des orbitales frontières HOMO/LUMO adaptés au niveau de Fermi des électrodes pour assurer une injection efficace des charges. Cependant, plus le niveau d'énergie de l'état triplet de la matrice est élevé, plus il est difficile d'ajuster dans le même temps ces niveaux d'orbitales frontières.
- Une haute stabilité thermique et morphologique, propriété essentielle pour contribuer à une bonne stabilité des dispositifs dans le temps. Cependant, la stabilité physique de la matrice est loin d'être la seule propriété impliquée dans les dégradations des PhOLED qui

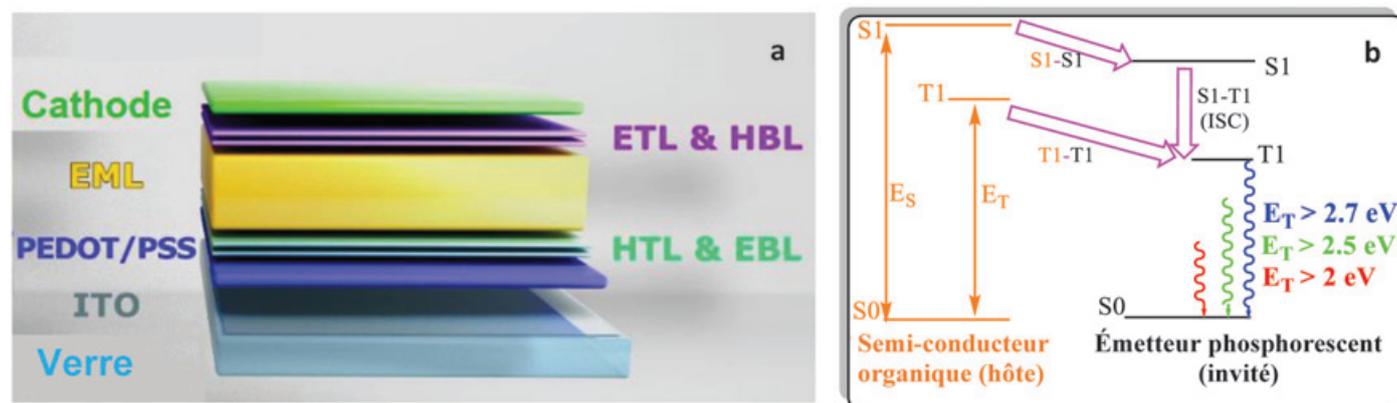


Figure 1 - a) Représentation schématique d'une OLED. b) Principe des cascades d'énergie dans la couche émissive d'une PhOLED.

ETL : « electron transporting layer » ; HBL : « hole blocking layer » ; HTL : « hole transporting layer » ; EBL : « electron blocking layer » ; EML : « emissive layer » ; ITO : « indium tin oxide » ; PEDOT/PSS : poly(3,4-éthylènedioxythiophène)/polystyrène sulfonate.

sont encore mal comprises aujourd'hui [8]. La stabilité des PhOLED bleues étant toujours un problème majeur qui freine leur développement, l'étude des phénomènes qui entraînent ces dégradations [8] apparaît particulièrement indispensable. Les règles de design moléculaire permettant de réunir toutes ces propriétés au sein d'une matrice sont aujourd'hui bien connues et plutôt bien maîtrisées (elles ne seront pas développées en détail ici mais sont décrites dans de nombreux travaux récents, voir [9]). Cependant, la présence d'hétéroatomes (N, S, P, O principalement) dans la plupart de ces matrices semble être une cause d'instabilité dans les PhOLED (notons que la stabilité des

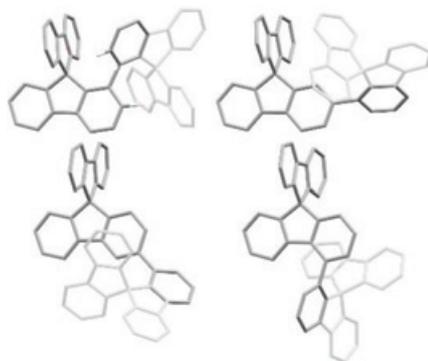


Figure 2 - Matériaux hôtes PHC les plus performants (décembre 2019) en tant que matrice hôte dans des PhOLED bleues (émetteur : Flrpic (bis[2-(4,6-difluorophényl)pyridinato](picolato)iridium(III)).



complexes phosphorescents est également un problème central), et des études récentes mettent tout particulièrement en évidence l'instabilité des liaisons carbone-hétéroatomes [10]. Depuis quelques années, les recherches se tournent donc vers des matrices constituées uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène (appelées PHC, « pure hydrocarbon »), car elles présentent une stabilité accrue (tout particulièrement dans leur état triplet) par rapport aux matrices composées d'hétéroatomes, ce qui permet de stabiliser l'électroluminescence. Cependant, les performances des matériaux PHC comme matrice hôte pour des émetteurs phosphorescents bleus sont longtemps restées très faibles car il est très difficile d'obtenir des matrices PHC combinant toutes les propriétés mentionnées ci-dessus, et tout particulièrement un bon transport de charge. En 2019, grâce aux connaissances acquises depuis vingt ans dans ce domaine, un résultat majeur a pu être obtenu. En effet, grâce à des travaux d'ingénierie moléculaire basés sur l'isomérisation de position, une nouvelle génération de matériaux PHC a pu être développée [11]. Ces molécules sont construites sur différents assemblages d'unités spirobifluorène, une brique de construction très stable et très efficace en électronique organique [12-13]. Ces dimères de spirobifluorène (figure 2) possédaient toutes les propriétés énumérées ci-dessus, et malgré un transport de charge faible, ce dernier était équilibré (mobilité des électrons et des trous du même ordre de grandeur), point important pour maximiser l'émission de lumière. Ces semi-conducteurs apparaissaient donc parfaitement adaptés pour ce type d'applications. Ainsi, intégrées comme matrice hôte dans une PhOLED, ces molécules ont conduit à de très hautes performances (EQE > 23 %), établissant un nouveau record pour des PhOLED bleues à base de PHC, très proche de celui obtenu en utilisant des matrices incluant des hétéroatomes. Ces résultats marquants ont mis en évidence la possibilité d'obtenir des PhOLED à très haute performance utilisant des matériaux PHC, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine.

Ainsi, dans ces travaux, le design moléculaire des matrices PHC est crucial et est basé sur l'isomérisation de position, un concept central en chimie organique. L'isomérisation de position peut en effet avoir des conséquences remarquables sur les propriétés des molécules car une simple modification structurale peut fortement influencer les propriétés électroniques d'un semi-conducteur, et donc les performances des dispositifs électroniques correspondants [13]. Bien que prometteur, ce concept reste peu utilisé en optoélectronique organique [13-14]. C'est pourtant grâce à l'isomérisation de position (modification de la position du lien spirobifluorène-spirobifluorène) que des ajustements électroniques importants ont pu être effectués sur ces semi-conducteurs PHC, permettant d'atteindre de très hautes performances une fois intégrés dans le dispositif.

Pour conclure, bien que connus depuis des dizaines d'années, les matériaux PHC représentent une nouvelle classe de matériaux possédant des caractéristiques très intéressantes pour stabiliser certains dispositifs électroniques. D'une manière générale, ce type de matériaux est très stable, peut être aisément synthétisé et permet aujourd'hui d'atteindre de très hautes performances dans certains dispositifs électroniques. Leurs performances en tant que matrice hôte dans des PhOLED étant désormais aussi élevées que celles utilisant des hétéroatomes, ce type de matériaux va offrir dans les années à venir de nouvelles perspectives dans le domaine des PhOLED, mais aussi plus généralement dans celui de l'électronique organique. Dans une industrie en pleine mutation, les avancées des laboratoires de recherche sont capitales et déterminent les technologies futures [1]. Un des rôles des OLED pour le futur sera de contribuer à la baisse de la part liée à l'éclairage dans la consommation électrique mondiale, et pour cela, il faudra obtenir des OLED émettrices de lumière blanche stables et efficaces. Les PhOLED blanches utilisant des matériaux PHC représentent la prochaine étape clé vers ces avancées.

L'auteur remercie l'ensemble des collaborateurs qui ont contribué au développement de ces thématiques dans l'équipe depuis quinze ans, ainsi que l'ANR (projets HOME-OLED, MEN IN BLUE et SPIRO-QUEST), l'ADEME et la Région Bretagne (projets MAIA et DIADÉM) pour leurs soutiens financiers.

- [1] N. Savage, *Nature*, **2019**, 576, p. S20-S22.
- [2] Nos logements en 2050 : quelles évolutions pour notre habitat ? , Rapport ADEME, **2016**, www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/fiche-evolution-habitat-2050.pdf
- [3] R. Mertens, *The OLED Handbook: A Guide to OLED Technology, Industry & Market*, **OLED-Info**, **2019**.
- [4] C.W. Tang, S.A. Vanslyke, *App. Phys. Lett.*, **1987**, 51, p. 913-915.
- [5] M.A. Baldo *et al.*, *Nature*, **1998**, 395, p. 151-154.
- [6] G. Méhes *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 11311-15.
- [7] C.-C. Lin *et al.*, *Chem. Mater.*, **2017**, 29, p. 1527-37.
- [8] S. Scholz, D. Kondakov, B. Lüssem, K. Leo, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, p. 8449-8503.
- [9] F. Lucas *et al.*, *Adv. Opt. Mat.*, **2020**, 8, art. 1901225, <https://doi.org/10.1002/adom.201901225>.
- [10] H. Li *et al.*, *Chem. Mater.*, **2019**, 31, 1507-19.
- [11] L.J. Sicard, H.-C. Li, Q. Wang, X.-Y. Liu, O. Jeannin, J. Rault-Berthelot, L.-S. Liao, Z.-Q. Jiang, C. Poriel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 3848-53.
- [12] C. Poriel, J. Rault-Berthelot, *J. Mater. Chem. C*, **2017**, 5, p. 3869-97.
- [13] C. Poriel, L. Sicard, J. Rault-Berthelot, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 14238-54.
- [14] C. Poriel, J. Rault-Berthelot, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, p. 1818-30.

Cette fiche a été préparée par **Cyril PORIEL**, directeur de recherche au CNRS, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, Université de Rennes (cyril.poriel@univ-rennes1.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*			Abonnement électronique seul*
	France métropolitaine	DROM-COM / Zone 1**	Zone 2**	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	Particuliers <input type="checkbox"/> 55 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	Lycées <input type="checkbox"/> 70 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	Institutions <input type="checkbox"/> 155 €

* Courriel obligatoire ** Zone 1 : Union européenne et Suisse ; Zone 2 : reste du monde.

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

Dernières parutions :

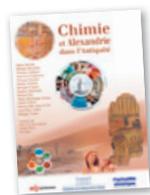
- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €
- Chimie et développement durable (mars-avril 2018) : 32 €
- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €



Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

Dernières parutions :

- Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité (janv. 2020) : 25 €
- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €



À commander
chez votre libraire
ou directement sur
laboutique.edpsciences.fr

Bon de commande

Nom Prénom

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)

Code postal Ville Pays

Tél Courriel

Adresse IP (pour l'abonnement multiple).....

Montant total de la commande (frais de port inclus) :

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal
France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp
- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité
Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris - Tél. : 01 40 46 71 66/60.

abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org

Congrès SCF2021



28 – 30 juin 2021

**Cité des Congrès
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

**Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes :
26-27 juin 2021**

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

Inscriptions/Soumissions : ouverture début octobre 2020