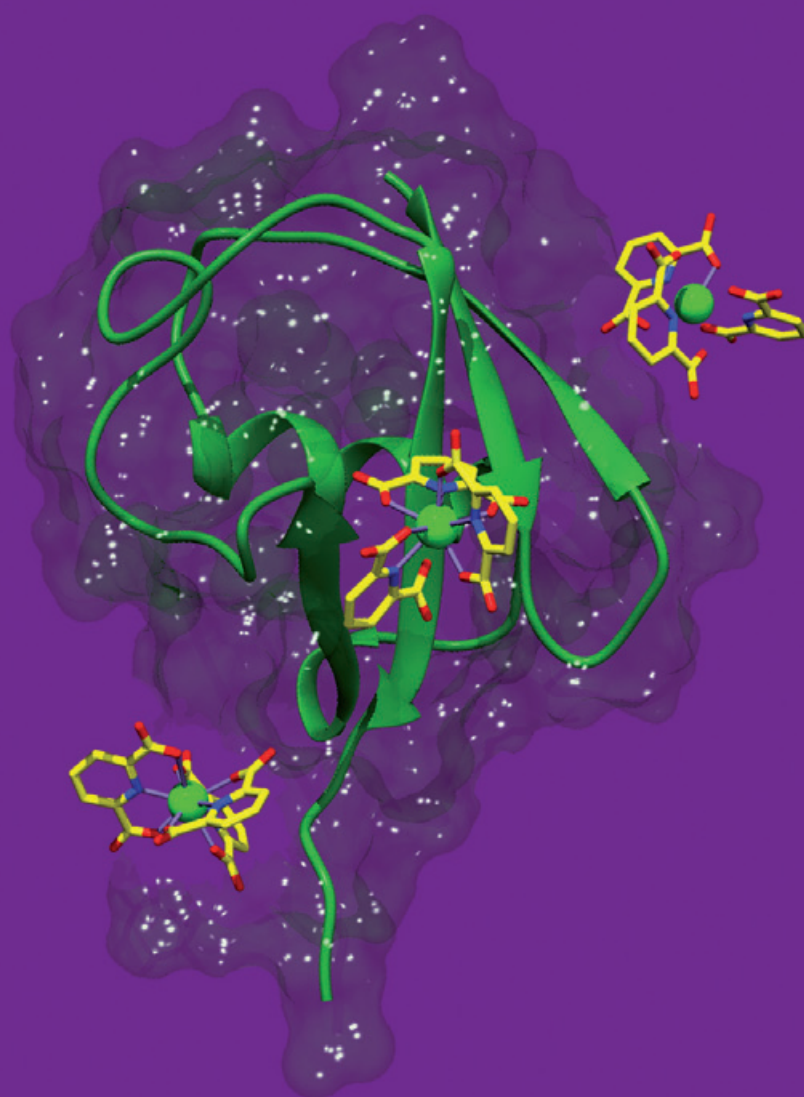


N° 475 - JUILLET-AOÛT 2022

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**BEAUTÉ
BIOSOURCÉE**

.....
**COMPLEXE DE
LANTHANIDE
À TOUT FAIRE**

.....
**DEMAIN
LE CARBONE**



CONFÉRENCE INTERNATIONALE

MATÉRIAUX

LILLE GRAND PALAIS · 24-28 OCTOBRE 2022

14 COLLOQUES

DANS UN MÊME LIEU !

Une occasion unique de rencontrer
l'ensemble de la communauté
française des matériaux.



<https://materiaux2022.org>

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 : Stanislas Pommeret
Partenariats : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

RÉDACTION

SCF, 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 : Roselyne Messal
Responsable de L'Actualité Chimique Découverte :
Minh-Thu Dinh-Audouin

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, K. Cariou, P. Colomban,
C. de Novion, K. Fajerweg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier,
E. Gras, N. Griffete, 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, A.-V. Ruzette, S. Tencé, H. This,
H. Toulhoat, 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 60/66
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 2022 – Tous droits de reproduction réservés
Dépôt légal : juillet 2022

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.



Idéaliste et réaliste face aux défis

Certes, l'instabilité géopolitique liée aux conflits freine des pans entiers de la chimie – les métaux, les catalyseurs –, mais restons engagés et créatifs.

Dans ce numéro d'été, nos auteurs partagent des résultats et des travaux porteurs d'espoir. Nous n'allons pas condamner les erreurs et excès, mais nous nourrir du passé et des recherches en cours pour apporter des solutions. La créativité des chimistes offre des solutions innovantes, inattendues et efficaces, qui minimisent les impacts sur le climat, l'eau, l'énergie, la santé, la diversité, l'égalité. Tous les chimistes sont aux manettes ; ils exercent un fabuleux métier.

Un autre regard sur la science

Pour relever les défis, il faut raisonner différemment : Hervé This accuse ceux qui jugent la science inutile, hors du monde, avec des arguments idiots, et Marc Fontecave plaide pour une nouvelle chimie. À découvrir.

Toujours dans l'esprit de faire plus, de créer en protégeant la planète, les articles de Recherche & Développement de ce numéro révèlent un complexe de lanthanide à tout faire, des inhibiteurs, le contrôle temporel des

matériaux, un stockage sûr de l'hydrogène. Nul doute, les chimistes sont prolifiques et innovent.

L'industrie respecte l'environnement

On en parlait, elle l'a fait ! L'industrie adopte et intègre les démarches de développement durable en explorant les possibilités de la chimie conventionnelle, du biosourcing et de la biologie de synthèse. Dans ce numéro, nous mettons en avant les alcanes biosourcés en cosmétique, et ce n'est qu'un début !

Les fondements inébranlables

La chimie est indissociable de ses fondateurs et donc de l'histoire. Le mot « calorique » ne vous est pas inconnu mais en connaissez-vous l'origine ? Autre discipline indispensable pour appréhender le progrès, l'enseignement : il figure au sommaire et remplit son rôle d'outil de diffusion de notre science.

Un bel été à nos fidèles lecteurs et lectrices.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

sommaire

N° 475- JUILLET-AOÛT 2022

ÉDITORIAL

Idéaliste et réaliste face aux défis, par **P. Pineau**

CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE

À propos d'hyaluronates, par **P. Avenas**

À PROPOS DE

Demain le carbone : une nouvelle chimie, par **M. Fontecave**

La science inutile ? La science hors du monde ? Assez avec cette rengaine idiote !, par **H. This**

L'étonnante fluorescence naturelle des vins, par **B. Valeur**

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le tris-dipicolinate de lanthanide : un complexe à tout faire ?, par **O. Maury, C. Balogh, I. N'Dala Louika, J. Salaam, A. D'Aléo, S. Denis Quanquin, E. Dumont, C. Andraud, N. Gillet, F. Riobé, L. Veyre, C. Thieuleux, C. Camp, G. Pilet, S. Rigaut, H. Le Bozec, B. le Guennic, K. Costuas, A. Roux, C. Chapelle, E. Girard et N. Giraud**

Les inhibiteurs bisubstrats de méthyltransférases virales, par **R. Ahmed-Belkacem, J.-J. Vasseur et F. Debart**

Gel-sol-gel ou sol-gel-sol ? Le contrôle temporel des propriétés de matériaux par une alimentation chimique, par **E. Olivieri et A. Quintard**

Les LOHC, une forme de stockage sûre de l'hydrogène, par **V. Meille et I. Pitault**

Principes et substances actifs

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par **J. Fournier et J.-M. Paris**

INDUSTRIE

Les alcanes biosourcés en cosmétique : chimie conventionnelle versus biologie de synthèse, par **A. Piccirilli et D. Lanquetin**

ENSEIGNEMENT ET FORMATION

Mettre de l'ordre dans les espèces, par **J. Randon, V. Dugas et C. Demesmay**

HISTOIRE DE LA CHIMIE

Le calorique : un modèle historique utile à l'enseignement scientifique (première partie), par **E. Jacques**

EN BREF

LIVRES ET MÉDIAS

AGENDA

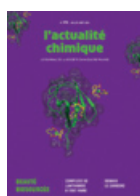
ACTUALITÉS DE LA SCF

FICHE CATALYSE

Fiche n° 56 : La désorption en température programmée des oxydes d'azote (DTP-NO_x) : une méthode originale pour la caractérisation de surfaces d'oxydes, par **C. Thomas**

UN POINT SUR

Fiche n° 96 : De l'étude de la Lune à la maladie d'Alzheimer, par **F. Moynier**



Couverture :

Complexe tris-dipicolinate de lanthanide en interaction supramoléculaire avec une protéine. © N. Gillet *et al.*

Conception graphique : magdesign.fr

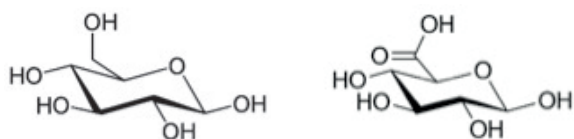
À propos d'hyaluronates

Un hyaluronate est un sel ou un ester de l'acide *hyaluronique*, un nom compliqué mais bien connu car ce produit est très utilisé en médecine et en cosmétique. Il fait même l'objet d'une certaine mode, entretenue par une publicité basée sur ses effets dits *anti-âge*.

Une découverte dans l'œil

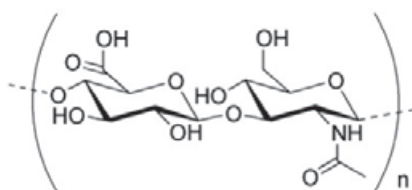
En 1934, les biologistes américains Meyer et Palmer découvrent dans l'humeur vitrée de l'œil (d'une vache) un nouvel acide qu'ils nomment *hyaluronic acid*, formé de *hyal-* + *uronic acid*. L'élément *hyal-* vient du grec *hualos*, « verre », dont dérivent *hualinos*, « transparent comme le verre », d'où en français *hyalin*, et *hualoïdés* « qui ressemble au verre », d'où l'*humeur hyaloïde*, nom savant de l'humeur vitrée.

Quant à l'élément *-uronique*, il était apparu en allemand (*Glykuronsäure*) en 1879 à propos de l'oxydation du glucose en acide glucuronique, isolé pour la première fois dans l'urine (en grec, *ouron*) : c'est la fonction hydroxy-méthyle (-CH₂OH) du glucose qui est oxydée en acide carboxylique.



Glucose > oxydation > acide glucuronique

Or l'acide hyaluronique est un polysaccharide azoté, en l'occurrence un polymère du disaccharide associant cet acide glucuronique et une glucosamine.



Acide hyaluronique

En résumé, *hyal-* rappelle la découverte de l'acide hyaluronique dans l'humeur vitrée et *-uronique* vient, par l'acide glucuronique, du nom de l'urine.

Une omniprésence dans l'organisme

L'acide hyaluronique est présent dans l'humeur vitrée de l'œil, ainsi que dans la synovie où il participe à la lubrification des articulations, et plus largement dans la plupart des tissus conjonctifs tels que ceux de la peau, dont le vieillissement se traduit par une perte d'acide hyaluronique. C'est pourquoi cet acide (ou l'hyaluronate de sodium) est utilisé en ophtalmologie, en rhumatologie et en dermatologie : appliqué en gel dans des crèmes, ou par injection sous-cutanée, il réhydrate, repulpe la peau et atténue les rides.



© L'Oréal.

C'est l'effet *anti-âge* évoqué en introduction, qui fait penser aussi à un produit peut-être encore plus connu, et parfois décrié, le *botox*.

Hyaluronate et botox, deux armes contre les rides

Le terme *botox* vient de l'un des noms de marque, *Botox*[®], abréviation du nom anglais, *botulinum toxin* (*BoTox* attesté en 1982) de la toxine botulique, la protéine neurotoxique sécrétée par la bactérie *Clostridium botulinum*, isolée en 1895 dans une charcuterie. En effet, cette neurotoxine est responsable du *botulisme*, de l'allemand *Botulismus* attesté en 1855, dérivé du latin *botulus*, « boudin, saucisson ou autre boyau farci », à cause des intoxications paralysantes dues à un défaut ou un mauvais usage des conserves alimentaires. Le mot *boyau* lui-même vient du latin *botellus*, diminutif de *botulus*.

Quant au nom de genre *Clostridium*, il vient du grec *klôstêr*, « fuseau », de *klôthein*, « filer », à cause de la forme de ces bactéries anaérobies vues au microscope.

La redoutable toxine botulique est proche de celle du tétanos (dû au *Clostridium tetani*, du grec *tetanos*, « rigidité, paralysie », du verbe *teinein*, « tendre »). Injectée de manière contrôlée sous la peau, elle réduit les rides en paralysant les muscles qui les provoquent, un effet complémentaire de celui de l'acide hyaluronique.

Épilogue

L'acide *hyaluronique* et le *botox*, employés pour tenter de « réparer des ans l'irréparable outrage », ont été découverts dans des milieux biologiques bien différents, comme le révèle l'étymologie de leurs noms.

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

Demain le carbone : une nouvelle chimie

L'humanité commence à répondre au défi climatique en s'engageant dans une révolution énergétique et environnementale sans précédent. Si des mesures collectives et individuelles doivent être mises en place dès aujourd'hui pour conduire à des économies d'énergie, à moins de gaspillages et à plus de sobriété, car l'énergie sera plus rare et plus chère, et parce que les ressources de la planète, prenons-en conscience, ne sont pas infinies, une partie de la solution résidera dans la recherche, fondamentale, technologique et industrielle, et dans l'innovation. Il est illusoire de penser que la production exclusive d'énergies vertes, remplaçant énergies fossiles et nucléaire, le stockage des énergies intermittentes, les transformations des méthodes de l'agriculture et des procédés industriels les plus émetteurs de gaz à effet de serre, l'électrification massive de la mobilité et la rénovation thermique, soient possibles à très court terme et accessibles sans acquisition de nouvelles connaissances fondamentales et de nouvelles technologies. Ce message prend toute sa valeur en cette année de célébration des sciences fondamentales pour le développement durable. Ce que je veux brièvement mettre en avant ici, parmi la multitude de questions scientifiques et technologiques à traiter, c'est la nécessité d'avancer dans les deux directions suivantes, directions dans lesquelles la chimie va jouer un rôle majeur.

Tout d'abord, la finitude des ressources associées aux nouvelles technologies de l'énergie – je pense en particulier aux ressources minérales dont les besoins vont augmenter considérablement avec le développement massif des éoliennes, des outils numériques et des batteries par exemple – impose un investissement nouveau dans les technologies de récupération et de recyclage des métaux. C'est un des pans de ce que l'on intègre aujourd'hui dans les scénarios d'économie circulaire, le cycle récupération-recyclage s'appliquant évidemment à bien d'autres matériaux, en premier lieu les plastiques et les polymères.

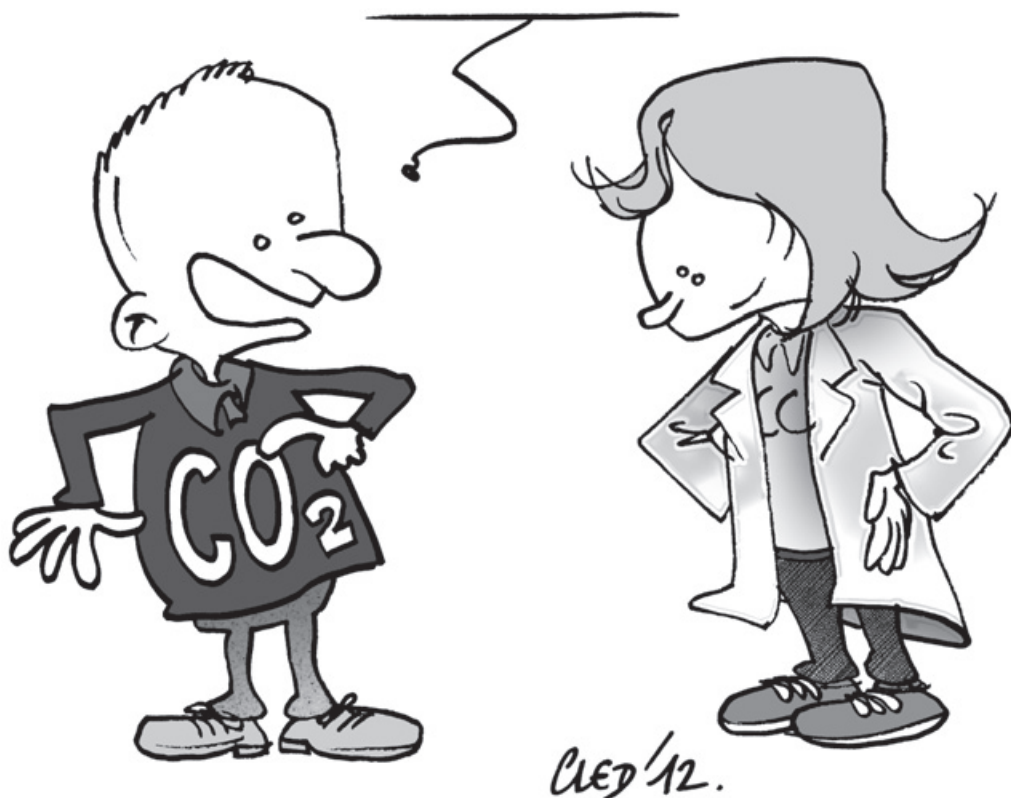
La seconde problématique porte sur le développement d'une chimie nouvelle du carbone qui s'appuie sur des ressources carbonées non fossiles. Le maître mot, on l'a compris, est « décarbonation ». Ce verbe, « décarboner », n'est malheureusement pas approprié. Je propose plutôt d'utiliser le verbe « défossiliser » pour indiquer clairement qu'il ne s'agit en aucune manière de supprimer totalement le carbone de la planète et des sociétés humaines, ce qui est absurde, mais de supprimer l'utilisation des ressources fossiles (charbon, pétrole, gaz) comme sources d'énergie, ce qui est très différent. En effet, la dénonciation pure et simple du CO₂ a un double inconvénient. Le premier est qu'elle le réduit à son seul effet de serre, alors qu'il est le médiateur chimique central de la relation entre l'homme et la nature, produit par la respiration du premier et substrat de la photosynthèse naturelle mise en œuvre tous les jours par la seconde, plus spécifiquement par l'activité des organismes vivants dits photosynthétiques (plantes, microalgues et cyanobactéries). La photosynthèse

est ce mécanisme prodigieux qui permet aux organismes photosynthétiques de faire réagir le CO₂ avec de l'eau pour produire toutes les molécules carbonées (sucres, acides aminés, protéines) contenues dans la biomasse qui nous entoure, et d'utiliser la seule énergie solaire pour rendre cette réaction possible. La transformation naturelle du CO₂ est en effet sous une contrainte thermodynamique incontournable : elle a besoin d'énergie. Ce faisant, ce mécanisme conduit à stocker l'énergie solaire sous une autre forme d'énergie, dite chimique, puisque concentrée dans les liaisons chimiques des composés carbonés formés, plus facile d'utilisation. Ces molécules carbonées, riches de l'énergie solaire qu'elles ont incorporée et contenant du carbone exclusivement issu du CO₂ atmosphérique, constituent les « carburants biologiques » permettant d'un côté la vie cellulaire, et fournissant de l'autre l'énergie nécessaire aux hommes et animaux qui s'en nourrissent.

Tout est donc carboné sur la planète et le restera, à commencer par la vie donc : humains, animaux, plantes, dépendent tous du CO₂ et des molécules qui en dérivent. Il faut ici rappeler cette chose fondamentale : si la vie a été possible, d'ailleurs très tôt dans l'histoire de la Terre, il y a plusieurs milliards d'années avec la naissance des premiers organismes cellulaires, c'est grâce à ce qui constituait la seule source de carbone disponible, à savoir le CO₂, massivement présent dans l'atmosphère, lui-même dérivé du carbone né dans les étoiles. C'est à partir du CO₂ que se sont construites les premières briques moléculaires du vivant d'abord, les premiers acides aminés, les premiers sucres, les premières bases nucléiques, puis dans un second temps les acides nucléiques (ADN et ARN, les molécules de l'information génétique), les lipides (nécessaires à la compartimentation cellulaire), les protéines et les enzymes (les acteurs de la transformation de la matière biologique). C'est ce qui fait que la seule vie possible est organique, carbonée donc.

Le deuxième inconvénient de la dénonciation globale du CO₂ est qu'elle s'élargit, dans l'inconscient collectif, au carbone en général, justifiant des appels absurdes à une élimination radicale du carbone. Ces visions oublient que celui-ci est omniprésent dans notre environnement le plus quotidien, et pas seulement sous la forme des carburants fossiles dont nous voulons nous débarrasser. Le carbone est utile pour le bien de l'humanité sous la forme d'une infinité d'usages : pour se loger (bois), se déplacer (plastiques et batteries), se vêtir (polymères, colorants), se soigner (médicaments, équipements plastiques divers à l'hôpital). Demain, même après avoir éradiqué le carbone fossile, il faudra encore et toujours du carbone. Demain, un médicament restera, en grande partie, une petite molécule organique. Demain, de nombreuses formes de mobilité ne pourront pas être alimentées par des batteries électriques ou de l'hydrogène et il faudra encore, pour longtemps, des hydrocarbures liquides, certes synthétiques mais de structure identique à l'essence et au diesel d'aujourd'hui. Demain, il faudra des précurseurs organiques

ÇA, C'EST POUR CHIMIE ORGANIQUE 2 FOIS PLUS EFFICACE!



de polymérisation pour produire de nouveaux plastiques. Que ces derniers soient biosourcés et biodégradables ne change rien à l'affaire, il s'agit de carbone. Le carbone est donc irremplaçable pour de nombreux usages. La planète et les sociétés humaines sont donc carbonées et le resteront, une notion malheureusement peu connue.

La conséquence, c'est que lorsque nous nous serons débarrassés des ressources fossiles, soit parce que nous les aurons toutes consommées – ce qu'il vaudrait mieux éviter –, soit parce que nous aurons pris la décision de les laisser au fond de la Terre – ce qui sera difficile –, il faudra non seulement utiliser toutes les sources d'énergie bas-carbone (soleil, vent, géothermie, énergies hydroélectrique et nucléaire), mais également exploiter d'autres sources de carbone, et ce ne sont ni le vent ni le soleil qui fourniront ce carbone. En réalité, le choix est limité : il s'agira pour l'essentiel de la biomasse et du CO_2 , aujourd'hui déjà utilisés au niveau industriel, mais à une échelle bien trop limitée qu'il faudra augmenter massivement. Il est important, à cette étape, de bien comprendre la chose suivante : le fait que l'usage de ce « nouveau » carbone puisse produire du CO_2 devient secondaire puisque qu'il est issu du CO_2 lui-même ou de la biomasse dont on a bien vu qu'elle ne contient que du carbone issu du CO_2 de l'atmosphère. De sorte que, évidemment avec des rendements optimisés, le cycle est fermé.

La biomasse sera exploitée en effet pour produire de plus en plus de molécules organiques nécessaires à l'industrie chimique : carburants, solvants, polymères, précurseurs de

synthèse, etc. Pour que cela soit possible à très grande échelle, il va falloir, là aussi, développer massivement la recherche fondamentale et technologique pour inventer de nouveaux procédés ou pour améliorer d'anciens procédés de : méthanisation (pour la production de biométhane, à partir de déchets agricoles et de cultures intermédiaires à vocation énergétique), pyrolyse, gazéification (pour produire du gaz de synthèse, à convertir en hydrocarbures par le procédé Fischer-Tropsch), fermentation des sucres issus de plantes de culture sucrière (canne à sucre, betterave), ou fermentation de l'amidon issu du blé, du maïs ou de la pomme de terre (pour produire du bioéthanol), et également pressage d'oléagineux (colza, tournesol) pour produire des huiles. Le bioéthanol peut être mélangé à l'essence et les huiles au gazole, après différents traitements (estérification, hydrotraitement).

Mais ces biocarburants, dits de première génération, posent de sérieux problèmes, notamment parce qu'ils sont produits à partir de cultures vivrières. La véritable révolution des biocarburants sera celle des biocarburants de deuxième et troisième génération. La seconde génération utilise non pas les parties comestibles des plantes, mais les parties non valorisables, les résidus forestiers et agricoles, ainsi que des plantes à croissance rapide non comestibles et dédiées à la production de ces biocarburants. On est encore loin, au niveau technologique, de pouvoir développer cette filière à grande échelle. En effet, si les parois cellulaires de ces plantes sont très riches en sucres, ces derniers sont fixés dans des polymères naturels très stables (cellulose, hémicellulose), desquels ils sont très difficiles à extraire. De nombreux travaux de recherche sont en cours pour mettre au point des procédés propres et

économiques en énergie, chimiques, enzymatiques et microbiologiques pour déstructurer ces matériaux lignocellulosiques et récupérer les sucres, précurseurs de l'éthanol.

Les biocarburants de troisième génération sont quant à eux obtenus à partir d'huiles produites par les microalgues, des organismes photosynthétiques qui, grâce à la photosynthèse et à l'énergie solaire, sont capables de fixer des quantités importantes de CO_2 et de les transformer massivement en lipides. Ces derniers peuvent être ensuite estérifiés pour donner des biodiesels, ou hydrogénés pour donner des hydrocarbures à mélanger à l'essence ou au kérosène. Le développement de cette filière, encore émergente, passe par de nouvelles innovations, en particulier dans la mise au point de nouvelles souches d'algues, pour augmenter les rendements photosynthétiques, et dans l'optimisation des photobioréacteurs installés dans de grandes fermes d'algues. Ces algues doivent aussi être, sans doute plus utilement, exploitées pour la production de molécules à haute valeur ajoutée, de polymères biodégradables et de nourriture.

La biomasse doit également avoir sa place, grâce aux matériaux biosourcés comme le bois, pour l'essentiel, mais aussi la paille, un excellent isolant, et les fibres bio-organiques végétales, comme le lin et le chanvre, qui complètent les fibres minérales (fibres de verre). Les pays scandinaves nous montrent qu'il est possible de faire une très grande utilisation du bois pour la construction.

Une autre source de carbone à développer est le CO_2 lui-même. Pour cela, il convient de travailler à la mise au point et à l'optimisation de toute une série de procédés de transformation du CO_2 : hydrogénation du CO_2 avec de l'hydrogène vert, (photo)électrolyse directe du CO_2 dans des stratégies de photosynthèse artificielle, réactions de polymérisation

conduisant à une fixation importante du CO_2 dans des matériaux carbonés stables (polycarbonates et résines par exemple). Aujourd'hui, cette chimie ne concerne que 150 millions de tonnes de CO_2 , dans le monde ; il faut donc passer à une autre échelle. Tout dépend de notre capacité à capturer le CO_2 en quantités suffisantes, d'abord en sortie des sites industriels les plus émetteurs (métallurgie, centrales thermiques, fermenteurs, cimenteries, etc.), à hauteur de 4 gigatonnes par an, et plus tard, en fixant directement et concentrant le CO_2 de l'atmosphère.

La chimie organique a eu de longues heures de gloire à partir de la fin du XIX^e siècle jusqu'à la fin du XX^e siècle. Certains se sont émus de voir cette science merveilleuse un peu trop abandonnée par les agences de financement, les programmes de recherche et les comités Nobel. Qu'ils se rassurent : dans ce contexte nouveau de l'approfondissement des sciences fondamentales et appliquées pour le développement durable, la chimie organique a devant elle de formidables perspectives et de nouvelles opportunités. En réalité, c'est toute la chimie qui est concernée dans cette nouvelle aventure du carbone : chimie des matériaux, catalyse homogène et hétérogène, électrochimie et photochimie, biochimie et chimie biologique.

Marc FONTECAVE,

Professeur au Collège de France, Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques, Paris.

* marc.fontecave@college-de-france.fr

VA VRAIMENT FAUOIR DEMANDER
AUX CHIMIISTES QU'ILS NOUS AMÉLIORENT
CES NOUVEAUX CARBURANTS...



La science inutile ? La science hors du monde ? Assez avec cette rengaine idiote !

Louis Pasteur, dont on commémore cette année le 200^e anniversaire de la naissance, n'a cessé de répéter qu'il n'y a pas de « science appliquée » : il y a la science et ses applications, qui sont comme l'arbre et le fruit. S'il y a science (on parle bien, ici, de sciences de la nature), ce n'est pas de l'application, et si c'est de l'application, ce n'est pas une science de la nature, mais une activité pour laquelle il y a ce terme très clair de « technologie ».

Le combat pour un juste emploi de la langue – et donc une pensée juste – ne doit pas cesser, alors que l'on continue de rencontrer des amis du monde industriel selon qui les scientifiques seraient de purs esprits, un peu inutiles, « hors du monde ». Non, mille fois non : les sciences de la nature ne sont pas de coûteuses « danseuses », mais bien un socle sur lequel s'érige une technique rénovée.

Comme la réponse n'est pas entendue, que les chamailleries sont à laisser aux petits esprits, il vaut mieux faire des propositions. Le présent texte se termine avec l'évocation d'une modalité apaisée de collaboration entre le monde des sciences de la nature et le monde de l'application, de l'industrie.

D'abord les mots, puisque c'est la pensée

Partons des mots, toujours des mots : en grec, *techne* signifie « faire ». La technique, c'est le faire... raison pour laquelle le grand Claude Bernard avait bien raison de dire que la médecine est une technique, au même titre que l'ébénisterie, ou la métallurgie. La technologie, elle, tire sa définition de *techne* et *logos*, le discours, l'étude : la technologie est l'étude de la technique en vue de son amélioration. Claude Bernard, toujours lui, observait justement que, pour la médecine, la technologie est la recherche clinique. Et les sciences de la nature, enfin, jadis nommées « philosophie naturelle », sont l'étude des mécanismes des phénomènes. Pour la médecine, c'est la physiologie.

Pasteur faisait les mêmes distinctions... en observant qu'il avait été conduit par les circonstances à abandonner la science pour la technologie : les vaccins, les sérums, les techniques de soin du vinaigre, du vin, etc. Oui, Pasteur voulait « être utile », et il justifiait ainsi sa transition, à partir des études de cristallographie.

Est-ce à dire que la technique et la technologie seraient « utiles », tandis que les sciences de la nature seraient « inutiles » ? Le croire serait une courte vue, et les exemples qui réfutent cette idée sont légion. Les chimistes savent de leur discipline combien Louis-Joseph Gay-Lussac a su exploiter ses résultats scientifiques (pour la fabrication d'acide nitrique ou de densimètres, par exemple), ou comment Michel-Eugène Chevreul a contribué à l'industrie des bougies et des savons avec ses explorations de la chimie des graisses, mais ce sont là des histoires anciennes, que l'on pourrait balayer d'un revers de mauvaise foi, et je propose de terminer avec l'exemple du GPS : sans les études strictement scientifiques

d'Albert Einstein, nous n'aurions pas aujourd'hui nos systèmes de navigation. Ajoutons qu'Einstein ne pouvait même pas imaginer une telle application, puisqu'il officiait alors que le radar en était à ses tout débuts, que les « montres-téléphones » que nous avons aujourd'hui étaient de la pure science-fiction – qui faisait rêver –, comme dans la bande dessinée *Le piège machiavélique* d'Edgar P. Jacobs.

La méthode des sciences de la nature

Pour être utile à nos jeunes collègues (je parle des étudiants), et pour mieux discuter la question des différences entre sciences de la nature et technologie, il est sans doute utile de donner description de la méthode des sciences, au-delà de leur objectif, qui est d'explorer les mécanismes de phénomènes. Cette méthode procède ainsi :

1. On commence par identifier clairement un phénomène : le bleu du ciel, le fait que les neiges soient éternelles au-dessus d'une certaine altitude, le fait que de l'huile liquide battue dans du jaune d'œuf liquide et du vinaigre liquide conduite à une préparation si ferme que la cuillère y tient debout, le brunissement d'une viande que l'on grille, le gonflement d'un soufflé...

2. Ce phénomène ayant été identifié, on le caractérise quantitativement : cela signifie que l'on mesure, que l'on détermine quantitativement la couleur exacte du bleu du ciel, que l'on analyse les variations de température de l'air en fonction de l'altitude, que l'on mesure la viscosité de la sauce mayonnaise formée, et ainsi de suite, produisant de très grandes quantités de résultats de mesures, de nombres.

3. Ayant ces immenses tableaux de nombres, on les synthétise en équations. Par exemple, quand on analyse la couleur, on utilise un prisme ou un réseau pour séparer les ondes électromagnétiques, de fréquence bien particulière, dont la somme fait la lumière d'une certaine couleur. Si l'on utilise un de ces classiques spectromètres UV-visible que nous avons dans les laboratoires de chimie, ce sont des milliers de résultats de mesures qui forment un « spectre », et il faut de très nombreux spectres pour avancer dans l'exploration scientifique.

Surtout, à partir des données de mesure, il faut trouver des équations qui décrivent les phénomènes de façon « économe ». Un exemple classique est l'établissement d'une « loi » élémentaire, telle celle qui relie la différence de potentiel aux bornes d'un fil conducteur de l'électricité, et l'intensité du courant électrique : le physicien allemand Georg Ohm l'a établie en mesurant des intensités pour différentes différences de potentiel, et il a observé qu'il y a une proportionnalité entre les deux grandeurs. On ne parle plus aujourd'hui de « loi » (une loi, c'est une volonté humaine, alors que l'équation correspondant au phénomène physique est une donnée de la nature).

4. Ayant des équations qui décrivent quantitativement les phénomènes, il faut ensuite les regrouper en une « théorie », qui inclut des concepts nouveaux : les notions d'électron,

d'entropie, etc. Là, s'introduit une étape qui n'est pas déductive, mais d'induction, d'invention strictement guidée par l'ensemble des équations réunies, pour une description générale, mécanistique, du phénomène. C'est une étape très passionnante, difficile, mais l'occasion d'agrandir la boîte à outils de la pensée, en se fondant sur le socle « granitique » d'équations décrit précédemment, quantitatif, toujours quantitatif. Pas de baratin !

5. Une théorie étant une sorte de modèle réduit de la réalité, il faudrait être naïf pour croire qu'elle décrit parfaitement le phénomène ! Non, elle est approchée, de mieux en mieux à mesure que l'on progresse, mais elle n'est jamais « exacte »... de sorte que ce serait un non-sens que de chercher à la « vérifier ». Le mieux que l'on puisse faire, c'est d'en chercher des conséquences testables, afin de les tester... en vue de dépister les failles théoriques. Je crois qu'il faut y réfléchir un peu avant d'utiliser l'expression « démontré scientifiquement ».

6. Et vient l'étape des tests expérimentaux, qui sont précisément la recherche de failles théoriques... en vue d'améliorer la théorie.

Retour à la technologie et à la technique

Les choses étant plus claires, nous pouvons revenir aux « questions qui fâchent », et, notamment de savoir si la science est une activité inutile. Répondons d'abord que la connaissance est ce qui nous fait humain, n'est-ce pas ? Répondons aussi que les applications des sciences de la nature ne se limitent pas à des applications techniques, mais aussi à des applications en termes d'instruction, de vision du monde : sans connaissance scientifique du monde, on croyait ce dernier gouverné par des dieux qui auraient envoyé la foudre, la peste, les tsunamis... Et je préfère une médecine fondée sur des effets bien établis à des rebouteux ou autres sorciers.

Surtout, si l'on considère le champ technique des métiers de bouche, que je crois connaître un peu, il faut quand même dire que l'on est parti, dans les années 1980, avant l'introduction de la gastronomie moléculaire et physique, d'une situation où les pâtisseries craignaient de mêler du basilic à du citron vert, parce que la « synergie » (un mot dont on aurait raison de toujours se méfier) « aurait » pu engendrer de la toxicité ; d'une situation où l'on croyait fautivement que les soufflés gonflaient en raison de la dilatation des bulles d'air (alors que, dans un de mes séminaires expérimentaux, j'ai montré à des cuisiniers stupéfaits comment faire gonfler des soufflés sans battre les blancs en neige) ; d'une situation où l'on écumait les veloutés en passant des heures à retirer... la sauce elle-même !

Bref, pour le champ des métiers du goût, nous sommes passés d'une culture du secret technique (pauvres petits secrets !) à une culture ouverte, de la connaissance.

Et pour les applications de notre discipline scientifique qu'est la gastronomie moléculaire et physique, on trouvera sur le site de mon ami Pierre Gagnaire la description d'inventions que je fais au rythme d'une par mois depuis vingt ans ! Qui dira que les sciences de la nature sont inutiles, quand elles permettent d'innover à ce rythme, alors que l'activité empirique culinaire avait peine à introduire quelques vagues nouveautés par siècle ? Un exemple ? Ce que j'avais nommé « œuf parfait » (un œuf cuit pendant environ une heure, ou plus, à la température de 65 °C, voir la figure) est aujourd'hui sur toutes les bonnes tables du monde... parce qu'il a une consistance et un goût



L'œuf « parfait » (© H. This).

merveilleux. Le « chocolat Chantilly » est dans les cinquante-deux meilleurs plats du monde, etc.

Un de ces amis industriels à qui je réponds avec ce texte me fait observer que ces inventions « justifient » mon activité scientifique. Moi, je lui réponds qu'il a tort, que je dois justifier mon activité scientifique par des découvertes, et pas par des inventions, que l'on a tort, en général, de détourner les scientifiques de la difficile activité qui est la leur, pour leur faire faire une activité technologique qui serait peut-être mieux faite par des technologues ! Ne mélangeons pas tout, sans quoi nous ne ferons rien de bien. Pasteur, à propos de découverte scientifique, disait « y penser toujours » : oui, pour avoir une chance de faire des découvertes scientifiques, il est dommageable de détourner de son temps, de son énergie, de son intelligence, vers des applications. N'opposons pas les sciences et les technologies, mais organisons au contraire leur rencontre, dans le respect des préoccupations professionnelles de chaque champ... mais n'anticipons pas.

La science n'est pas hors du monde

Pour discuter maintenant l'idée fautive selon laquelle les scientifiques seraient « décrochés de la lune », « hors du monde », il me faut... contester des propos de notre collègue américain George Whitesides, dont j'ai pourtant apprécié plusieurs travaux.

Dans un de ses articles (*Using simplicity, The Analytical Scientist*, 25/04/2014), il écrit : « Pendant plus de cinq décennies, j'ai travaillé dans la recherche universitaire. Les questions que mes collègues et moi-même – étudiants diplômés, postdocs et collaborateurs – avons abordées au début étaient « académiques », c'est-à-dire qu'elles étaient purement axées sur la curiosité. » Purement axées sur la curiosité ? Il a le droit de vouloir être curieux, mais nous discuterons ce point plus loin.

Il ajoute : « C'était généralement très amusant, mais cela me semblait souvent un peu hors du monde. Plus récemment, je me suis intéressé à la meilleure façon de rendre la recherche universitaire à la fois intellectuellement intéressante (c'est-à-dire la science pour le plaisir de comprendre) et pratiquement utile (c'est-à-dire la technologie qui fonctionne). » Il est clair qu'il ne s'agit là que de son point de vue, et je lui répondrais volontiers que s'il est heureux dans cette nouvelle voie, tant mieux, mais que son point de vue n'est qu'idiosyncratique, et de mauvaise foi.

D'autre part, j'observe que « pour la compréhension » est différent de « axé sur la curiosité », et je dois faire un commentaire sur « pratiquement utile », car Whitesides marque un

point, à savoir reconnaître que les sciences de la nature n'ont pas seulement des applications dans la technique, mais aussi dans l'instruction (je n'utilise pas « éducation », car cela signifierait enseigner la politesse, les pratiques sociales, etc.).

Enfin (pour cette introduction), il cite le « quadrant Pasteur »... oubliant ou ignorant que Pasteur lui-même a reconnu très clairement que le fruit n'est pas l'arbre, d'une part, et qu'il s'est senti obligé de passer de la science à la technologie (vaccins, sérums, remèdes aux maladies du vinaigre, du vin, etc.).

Observons que notre collègue a un point de vue différent de celui d'un Michael Faraday, qui cherchait une unité des phénomènes du monde, ou encore d'Albert Einstein qui, lui, avait une vision plus élevée que la seule curiosité : soulever un coin du grand-voile. Bref, les sciences de la nature ne sont pas seulement une question de curiosité, ou « d'amusement des scientifiques » : ces termes sont des symptômes révélateurs de l'état d'esprit de Whitesides, pas plus. Pour ceux que cela intéresse, j'ai repris, dans un blog [1], un discours d'Einstein intitulé « Les principes de la recherche », et prononcé en 1918 devant la Société allemande de physique, à Berlin, pour le soixantième anniversaire de Max Planck... et j'ai cherché à le perfectionner, notamment en le débarrassant de ses aspects les plus mystiques.

Tout cela étant dit [2], la science est-elle hors du monde ? Non, cent fois non ! D'ailleurs, que signifie l'expression « hors-monde » ? Avec nos séminaires, conférences, évaluations, articles, livres, enseignements, fêtes de la science, sommes-nous si « hors du monde » que cela ? Bien sûr, il y a de rares Andrew Wiles qui ne mettent pas les pieds au laboratoire, à l'université, pendant quatre ans... et qui démontrent la conjecture de Fermat. Mais tous les autres sont dans le monde, et ce monde ne cesse de les solliciter, peut-être même plus que s'ils travaillaient dans l'industrie !

D'ailleurs, nous passons beaucoup (trop) de temps à des tâches administratives (surtout en France ?), de sorte que la difficulté n'est pas de nous insérer dans le monde, mais, au contraire, de protéger notre temps d'activité scientifique. Nous devons demander des subventions, évaluer et être évalués, gérer nos budgets, discuter avec les fournisseurs, gérer les équipes de recherche, former les jeunes collègues... Hors du monde, vous avez dit ? Certainement pas !

Penser, c'est dire « oui » !

Après avoir dénoncé beaucoup, après avoir réfuté, après avoir eu le regard vers le sol, relevons le visage vers le bleu qui se trouve certainement dans le ciel : cherchons des moyens de faire mieux... En partant d'une anecdote qui date de plusieurs années : lors d'une soutenance de thèse Cifre, au moment des interventions du jury, l'ami industriel qui participait au financement a osé dire que les scientifiques étaient des gens qui coûtaient cher et ne rapportaient pas beaucoup. Déclaration intolérable ! Car, au fond, si notre industriel, qui avait eu nombre de réunions du comité de thèse, n'avait pas tiré parti des travaux effectués, n'était-ce pas sa pleine responsabilité ? C'est ce qui lui a été répondu, évidemment, mais nous avons analysé que les luttes corporatistes étaient idiotes, et qu'il y avait mieux à faire. Pourquoi, par exemple, ne pas

encadrer les collaborations par la tenue d'un tableau qui serait ainsi conçu :

- dans la première colonne, on ferait figurer, ligne après ligne, les observations effectuées dans le cadre du travail scientifique, strictement scientifique ; par exemple, si l'analyse par RMN identifie dans un « bouillon de carotte » la présence de D-glucose, de D-fructose, de saccharose, de divers acides organiques, notamment d'acides aminés, la proposition est de faire une ligne par composé, avec sa quantité et les circonstances de la production du bouillon ;

- la deuxième colonne serait remplie non pas pendant le travail scientifique, mais lors des séances qui réunissent scientifiques et industriels (comités de thèse, par exemple) ; là, en commun, nous chercherions à expliciter les informations de la première colonne, ligne à ligne, à les discuter, à envisager des applications ;

- la troisième colonne serait à la charge de l'industriel, revenu dans son entreprise : il devrait tester les idées d'applications ;

- et pour que le dialogue se fasse bien, ces résultats seraient communiqués aux scientifiques, parce que cette information est souvent importante, utile pour le travail scientifique : si une prévision n'a pas donné les résultats escomptés, c'est que les prémisses ou le raisonnement qui y ont conduit sont fautifs... et donc doivent faire sans attendre l'objet de révisions ;

- enfin, pour que le dialogue science-industrie soit clair, je propose une cinquième colonne qui fait état de décisions de nos amis de l'industrie ; il se peut très bien que l'application proposée soit valide, utile, intéressante... mais que l'industriel décide de ne pas donner suite, parce que cela ne rentre pas dans sa stratégie industrielle, par exemple.

Avec un tel tableau, les collaborations peuvent être éclaircies et apaisées, mais surtout, au lieu de rester dans une stérile opposition, nous avons avancé dans une même direction, chacun dans le respect de sa mission.

Et pour terminer, je veux bien répéter que, pour moi, penser n'est pas dire « non », comme le prétendait le philosophe Alain, mais au contraire, dire « oui ». Je réclame de l'enthousiasme, de l'émerveillement... Je propose de penser que la science, la technologie, la technique, l'instruction sont sur un pied d'égalité, sans possibilités de comparaisons infantiles des champs disciplinaires. Mais un bon technicien est mieux qu'un mauvais scientifique, un bon professeur est mieux qu'un mauvais technologue, et je vous laisse dérouler la suite. Chacun, dans notre champ disciplinaire, faisons du mieux que nous pouvons... sans oublier le diction alsacien « *Mir sin was mir macha* » : nous sommes ce que nous faisons !

[1] <https://hervethis.blogspot.com/2021/12/le-chateau-des-sciences-des-sciences-de.html>

[2] <https://scilog.fr/vivelaconnaissance/mon-chateau-de-la-science-plutot-que-le-temple-deinstein>

Hervé THIS,

Directeur du Centre international de gastronomie moléculaire et physique, INRAE-AgroParisTech, Palaiseau.

* herve.this@agroparistech.fr

L'étonnante fluorescence naturelle des vins

Une propriété méconnue des vins est leur fluorescence. Pour la visualiser, il suffit d'éclairer un verre rempli de vin blanc avec une lampe torche UV : une belle lumière turquoise est alors émise (figure 1). Quels sont les composés fluorescents naturels que contiennent les vins ? Quelles informations la fluorescence apporte-t-elle aux œnologues ?



Figure 1 - Un vin blanc (Mâcon Villages) observé en lumière blanche (à gauche) et sous une lampe-torche UV posée sur le verre (à droite). Certains composés phénoliques sont à l'origine de cette fluorescence turquoise. © Bernard Valeur.

La fluorescence turquoise des vins blancs

Les nuances de jaune de la robe des vins blancs s'expliquent par la présence de divers composés phénoliques [1] : ils absorbent en effet la lumière dans l'ultraviolet avec un maximum situé entre 310 et 350 nm, mais cette absorption se prolonge dans le violet et le bleu, ce qui explique leur couleur jaune plus ou moins intense [2]. Ces composés sont essentiellement l'acide paracoumarique, l'acide caféique, et des dérivés de la quercétine (figure 2). Les deux premiers font partie des composés fluorescents qui ont été identifiés dans divers vins blancs [3-4]. Leurs maxima d'émission se situent à 440 nm pour l'acide paracoumarique et 470 nm pour l'acide caféique, c'est-à-dire respectivement dans le bleu et le bleu-cyan.

Les vins blancs contiennent également des composés phénoliques qui ne contribuent pas à la couleur jaune mais à la fluorescence que l'on observe. C'est le cas en particulier de l'acide caftarique dont le maximum d'émission est à 490 nm, c'est-à-dire dans le bleu-vert.

Enfin, il existe également d'autres composés phénoliques fluorescents, tels que les acides vanillique et gallique dont l'émission se situe dans l'UV (figure 2). Ils ne participent donc ni à la couleur, ni à la fluorescence observée à l'œil. En revanche, ils peuvent être étudiés par spectrofluorimétrie (voir ci-après). Que voit-on avec une torche UV ? Ce type de torche est généralement équipé de LED UV émettant autour de 390 nm (avec une largeur à mi-hauteur du pic d'émission de 10 nm environ), c'est-à-dire à des longueurs d'onde où l'acide paracoumarique n'absorbe pas et donc ne contribue pas à la fluorescence. En revanche, avec une telle torche, on induit les émissions de l'acide caféique et de l'acide caftarique

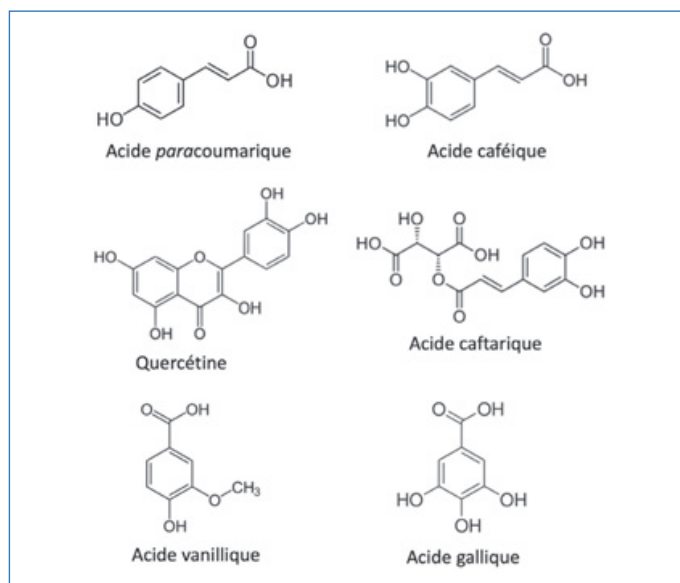


Figure 2.

(figure 2). C'est pourquoi la fluorescence globale observée est d'une couleur bleu-vert (turquoise) (figure 1). On ne peut évidemment pas exclure la contribution d'autres composés fluorescents présents dans le vin.

La fluorescence à l'origine des reflets verts des vins blancs ?

Il est bien connu que les vins blancs présentent souvent des reflets verts à la lumière du jour, surtout les vins jeunes. Ces reflets sont en général attribués à la présence de chlorophylles provenant des rafles ou des feuilles [1]. Ne pourraient-ils pas être dus en fait à la fluorescence bleu-vert décrite ci-dessus ? Une telle explication n'est curieusement jamais évoquée.

Cette observation n'est pas sans rappeler les boissons dites « tonic » (type Schweppes) qui ont des reflets bleus à la lumière du jour. Elles contiennent en effet de la quinine qui émet une fluorescence bleue, que l'on visualise également très bien avec une torche UV [5].

Et les vins rosés et rouges ?

Les vins rosés contiennent les mêmes types de composés fluorescents que les vins blancs, avec en outre des anthocyanes et des tanins en quantités variables selon la méthode de vinification. Les rosés dont la robe est très claire, car pauvres en anthocyanes et tanins, émettent une fluorescence turquoise très semblable à celle des vins blancs (figure 3, haut). En revanche, les rosés ayant une robe foncée, donc plus chargés en anthocyanes et tanins [6], s'avèrent moins fluorescents car la lumière est principalement absorbée par ces derniers. En outre, cette fluorescence apparaît d'une couleur tirant vers le jaune du fait que l'émission turquoise se superpose à la couleur rosé (figure 3, bas).



Figure 3 - Un vin rosé clair (Côte de Provence) et un vin rosé foncé (Tavel) observés en lumière blanche (à gauche) et sous une lampe torche UV posée sur le verre (à droite). Pour le second, la fluorescence s'atténue vers le bas en raison de l'absorption de la lumière par les anthocyanes et les tanins. © Bernard Valeur.

Quant à la fluorescence des vins rouges, elle n'est visible qu'en surface car la lumière incidente pénètre peu du fait de la très forte absorption par les anthocyanes et les tanins.

La fluorescence : un outil de caractérisation pour les œnologues

Les nombreux composés fluorescents que contiennent les vins sont en proportions variables selon l'origine, le procédé de vinification, l'âge du vin... C'est pourquoi la caractérisation quantitative de la fluorescence d'un vin apporte de précieuses informations à l'œnologue.

Une telle caractérisation est possible avec un spectrofluorimètre. Cet appareil permet, pour une longueur d'onde d'excitation donnée, d'enregistrer le spectre de fluorescence, c'est-à-dire la variation de l'intensité de la fluorescence en fonction de la longueur d'onde (λ_{em}) [7]. L'ensemble des spectres de fluorescence enregistrés pour différentes longueurs d'onde d'excitation (λ_{ex}) sont rassemblés dans un diagramme à trois dimensions (figure 4) qui constitue une sorte d'empreinte digitale d'un vin. On dispose ainsi d'un bon moyen d'authentification d'un vin et de détection de fraudes [8-10].

En association avec la chromatographie liquide haute performance [4] ou la spectrométrie de masse [3], la spectroscopie de fluorescence permet d'évaluer la composition en acides phénoliques fluorescents présents majoritairement dans un vin. Ces derniers sont des marqueurs du vieillissement des vins et offrent de plus un moyen d'étudier les effets des pratiques œnologiques impliquant des processus d'oxydation, en particulier le sulfitage (addition d'anhydride sulfureux SO_2) permettant une bonne vinification et favorisant une meilleure conservation [3, 11]. La spectroscopie de fluorescence est ainsi

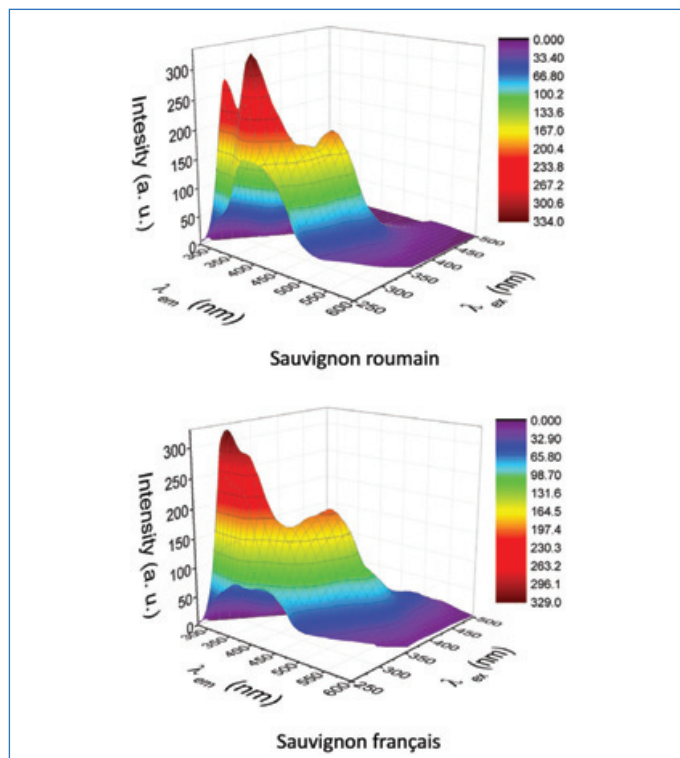


Figure 4 - Spectres de fluorescence tridimensionnels de deux vins blancs (cépage Sauvignon) produits en Roumanie et en France. On constate des différences notables bien qu'il s'agisse du même cépage. (Adapté de la figure 1 de [8]).

un outil puissant d'investigation en œnologie, et d'une façon plus générale, dans les sciences de l'alimentation [12].

Cet article est inspiré d'un billet du blog de l'auteur, « Questions de couleurs », qui fait partie de la communauté de blogs de science proposée par le magazine Pour la Science (<https://scilogs.fr/questions-de-couleurs>).

- [1] B. Valeur, Couleur & vin. 4. La robe des vins blancs, *scilogs.fr*, <https://scilogs.fr/questions-de-couleurs/couleur-vin-4-la-robe-des-vins-blancs>
- [2] Tout corps qui absorbe les radiations violettes et bleues apparaît jaune lorsqu'il est éclairé en lumière blanche. Le jaune est d'autant plus clair que l'absorption dans le violet et le bleu est faible.
- [3] C. Roullier-Gall *et al.*, Sulfites and the wine metabolome, *Food Chem.*, **2017**, *237*, p. 106-113.
- [4] J.S. Laštincová, Evaluation of phenolic acids in the white wines from Slovakian "Malokarpatsky" region, *Adv. Anal. Chem.*, **2019**, *9*(1), p. 8-11.
- [5] B. Valeur, *Lumière et luminescence. Ces phénomènes lumineux qui nous entourent*, Belin, **2017** (2^e éd.).
- [6] B. Valeur, Couleur & vin. 6. La robe des vins rosés, *scilogs.fr*, <https://scilogs.fr/questions-de-couleurs/couleur-vin-6-la-robe-des-vins-roses>
- [7] B. Valeur, M.N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2012** (2^e éd.).
- Dans le cas des vins rouges, l'absorption de la lumière par les anthocyanes et les tanins empêche le faisceau de lumière incidente de pénétrer dans l'échantillon. L'observation de la fluorescence n'est donc pas possible latéralement, selon la configuration habituelle. Pour ces vins, l'illumination frontale de l'échantillon s'impose.
- [8] R.C. Suci *et al.*, Application of fluorescence spectroscopy using classical right-angle technique in white wines classification, *Sci. Rep.*, **2019**, *9*, art. 18250.
- [9] D. Airado-Rodríguez *et al.*, Front-face fluorescence spectroscopy: a new tool for control in the wine industry, *J. Food Compos. Anal.*, **2011**, *24*(2), p. 257-264.
- [10] R.K.R. Ranaweera *et al.*, Authenticating the geographical origin of wine using fluorescence spectroscopy and machine learning, *Internet J. Viticulture and Enology*, **2022**, N 1/2, www.infowine.com/intranet/libretti/0/20237-Jeffery%20final.pdf
- [11] C. Coelho *et al.*, Fluorescence fingerprinting of bottled white wines can reveal memories related to sulfur dioxide treatments of the must, *Anal. Chem.*, **2015**, *87*, p. 8132-37.
- [12] R. Karoui, C. Blecker, Fluorescence spectroscopy measurement for quality assessment of food systems – A review, *Food Bioprocess Technol.*, **2011**, *4*(3), p. 364-386.

Bernard VALEUR,
Professeur honoraire du Conservatoire national des arts et métiers.

*valeur.bernard@orange.fr

Le tris-dipicolinate de lanthanide : un complexe à tout faire ?

Résumé Les complexes tris-dipicolinate de lanthanide forment une famille de composés extrêmement simples à préparer et à cristalliser. Ils permettent d'étudier une très large gamme de propriétés physico-chimiques, depuis les sciences des matériaux (ingénierie cristalline, luminescence, optique non linéaire) jusqu'à l'interface de la biologie structurale et l'étude en solution des interactions supramoléculaires avec des biomolécules par RMN paramagnétique.

Mots-clés Lanthanide, luminescence, cristallographie, protéine, RMN.

Abstract Lanthanide tris-dipicolinate: a do-it-all complex?

Lanthanide tris-dipicolinate complexes form an isostructural family that can be easily prepared and crystallized. They allow the study of a wide range of physico-chemical properties from material sciences (crystal engineering, luminescence, nonlinear optics) to the interface of structural biology and the study of supramolecular interactions with biomolecules in solution by paramagnetic NMR.

Keywords Lanthanide, luminescence, crystallography, NMR, protein.

Les complexes anioniques tris-dipicolinate de lanthanide (figure 1), notés $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ (avec DPA = dipicolinate = 2,6-pyridine dicarboxylate), ont été décrits dans la littérature pour la première fois à la fin des années soixante [1] et leurs structures radiocristallographiques déterminées par le Suédois Albertsson en 1970 [2]. Depuis cette époque, leur facilité de synthèse et de cristallisation en font une famille de complexes extrêmement polyvalente en chimie de coordination des lanthanides. Avec les complexes de β -dicétonates, ce sont sans aucun doute les complexes de lanthanide les plus étudiés en physico-chimie et ils sont à la chimie des éléments f ce que le complexe ruthénium tris-bipyridine $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ est à la chimie de coordination des métaux d ou le ferrocène $[\text{Cp}_2\text{Fe}]$ à la chimie organométallique.

Les complexes tris-dipicolinate de lanthanide présentent une coordinance 9 (O₆N₃) formant un polyèdre de coordination de symétrie 3 avec une géométrie trigonale prismatique tricappée. Leur caractère tris-anionique a permis de les associer, au fil des ans et des applications, à une très large variété de contre-ions et plus de 380 structures concernant cette famille de complexes ont été déposées dans la base de données structurales de Cambridge. Ainsi, ces composés ont été étudiés dans la littérature sous de très nombreuses formes. Bien sûr, ils ont permis la préparation d'une large gamme de matériaux cristallins purs, sous forme de co-cristaux ou encore de cristaux cœur-coquille comme illustré plus loin, mais ils ont également été impliqués comme dopants dans une très grande diversité de matériaux comme les liquides ioniques, les cristaux liquides, les MOF (« metal-organic frameworks »), les matériaux hybrides de type sol-gel ou d'autres matrices inorganiques. Dans tous les cas, les complexes anioniques $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ ont permis d'explorer une grande variété d'applications en tirant parti des propriétés intrinsèques extraordinaires des éléments f que sont notamment la luminescence, le (para)magnétisme, l'absorption des rayons X, etc.

Depuis une vingtaine d'années, notre équipe a largement utilisé ces composés robustes dans de nombreux champs d'applications : ingénierie cristalline, luminescence, matériaux pour l'éclairage, optique non linéaire, auxiliaires pour la détermination de structures cristallographiques de protéines, et finalement pour l'étude des interactions supramoléculaires

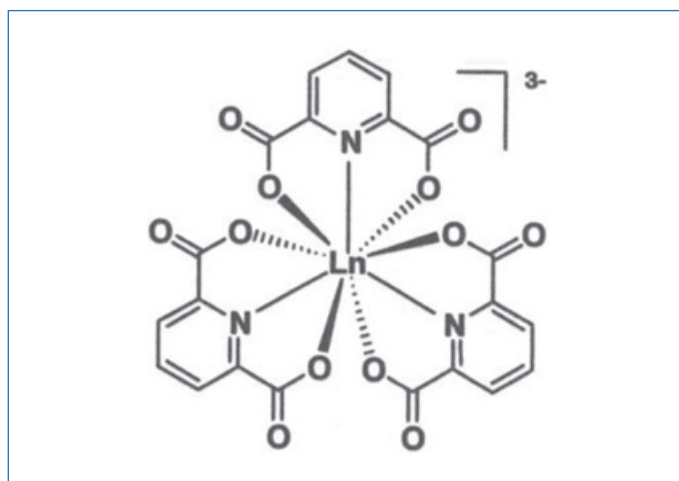


Figure 1 - Représentation d'un complexe tris-dipicolinate de lanthanide (forme Δ).

avec des biomolécules (protéines, peptides) par une approche combinant RMN paramagnétique et calculs théoriques. Cet article passe en revue les différentes propriétés physico-chimiques des complexes tris-dipicolinate de lanthanide qui ont été exploitées pour ces diverses applications.

Ingénierie cristalline et luminescence

Au cours de l'étude de l'interaction des complexes tris-dipicolinate de lanthanide avec les protéines (voir plus loin), nous avons découvert l'affinité particulière de ces composés pour le cation guanidinium ($\text{Gua}^+ = \text{C}(\text{NH}_2)_3^+$) et ses dérivés. Ce cation est capable de remplacer quantitativement n'importe quel contre-cation alcalin en solution et permet une cristallisation très facile des composés $\text{Gua}_3[\text{Ln}(\text{DPA})_3]$ [3]. Les structures par diffraction des rayons X ont été résolues pour tous les éléments $4f$ (à l'exception du prométhéum radioactif) et il apparaît que la série n'est pas parfaitement isostructurale. Les éléments précoces, situés au début de la ligne des éléments f (La, Ce, Pr, Nd, Eu), cristallisent avec trois molécules d'eau dans un groupe d'espace orthorhombique ($Pbca$) alors que les éléments tardifs, situés au contraire en fin de la ligne du tableau périodique (Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu), cristallisent avec 0,25 molécule d'eau dans un groupe d'espace monoclinique

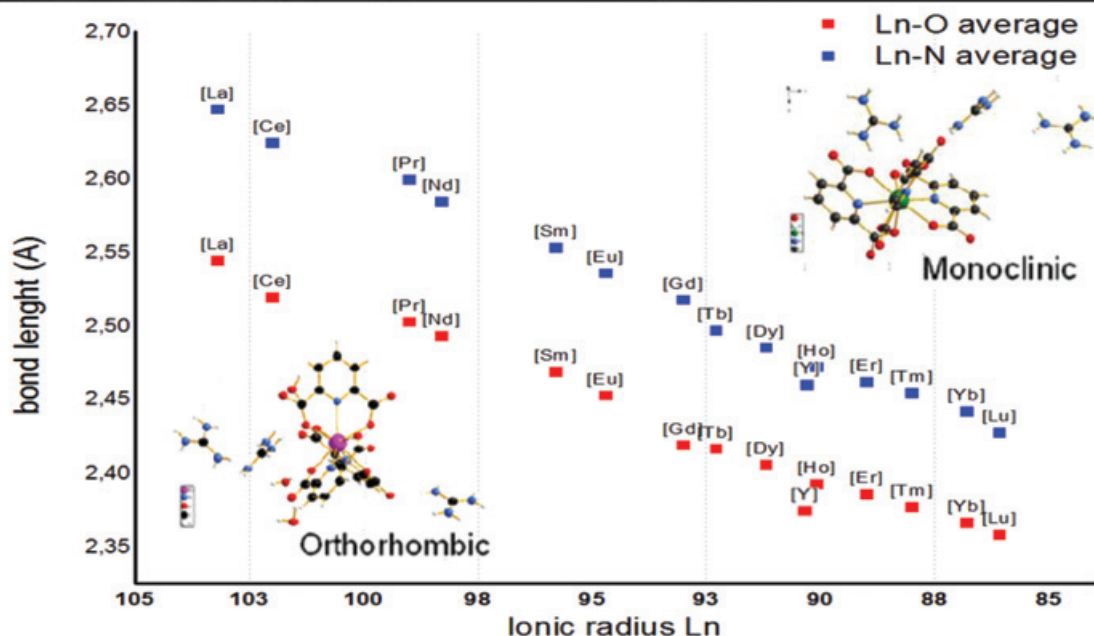
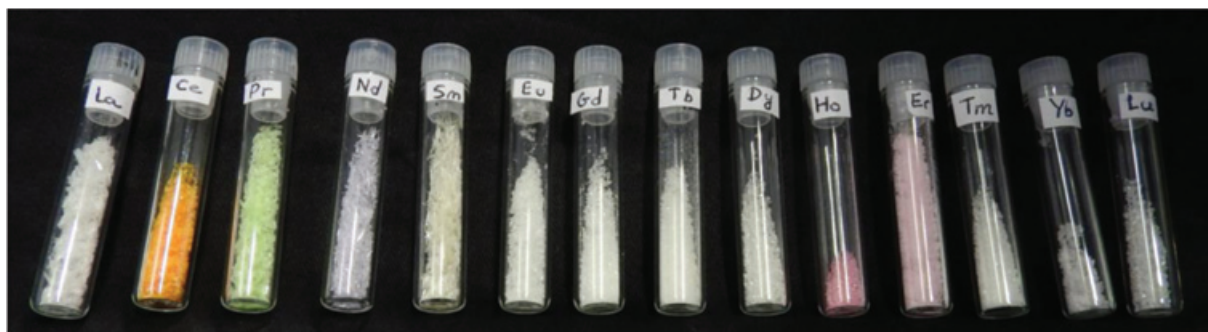


Figure 2 - Haut : photographie de poudres cristallines le long de la série des éléments 4f. Bas : variation des distances moyennes Ln-O et Ln-N mesurées pour la série de complexes $\text{Gua}_3[\text{Ln}(\text{DPA})_3] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ par diffraction des rayons X. En insert sont représentées les structures radiocristallographiques observées de part et d'autre du « gadolinium break ».

($P2_1/c$) (figure 2). Cette rupture au niveau du gadolinium est fréquemment rencontrée dans la chimie de coordination des lanthanides et est appelée « gadolinium break ». Dans tous les cas, l'empilement cristallin est très similaire et consiste en des couches alternées d'anions $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ et de contre-ions Gua^+ formant des liaisons hydrogène fortes avec les groupements carbonyle des ligands picolinate. Les complexes $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ sont tous similaires et présentent le polyèdre de coordination O_6N_3 attendu, avec cependant une légère distorsion de la symétrie 3 induite par l'empilement. Les longueurs de liaison moyennes Ln-N et Ln-O diminuent régulièrement le long de la série (figure 2) et illustrent une fois de plus la contraction du rayon ionique appelée aussi contraction lanthanidique le long de la série des éléments 4f. Tous ces composés (à l'exception du Ce(III)) sont parfaitement incolores en solution aqueuse diluée. Cependant, comme illustré par la figure 2, certaines poudres microcristallines sont colorées allant du jaune pâle (Dy, Sm et Ho) au vert pâle (Pr), voire au violet (Nd) et au rose (Er). Les complexes de La, Eu, Gd, Tb, Tm, Yb et Lu sont totalement incolores, conduisant à des cristaux translucides. Ces couleurs peu intenses, presque pastel, ne proviennent donc pas du ligand picolinate mais de l'élément 4f et sont la conséquence des transitions intratomiques $f-f$. Ces transitions $f-f$ sont interdites de symétrie selon les règles de Laporte et présentent donc de très faibles coefficients d'extinction molaire ($< 10 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), ce qui explique une coloration peu ou pas visible en solution diluée.

La coloration observable à l'état solide n'est due qu'à la très forte concentration de lanthanides dans les cristaux. Ces bandes d'absorption sont fines et caractéristiques de chaque élément : ainsi à titre d'exemple, la jolie coloration violette du complexe de néodyme, $\text{Gua}_3[\text{Nd}(\text{DPA})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, est due à la présence de nombreuses transitions localisées dans le visible entre 520 et 650 nm depuis le niveau fondamental $^4I_{9/2}$ vers les niveaux excités $^4G_{5/2}$, $^4G_{7/2}$ et $^4G_{9/2}$. Le cas du complexe d'holmium, $\text{Gua}_3[\text{Ho}(\text{DPA})_3] \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ est particulièrement intéressant car ce composé est jaune très pâle à la lumière du jour mais il présente une coloration rose intense sous un éclairage artificiel par une lampe trichromatique (type tube fluorescent ou lampe fluoro-compacte, figure 3). Cette différence de couleur est due à la présence de multiples transitions $f-f$ de l'Ho(III) dans le visible mais plus particulièrement des transitions $^5I_8 \rightarrow ^5F_4$ et $^5I_8 \rightarrow ^5S_2$ vers 530-550 nm qui absorbent la composante verte des lampes trichromatiques provenant de l'émission du Tb(III) à 544 nm ($^5D_4 \rightarrow ^4F_5$). Cela illustre le caractère relatif d'une impression visuelle qui dépend parfois de l'éclairage. En revanche, la couleur jaune poussin très intense du complexe de cérium(III) a une autre origine. Elle est due à la présence d'une transition MLCT (« metal-to-ligand charge transfer ») $4f^1 \rightarrow \pi^*$ centrée à 369 nm ($\epsilon = 250 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) pour cet état d'oxydation. Un autre aspect singulier des composés du Ce(III) est qu'ils sont les seuls de la série des lanthanides à pouvoir s'oxyder facilement en Ce(IV) (NB : des complexes de Tb(IV) ont été également

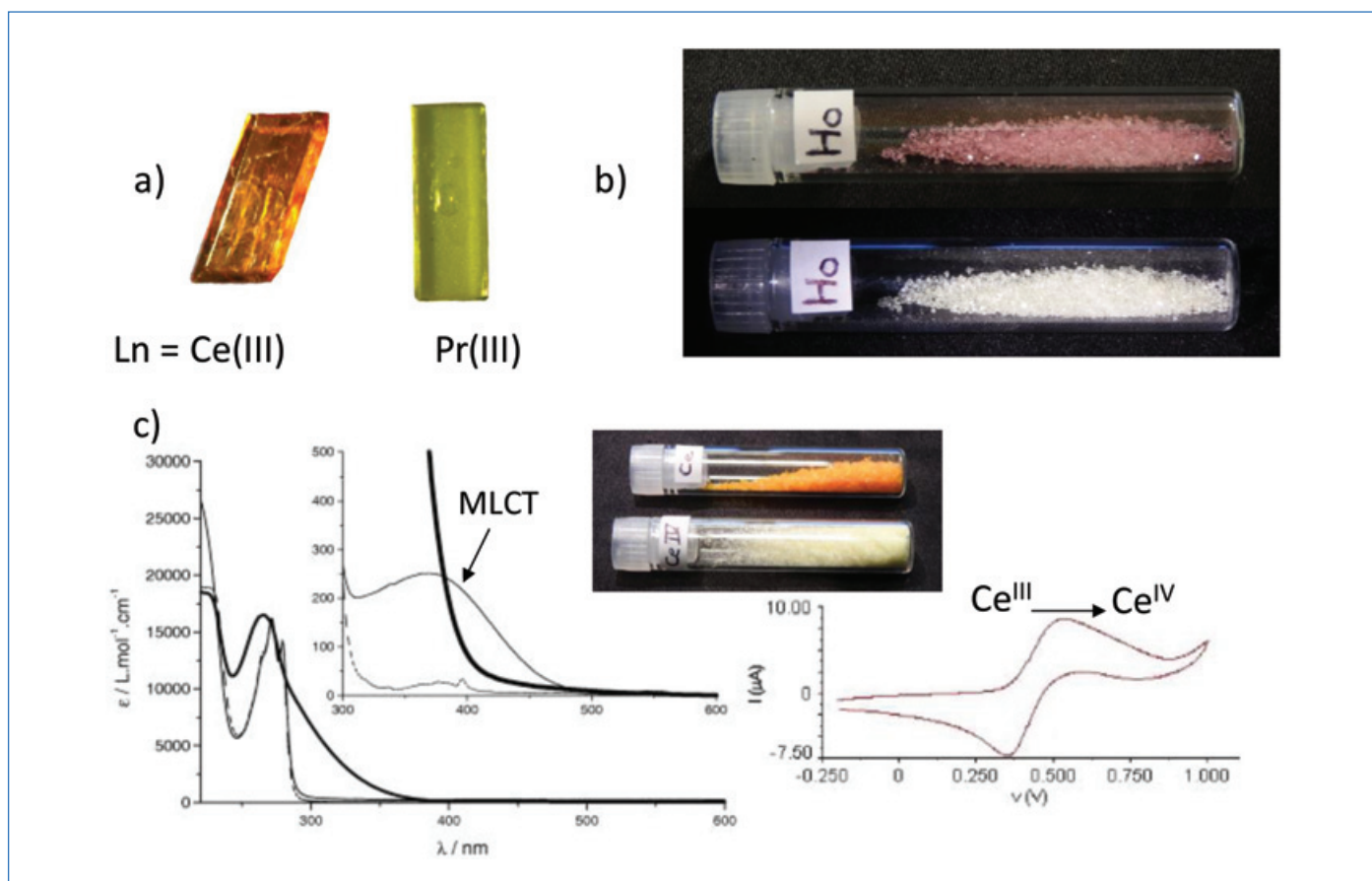


Figure 3 - a) Sélection d'images de cristaux de taille millimétrique de complexes $Gd_3[Ln(DPA)_3].xH_2O$ ($Ln = Ce(III)$ et $Pr(III)$). b) Changement de couleur du complexe $Gd_3[Ho(DPA)_3].0,25H_2O$ en fonction de l'éclairage ; lumière artificielle trichromatique (haut) et lumière naturelle (bas). c) Spectroscopie et voltampérométrie cyclique du complexe de $Gd_3[Ce(DPA)_3].3H_2O$ ainsi que changement de couleur observé lorsque l'on passe du $Ce(III)$ (haut) au $Ce(IV)$ (bas).

décrits récemment). Le potentiel redox du couple Ce^{III}/Ce^{IV} mesuré par voltampérométrie cyclique pour le complexe $Gd_3[Ce(DPA)_3]$ dans l'eau est seulement de +0,44 V par rapport à l'électrode à calomel saturé (CS) (figure 3) [4]. Ceci se traduit par un changement de couleur drastique du jaune au blanc dû à la disparition de la transition MLCT dans cet état d'oxydation comme le révèlent les images des cristaux d'analogues du Ce^{III} et Ce^{IV} sur la figure 3 [4].

Ces cristaux d'excellente qualité sont des objets de choix pour réaliser des études de luminescence à l'état solide par spectroscopie mais aussi par microscopie. Sous irradiation UV à 280 nm, il est très simple d'induire la luminescence de la terre rare par effet d'antenne. Sans surprise, les complexes d'euporium et de terbium (III) sont particulièrement émissifs, respectivement dans le rouge et le vert. Il est également possible d'observer l'émission pâle, jaune-orangé du samarium et blanchâtre du dysprosium. Enfin, les spectres d'émission très peu intenses du thulium et de l'ytterbium ont également pu être mesurés [4]. Dans tous les cas, les profils d'émission caractéristiques de chaque élément ont été mesurés et les spectres d'excitation indiquent sans ambiguïté deux zones bien distinctes : une bande large et intense s'étendant jusqu'à 350 nm, commune à tous les spectres et saturant souvent le détecteur que l'on peut attribuer à l'excitation par effet d'antenne via les ligands picolinate ; et des bandes fines et structurées, caractéristiques de chaque ion et qui correspondent aux transitions $f-f$.

L'observation de cette luminescence par microscopie est également intéressante. Elle révèle en effet que l'irradiation dans le ligand antenne (280 nm) implique principalement

la surface des cristaux car la lumière incidente est très intégralement absorbée par les premières couches du cristal. En revanche, l'excitation dans les bandes f provoque une émission beaucoup plus ténue qui provient cette fois de tout le volume du matériau. Cette différence s'explique par le faible coefficient d'extinction molaire des transitions $f-f$ qui permet à la lumière incidente de pénétrer l'intégralité du volume cristallin, et donc d'induire une émission volumique. Il est donc crucial de tenir compte du fait que les propriétés d'absorption à l'état solide dépendent du volume dans l'interprétation des spectres d'excitation (figure 4). La co-cristallisation de deux (ou plusieurs) complexes de $Gd_3[Ln(DPA)_3]$ a été possible, comme dans le cas de co-cristaux entre complexes d'euporium et de terbium. Dans ce cas, c'est l'élément majoritaire qui imposera le groupe d'espace du co-cristal [5]. Sous irradiation, les deux émissions de l'euporium et du terbium se conjuguent, permettant d'obtenir selon la composition un dégradé de rouge au jaune puis au vert (figure 4).

De manière plus étonnante, le trempage d'un cristal issu d'une première cristallisation dans une solution d'un complexe d'un autre élément f permet de faire croître une couche de surface sur un cœur cristallin (d'où le nom de cristaux « core-shell » ou cœur-coquille). Dans ce cas aussi, il a été possible de mélanger les familles isostructurales et préparer des matériaux cœur-coquille de type $La@Eu$, $Y@Tb$ et $Eu@Tb$ (le premier élément désignant la coquille, le second le cœur) [6]. La caractérisation chimique de ces matériaux a été réalisée de deux façons : soit en coupant le matériau en deux et en analysant la tranche par microscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDX) ou émission de fluorescence, soit sur le matériau entier dans

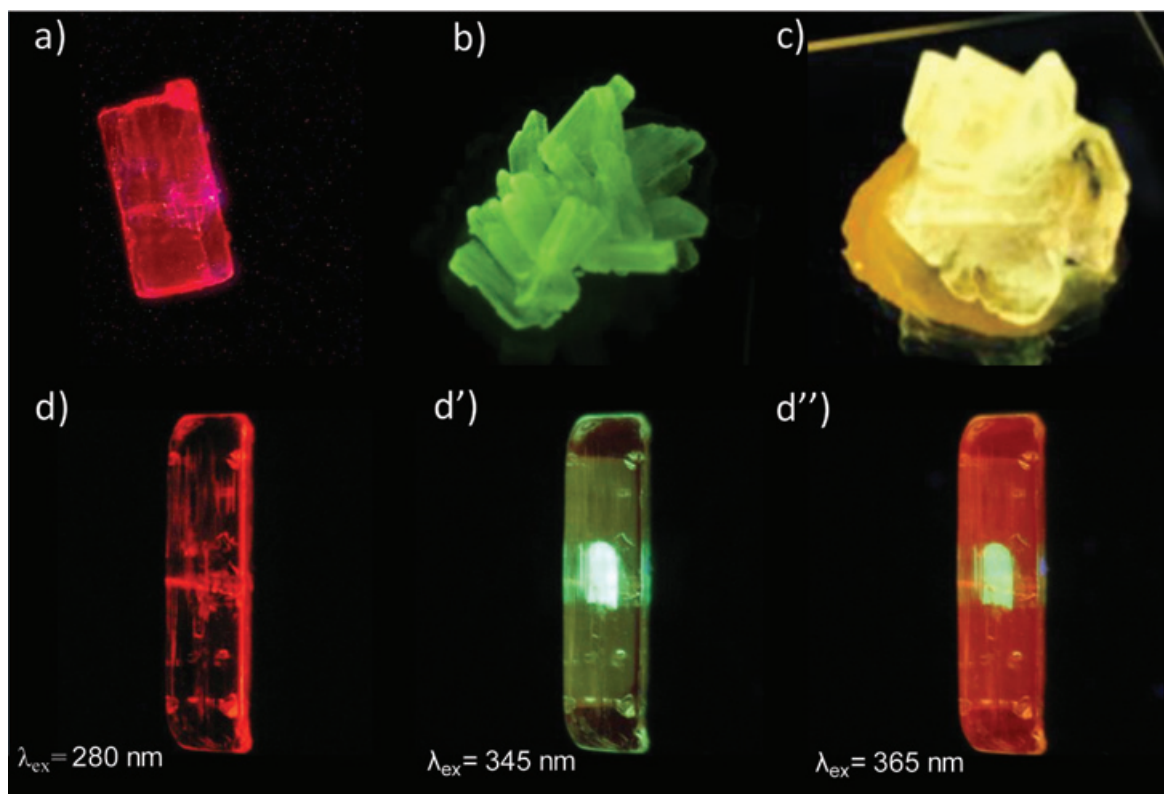


Figure 4 - Cristaux de $\text{Guad}[\text{Ln}(\text{DPA})_3]$ sous irradiation : a) $\text{Ln} = \text{Eu}$ ($\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) ; b) $\text{Ln} = \text{Tb}$ ($\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) ; c) co-cristaux $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Tb}$ (50/50, $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$). Cristaux cœur-coquille Eu@Tb sous différentes irradiations : d) $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$; d') $\lambda_{\text{ex}} = 345 \text{ nm}$; d'') $\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$.

le cas du composite Y@Tb par tomographie par absorption des rayons X en tirant parti de la différence d'absorption X des deux éléments. Cette méthode est redoutable car elle permet d'imager rapidement le matériau dans son volume et d'en faire une reconstruction 3D précise.

Les propriétés optiques de ces matériaux ont été étudiées par microscopie en profitant de la dualité entre excitation de surface par effet d'antenne et excitation de volume dans les bandes f . Dans le cas des composés La@Eu et Y@Tb , l'excitation de surface ($\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) est entièrement absorbée par les couches superficielles non émissives de complexe respectivement de La et Y, alors que les excitations dans les bandes f de l'europlum et du terbium (respectivement $\lambda_{\text{ex}} = 395$ et 490 nm) induisent l'émission diffuse du volume de cœur. Dans le cas du composite Eu@Tb , le résultat est encore plus visuel (figure 4) puisque l'excitation de surface induit la luminescence rouge de l'europlum alors que l'excitation sélective du cœur provoque la luminescence verte du terbium. Enfin, il est possible d'exciter simultanément les transitions f de l'europlum et du terbium à la longueur d'onde commune de 365 nm et provoquer ainsi l'émission volumique bicolore de ces deux éléments. On touche ici du doigt la subtilité de la spectroscopie des éléments f à l'état solide ; en effet, une excitation très (voire trop) efficace dans un chromophore antenne ne va affecter que les couches superficielles du cristal et donc n'induire l'émission que d'un petit volume de matière à la surface. En revanche, une excitation dans les bandes f bien moins efficace en première analyse (de cinq ordres de grandeur environ pour un chromophore) va permettre d'exciter comparativement un volume de matière beaucoup plus important et conduire à une émission volumique intense (figure 4).

Cette observation, en apparence anodine, nous a conduits à envisager l'utilisation de ces émetteurs moléculaires pour la synthèse de matériaux hybrides pour l'éclairage domestique, en particulier pour les lampes fluoro-compactes. L'objectif était de concurrencer les matériaux luminescents inorganiques, aussi appelés « phosphores », en intégrant la problématique du recyclage des terres rares dès la conception du matériau. Les phosphores sont en effet des oxydes mixtes extrêmement stables, mais par conséquent difficiles à recycler. L'objectif était donc d'incorporer les complexes tris-dipicolinate d'europlum et de terbium dans une matrice de silice mésoporeuse et de tirer profit de l'effet d'antenne efficace pour réduire les quantités de métaux. Notre équipe a ainsi préparé ces matériaux hybrides par une simple adsorption de complexe dans une silice mésoporeuse SBA-15 (diamètre des pores : 10 nm) en utilisant une technique appelée « incipient wetness impregnation » (IWI), qui consiste à n'utiliser qu'un faible volume de solution concentrée égal au volume poreux du matériau pour réaliser l'imprégnation et ainsi s'assurer que tout le composé dopant se situe à l'intérieur des mésopores, après évaporation du solvant. Le matériau présente un dopage massique de 9% et une répartition homogène du complexe d'europlum dans les pores comme l'atteste la microscopie électronique à transmission couplée avec une détection EDX. L'absence de liaison covalente entre la silice et le complexe permet la récupération aisée de ce dernier par simple lavage avec une solution d'eau chaude légèrement acide à $\text{pH} = 4$ (94% de recyclage).

Le matériau hybride dopé présente un spectre d'émission identique à celui du complexe pur, prouvant que la structure de ce dernier n'a pas été modifiée lors de l'imprégnation. En revanche, la luminance du matériaux hybride dopé

(c'est-à-dire la quantité de lumière émise pour une excitation donnée) est bien supérieure à celle d'un mélange équivalent de microcristaux de complexe et de silice broyés (2,88 vs 0,89 Cd) [7]. Ce résultat s'explique par un phénomène identique à celui décrit au paragraphe précédent : sous irradiation UV, un cristal ou un microcristal n'est excité qu'en surface, les molécules plus internes ne participant donc pas à la luminescence. Partant de cette constatation, l'efficacité peut être nettement augmentée en réduisant l'épaisseur du cristal. Ainsi, un même complexe adsorbé de façon homogène en monocouche sur un matériau de grande surface spécifique sera irradié dans son ensemble. De ce fait, pour une même quantité de matière, une poudre cristalline sera moins émissive qu'une monocouche. Au cours de cette étude, nous avons également remarqué que la durée de vie de luminescence du complexe au sein du matériau hybride était supérieure à celle des cristaux et qu'elle augmentait encore après séchage extrême sous atmosphère inerte. De nombreuses hypothèses sont proposées dans la littérature pour expliquer cette observation, beaucoup d'entre elles reposant sur un effet supposé de l'encapsulation de complexes de lanthanide dans les silices. L'explication est en fait beaucoup plus simple et découle du changement d'indice de réfraction du milieu entre un cristal pur et un matériau hybride poreux dopé. L'augmentation du temps de vie après séchage s'explique quant à elle par le départ des molécules d'eau de la seconde sphère de coordination des composés. La présence de ces molécules d'eau permet en effet des chemins de désexcitation non radiative alternatifs au détriment de la luminescence (selon un mécanisme de transfert d'énergie entre états électroniques et vibrationnels).

Optique et microscopie non linéaires

L'irradiation de molécules, non plus par des sources lumineuses classiques (lampe, LED), mais par des sources laser pulsées de très fortes intensités maximales (liées à des durées d'impulsion ultra-courtes de l'ordre de la femtoseconde) nous fait quitter la spectroscopie classique et entrer dans le monde de l'optique non linéaire. L'objectif n'est pas ici de faire une description exhaustive des phénomènes physiques mis en œuvre et le lecteur est invité à se référer à des revues ou monographies disponibles dans la littérature [8]. En quelques mots, les phénomènes non linéaires fortement improbables deviennent observables lorsque la densité de photons concentrés dans un volume donné est suffisamment grande, condition réalisée en utilisant un laser pulsé comme source. On distingue alors deux types de phénomènes (*figure 5*) : les phénomènes non résonants considérés comme une perturbation de l'état fondamental comme la génération de seconde harmonique (optique non linéaire (ONL) du second ordre) dont l'efficacité au niveau moléculaire (appelée hyperpolarisabilité quadratique, β) reflète la polarisabilité dynamique de la molécule, c'est-à-dire la polarisabilité induite par le champ électrique associé au laser incident ; et les phénomènes non linéaires résonants comme l'absorption biphotonique induisant le passage d'une molécule de son état fondamental à l'état excité par une absorption simultanée de deux photons d'énergie moitié via un état virtuel. Ce phénomène est quantifié par la section efficace d'absorption à deux photons notée σ . Si les terres rares ont reçu une attention soutenue dans les domaines du magnétisme ou de la luminescence, leurs propriétés ONL n'avaient été au début des années 2000

que très peu étudiées. Les complexes tris-dipicolinate de lanthanide forment une famille particulièrement adaptée à l'étude en optique non linéaire du second ordre. En effet, ces complexes sont non centrosymétriques et présentent une symétrie D_3 dite octupolaire [9]. Les conditions nécessaires pour présenter une activité ONL du second ordre sont donc réunies. Les mesures de l'hyperpolarisabilité quadratique γ qui caractérise l'activité ONL du second ordre ont été réalisées par diffusion harmonique de la lumière (DHL ; en anglais HRS (« hyper Rayleigh scattering ») ou HLS (« harmonic light scattering »)) en utilisant un laser à 1,06 μm . Nous avons mis en évidence l'augmentation régulière de l'activité ONL tout au long de la série des lanthanides, du lanthane au lutécium, et ainsi souligné le rôle prépondérant du métal central [10]. L'étude du cas particulier de l'yttrium, dont le rayon ionique est similaire à celui de l'erbium mais dont la configuration électronique $4f^0$ le rend similaire au lanthane, a été déterminante pour la compréhension du phénomène. En effet, la forte analogie entre les propriétés ONL des composés d'yttrium et du lanthane permet de conclure sans ambiguïté que l'exaltation de l'activité ONL est reliée à un critère électronique, et non au critère géométrique qu'est la contraction lanthanidique, classiquement invoqué dans la littérature pour expliquer des évolutions de propriétés [10]. Ce résultat suggère une participation directe des électrons f à l'activité ONL du complexe. Il s'agit d'une propriété intrinsèque nouvelle des lanthanides qui a depuis été confirmée par plusieurs autres groupes. La découverte de la contribution des électrons f à l'activité ONL du second ordre nous a conduits à nous interroger sur leur nature. En effet, ces électrons sont généralement considérés comme des électrons de cœur, ne participant pas, ou peu, à la liaison chimique, et relativement insensibles aux ligands qui forment la sphère de coordination. Contrairement aux idées reçues, les électrons f sont fortement (hyper)polarisables et une étude combinée cristallographie/calcul théorique a permis de démontrer le caractère fortement polarisable des électrons f en mettant en évidence une perturbation du nuage électronique f , d'origine électrostatique induite par la nature des ligands coordonnés à l'ion lanthanide [11].

L'ensemble de ces complexes absorbent dans l'UV entre 250 et 300 nm et sont émissifs, notamment les composés de l'euprotium et du terbium (III). L'utilisation d'un laser pulsé à 532 nm pourrait permettre l'obtention de luminescence par excitation biphotonique (phénomène d'optique non linéaire résonant du troisième ordre). Cette expérience a été menée non seulement par spectroscopie en solution, mais également et pour la première fois en microscopie sur des cristaux de $\text{Gua}_3[\text{Ln}(\text{DPA})_3]$ (Ln = Eu, Tb). Comme attendu, l'irradiation à 532 nm d'un complexe de terbium en solution et à l'état solide induit la luminescence du terbium par absorption biphotonique, comme l'atteste la variation quadratique de l'intensité de luminescence avec la puissance du laser incidente (cette variation est le signe d'une absorption de deux photons) [3]. En revanche, le comportement du complexe d'euprotium (III) est complètement différent avec une variation linéaire de l'intensité du signal de luminescence avec la lumière incidente. Cette variation inattendue s'explique par la présence de la transition ${}^7\text{F}_1 \rightarrow {}^5\text{D}_4$ qui présente un coefficient d'extinction linéaire de $0,015 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ qui masque totalement le phénomène non linéaire d'absorption à deux photons. Cela permet d'avoir une idée des efficacités relatives des phénomènes linéaires et non linéaires : un phénomène d'absorption linéaire, même très faible, sera

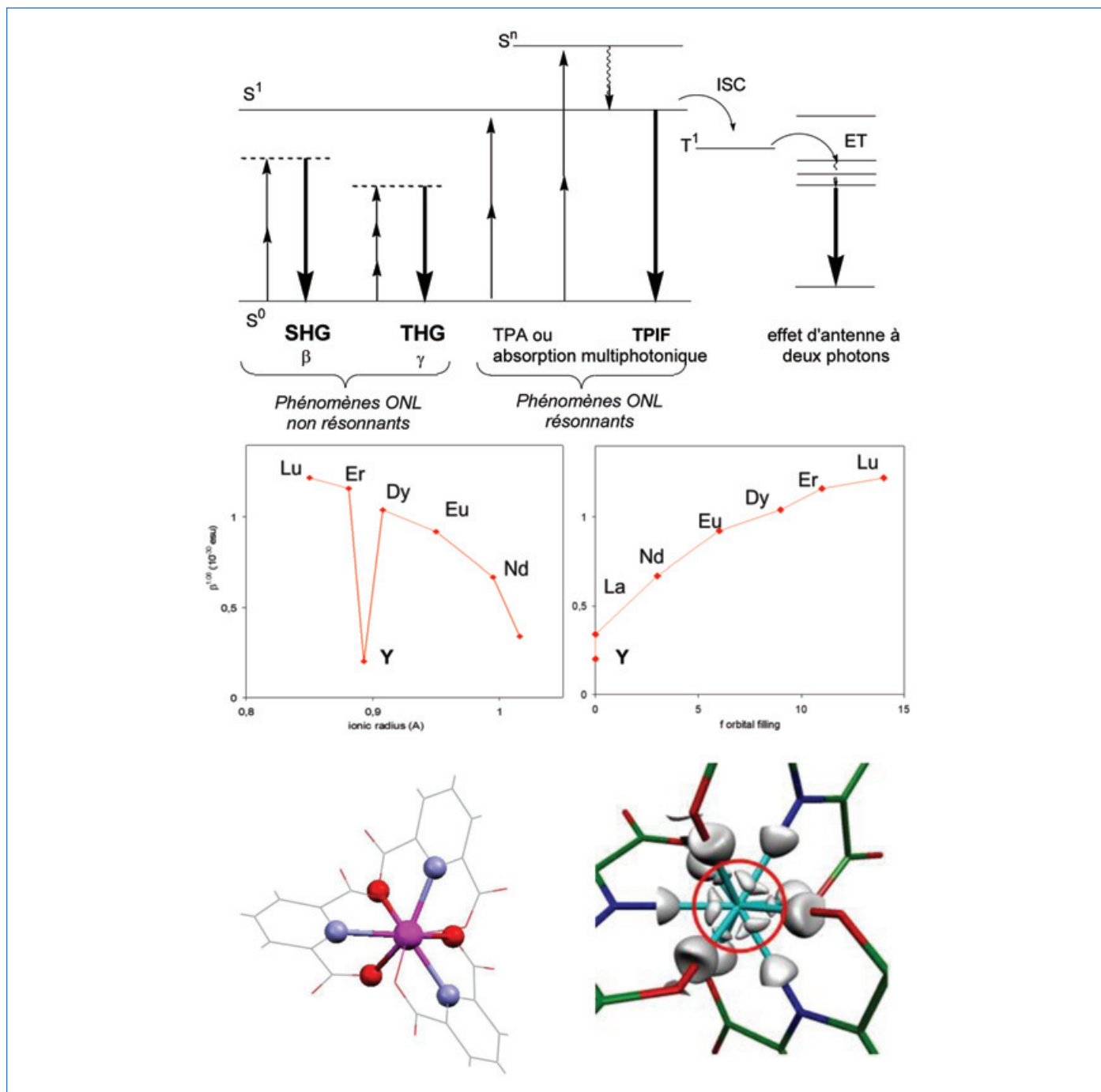


Figure 5 - Haut : présentation générale des phénomènes d'optique non linéaire (SHG, THG (« second (third) harmonic generation »), TPA (« two photon absorption »), TPIF (« two photon induced fluorescence »)). Milieu : variation de l'hyperpolarisabilité quadratique β en fonction du rayon ionique ou de la configuration électronique de l'ion lanthanide. Bas : structure optimisée du composé $[Lu(DPA)_3]^{3-}$ (N bleu, O rouge) et représentation des maxima de déformation de densité électronique f dont les plus proches du noyau sont localisés à l'opposé des liaisons de coordination (intérieur du cercle rouge).

capable d'empêcher totalement l'observation d'un phénomène d'absorption biphotonique pourtant concomitant.

Cristallisation et résolution de structures de protéines

La recherche permet parfois des rencontres extraordinaires. C'est ainsi que de manière totalement inattendue, nous avons été contactés en 2004 par Richard Kahn, chercheur à l'Institut de biologie structurale de Grenoble (IBS). Richard était un scientifique possédant une culture scientifique peu commune. Physicien de formation et cristallographe renommé, il était capable de comprendre et de discuter facilement avec un biologiste comme avec un chimiste. Depuis les années 1990,

il développait l'utilisation de lanthanides comme auxiliaires pour la détermination de structures de protéines grâce à leurs propriétés intrinsèques de diffusion anormale liées à leurs très fortes absorptions X (raie blanche des lanthanides). Ces propriétés permettent de résoudre le problème des phases en cristallographie, passage indispensable pour la détermination des structures par diffraction des rayons X de ces biomacromolécules. L'utilisation de sels de lanthanide (ou d'uranyle) pour cette application s'était révélée infructueuse car ces ions métalliques se liaient très fortement aux acides carboxyliques des protéines et provoquaient des modifications du repliement des protéines, et donc la perte de leur structure tertiaire, mais aussi conduisaient à des phénomènes d'agrégation. Les seuls cas qui fonctionnaient étaient ceux

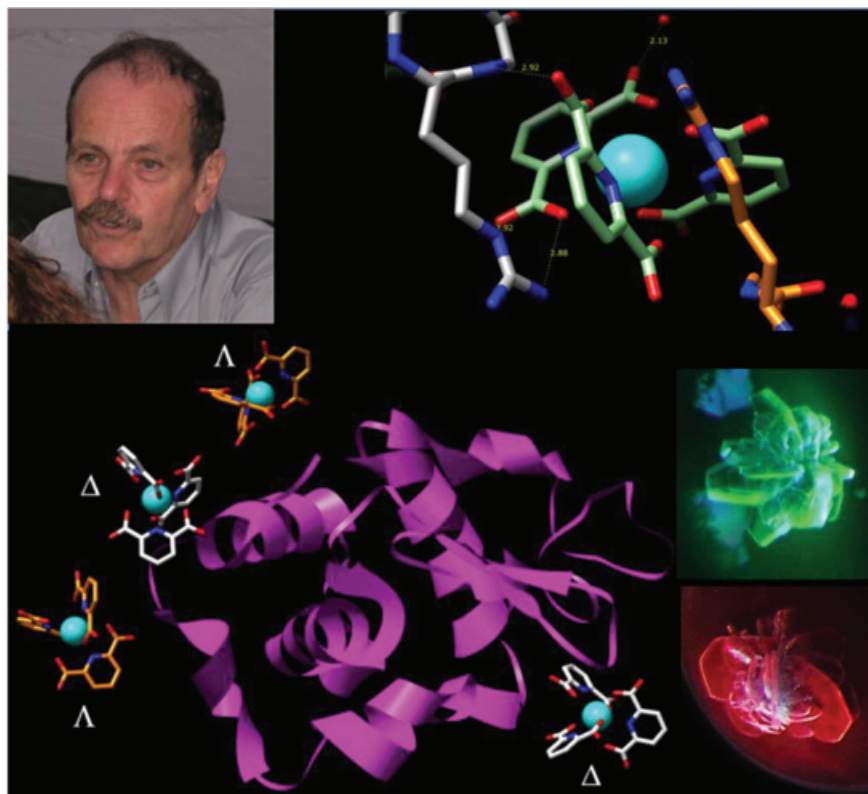


Figure 6 - Portrait de Richard Kahn et structure de la protéine HEWL co-cristallisée en présence de $[\text{Tb}(\text{DPA})_3]^{3-}$. Bas : zoom d'un site d'interaction illustrant l'interaction spécifique avec l'arginine et image de co-cristaux sous irradiation UV avec $[\text{Tb}(\text{DPA})_3]^{3-}$ (vert) et $[\text{Eu}(\text{DPA})_3]^{3-}$ (rouge).

des protéines à calcium par substitution du Ca^{2+} par un Ln^{3+} quasi isostère. L'idée d'utiliser des complexes de coordination pour stabiliser les ions lanthanide a permis de remédier à ce problème et de préparer des adduits supramoléculaires {complexes de lanthanide/protéine} [12]. Plusieurs structures ont été résolues par cette méthode, sans jamais modifier le repliement des protéines. À l'époque, Richard s'était limité aux seuls complexes commerciaux, à savoir les agents de contraste pour l'IRM, et souhaitait collaborer avec un groupe de chimistes pour diversifier les structures étudiées. Son enthousiasme communicatif nous a convaincus de nous lancer dans cette aventure complètement nouvelle, sans nous douter de l'importance que prendrait ce projet au fil des ans. Richard est malheureusement décédé en 2016 et nous avons décidé de poursuivre ses travaux. Cette revue était un bon endroit pour lui rendre un hommage amical.

La diffusion anormale a été une révolution en bio-cristallographie dont Richard a été un pionnier en participant à la première détermination de structure par la méthode MAD (« multiwavelength anomalous diffraction »), publiée en 1985 [13]. La diffusion anormale correspond à un phénomène de diffusion élastique résonante du nuage électronique, en particulier lorsque l'énergie du faisceau incident est proche d'un seuil d'absorption de l'élément considéré. Ce phénomène a pour conséquence de modifier l'intensité des réflexions des paires de Friedel, qui sont identiques en absence de diffusion anormale [14]. Ainsi, en présence de diffusion anormale, ces réflexions ne sont plus équivalentes et la différence introduite est exploitée pour résoudre le problème de la phase.

Le premier complexe qui a été testé pour cette nouvelle application était le tris-dipicolinate de terbium en co-cristallisation avec une protéine modèle, le lysozyme de blanc d'œuf de

poule (« hen egg-white lysozyme » (HEWL)) (figure 6). De manière très impressionnante, le faciès des cristaux dérivés (c'est-à-dire contenant le complexe de lanthanide) a été profondément modifié ainsi que le groupe d'espace des co-cristaux obtenus [15]. La luminescence intrinsèque des complexes de $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Tb}$) permet d'identifier très facilement la présence du lanthanide au sein du cristal et la détermination de la structure, utilisant les méthodes de diffusion anormale (MAD/SAD), conduit à une carte de densité électronique d'une qualité remarquable. Le complexe joue donc un rôle dans le processus de cristallisation et permet l'obtention de cristaux de meilleure qualité, facilitant ainsi la résolution de la structure. En outre, l'analyse des sites d'interactions supramoléculaires entre le complexe et la protéine a mis en évidence une interaction spécifique entre les acides aminés cationiques, et plus particulièrement l'arginine, avec les anions complexes $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$. C'est de cette observation qu'est née l'idée d'utiliser le contre-cation guanidinium pour nos travaux d'ingénierie cristalline (le guanidinium représentant la partie ammonium de l'arginine – voir § Ingénierie cristalline et luminescence). Cette interaction spécifique s'est révélée générale puisqu'elle a été retrouvée dans toutes les structures résolues en utilisant ce composé.

Cependant, le complexe $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ présente deux inconvénients majeurs pour son utilisation en bio-cristallographie. Le premier est qu'il cristallise trop facilement, en particulier lorsqu'il est associé à des cations divalents (Ca^{2+} , Mg^{2+}) fréquemment présents dans les conditions de cristallisation des protéines [16]. Ces auto-cristallisations intempestives en présence de protéines sont autant de faux positifs qui génèrent des espoirs déçus. L'autre inconvénient est la

stabilité modeste de ce complexe qui a tendance à se dissocier par dilution. Ce phénomène est encore plus marqué en présence de sels de métaux de transition (Zn^{2+} , Cu^{2+} , etc.) où une réaction de transmétallation rapide provoque la destruction du complexe de lanthanide. Ces deux inconvénients nous ont poussés à concevoir un complexe macrocyclique beaucoup plus stable sur une base TACN appelé cristalloghore ou Tb-Xo4 [17]. Ce composé possède des capacités de nucléation de protéines excellentes ; de très nombreuses structures de protéines inconnues ont été déterminées grâce son utilisation. Cet agent de nucléation et de phasage est actuellement commercialisé par la société Polyvalan, société fondée suite à ces travaux académiques.

Interaction par RMN paramagnétique

Afin d'en savoir un peu plus sur ces interactions supramoléculaires $\{[Ln(DPA)_3]^{3-}/\text{protéine}\}$, une étude en solution a été conduite en utilisant une méthode combinant spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) paramagnétique et simulations de dynamiques moléculaires. La spectroscopie RMN est une technique d'analyse polyvalente qui permet d'obtenir une information sur la structure et la dynamique des molécules, avec une précision à l'échelle atomique. Ainsi, le spectre RMN constitue un moyen puissant pour suivre localement les changements structuraux ou d'environnement qu'une molécule peut subir au cours d'une expérience, comme c'est par exemple le cas lorsque celle-ci forme des interactions supramoléculaires avec d'autres molécules. C'est cette propriété de la spectroscopie RMN qui a été exploitée pour sonder et comprendre les interactions supramoléculaires $\{[Ln(DPA)_3]^{3-}/\text{protéine}\}$. Il faut noter ici que comprendre la nature de ces interactions représente un double défi. Une première difficulté consiste donc à sonder ces interactions de manière spécifique et à comprendre en quoi elles peuvent perturber, voire influencer le processus de cristallisation. D'autre part, étant donné que ces interactions supramoléculaires sont faibles, elles provoquent des modifications modérées de la structure des molécules impliquées ($[Ln(DPA)_3]^{3-}$ et protéine) et sont, par conséquent, plus difficiles à détecter sur un spectre RMN.

Les interactions impliquant $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ et protéines ont d'abord été étudiées en utilisant des fragments moléculaires simplistes mimant les chaînes latérales des acides aminés avec lesquelles $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ interagit au sein des protéines (éthylguanidinium pour l'arginine, l'éthylammonium pour la lysine et l'imidazolium pour l'histidine). L'analyse des changements induits sur le spectre RMN par l'ajout de ces fragments à un échantillon contenant le complexe de lanthanide nous a permis d'observer que les interactions les plus favorables, c'est-à-dire les plus stables d'un point de vue thermodynamique, sont observées avec des fragments de type éthylguanidinium (figure 7). L'approche théorique par modélisation moléculaire a permis de montrer que ces interactions sont essentiellement de type liaison hydrogène et restent suffisamment faibles pour que l'anion $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ ne reste pas intimement associé aux cations ammonium avec lesquels il interagit, mais qu'il s'établit un équilibre chimique dans lequel le complexe s'échange rapidement entre un état en interaction et un état libre en solution, ce qui est très important pour comprendre la contribution de ce complexe au processus de cristallisation des protéines [18]. Cette affinité particulière pour le contre-cation guanidinium corrobore bien les résultats

de cristallographie des protéines indiquant une interaction spécifique avec l'arginine.

C'est à ce stade que les propriétés paramagnétiques d'un certain nombre de lanthanides ont pu être exploitées pour amplifier l'effet du processus d'interaction sur la modification de l'empreinte spectrale des systèmes étudiés, et ainsi permettre de le cartographier et de le caractériser avec encore plus de détails. Dans un composé paramagnétique, la configuration électronique de certains atomes est telle qu'un ou plusieurs électrons peuvent être non appariés. Ces électrons possèdent alors un moment magnétique qui peut interagir avec les autres spins présents autour d'eux, notamment les spins nucléaires qui sont observés en RMN. Cette interaction peut être décrite comme correspondant à un champ magnétique local ressenti par les noyaux voisins, qui peut être assez fort pour modifier leur fréquence de résonance et/ou perturber la relaxation des noyaux, c'est-à-dire raccourcir la durée de vie de leur signal RMN. Dans le cas des lanthanides et de leurs ions, la configuration électronique de la couche 4f conduit à l'obtention d'éléments qui peuvent être soit diamagnétiques (La, Lu), soit paramagnétiques (Eu, Tb, Dy...). Sachant qu'il est possible de synthétiser les composés $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ avec tous les éléments du bloc f, il est donc très facile d'insérer une sonde paramagnétique en sélectionnant l'ion adéquat donnant accès à une information variée sur le processus d'interaction étudié. Pour certains lanthanides (Pr, Tb...), les électrons non appariés exercent une interaction magnétique sur les noyaux des atomes présents à proximité qui provoque essentiellement une modification de leur fréquence de résonance. Cette perturbation varie selon la distance et l'orientation de la molécule par rapport au centre paramagnétique. Cette propriété a été exploitée pour identifier comment les molécules sont en interaction avec le complexe $[Ln(DPA)_3]^{3-}$. Pour d'autres lanthanides comme le gadolinium de configuration 4f⁷ (couche à moitié remplie), le paramagnétisme a un effet important sur la relaxation des noyaux qui sont à proximité : ce deuxième type de sonde permet d'identifier quels atomes sont les plus proches de $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ lors de l'interaction en identifiant sur le spectre RMN les signaux les plus élargis ou qui ont disparu par la relaxation induite par le paramagnétisme électronique [19]. Cette seconde perturbation est isotrope et ne varie qu'en fonction de la distance.

Les propriétés de ces sondes paramagnétiques locales ont été utilisées pour identifier et caractériser les sites d'interaction entre $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ et des systèmes modèles de protéine et de peptide, comme par exemple l'ubiquitine, qui est une petite protéine soluble de 76 acides aminés (figure 7). L'affinité entre l'ubiquitine et $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ a été mesurée et les sites d'interaction ont été identifiés en suivant la modification de l'empreinte spectrale RMN de la protéine sous l'effet du paramagnétisme des complexes $[Ln(DPA)_3]^{3-}$ utilisés. L'analyse de ces sites a été confirmée et affinée par des simulations de dynamique moléculaire sur l'adduit $\{[Ln(DPA)_3]^{3-}-\text{ubiquitine}\}$ [20].

De plus, nous avons enrichi le panel de méthodes d'analyse en développant une approche combinant RMN paramagnétique et mesure de diffusion. La diffusion des molécules est le processus physique par lequel les molécules se déplacent spontanément dans un milieu, au gré des interactions fugaces qu'elles créent avec les autres molécules du milieu, du solvant... La spectroscopie RMN s'est imposée comme une technique de choix pour mesurer ce processus de diffusion moléculaire en permettant de suivre pour chaque molécule

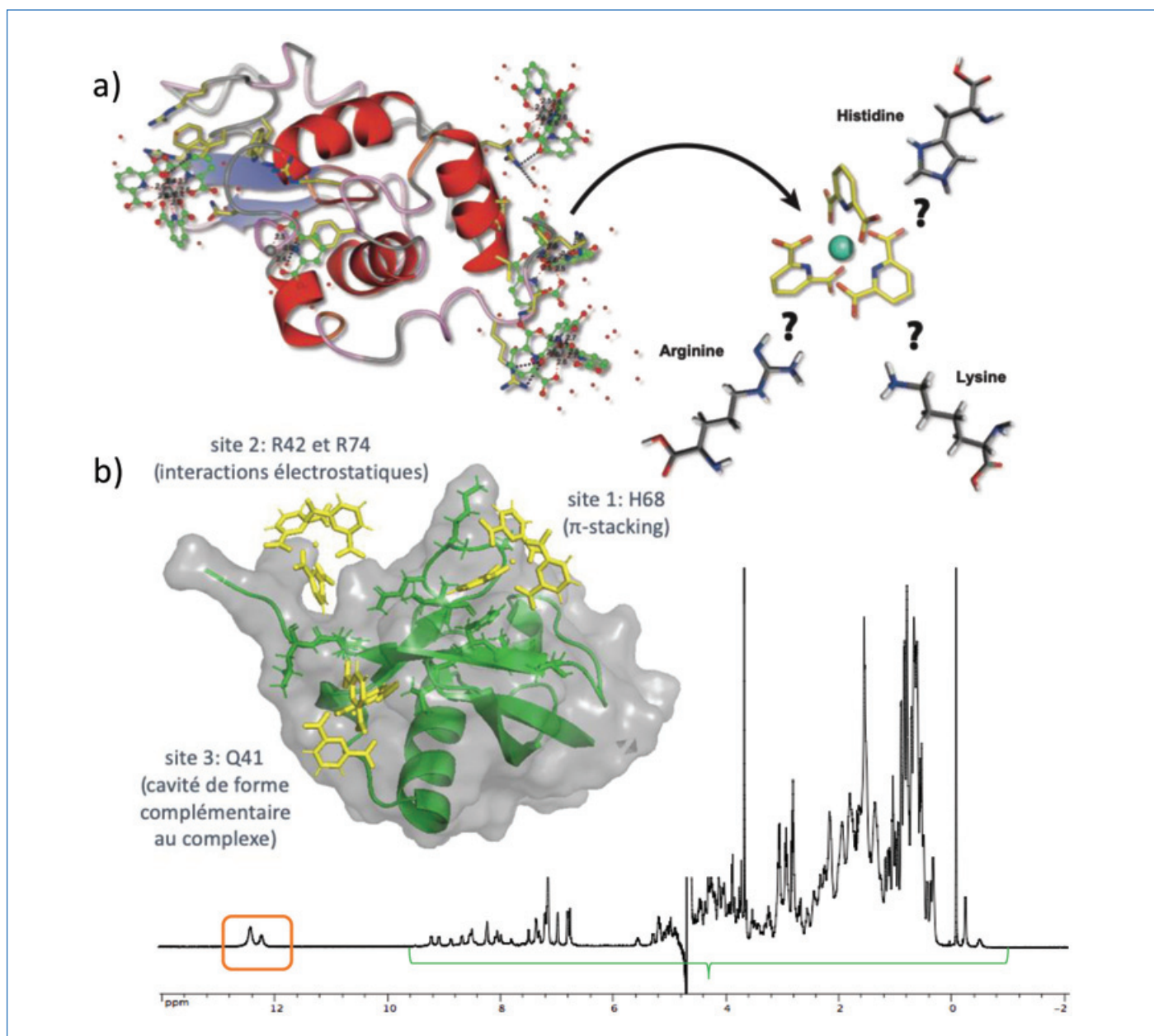


Figure 7 - a) Mise en évidence structurale des interactions entre $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ et acides aminés cationiques (histidine, arginine et lysine). b) Structure calculée de la protéine ubiquitine autour de laquelle sont positionnés trois complexes $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ pour identifier les trois sites d'interaction potentiels $\{[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ -ubiquitine $\}$. Spectre RMN expérimental de l'interaction $\{[\text{Pr}(\text{DPA})_3]^{3-}$ -ubiquitine $\}$ en solution ; les signaux du complexe de praséodyme sont encadrés en orange et ceux de la protéine soulignés en vert.

donnant un signal résolu sur le spectre RMN la décroissance de ce signal lorsqu'on laisse la molécule diffuser dans un gradient de champ magnétique permettant d'encoder la position de la molécule. La grandeur caractéristique de la mobilité de la molécule qui peut être déterminée est le coefficient de diffusion. Cette constante physique dépend fortement de la taille de l'objet dont on mesure la diffusion : s'il s'agit d'une petite molécule, sa diffusion sera rapide ; en revanche, s'il s'agit d'une macromolécule, la diffusion sera significativement plus lente. Par conséquent, la mesure de diffusion constitue un outil potentiellement puissant pour suivre le processus d'interaction en permettant de caractériser la formation d'un adduit $\{[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ -ubiquitine $\}$ plus gros que le complexe $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ seul. Cette méthode de diffusion paramagnétique a permis de mesurer des coefficients de diffusion sur $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ avec une précision de l'ordre de 1 %, et de caractériser l'interaction entre $[\text{Pr}(\text{DPA})_3]^{3-}$ et l'ubiquitine en tirant parti du fait que le signal des protons du complexe est fortement déplacé du fait du paramagnétisme du praséodyme,

et peut ainsi être facilement identifié et utilisé pour la mesure DOSY par rapport aux signaux de la protéine (figure 7).

Des complexes fascinants pour un large éventail d'applications

Cette mini-revue montre à quel point les composés de coordination $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$, qui sont extrêmement simples à préparer, à manipuler et à cristalliser, sont des objets d'étude fascinants et offrent un très large éventail d'applications allant de la science des matériaux à la biologie structurale. Ainsi ces complexes ont pu être utilisés pour établir plusieurs preuves de concepts fondamentales dans les domaines de la luminescence, de l'optique non linéaire, de l'ingénierie cristallographique de cristaux cœur-coquilles luminescents, ou encore des interactions supramoléculaires complexes/protéines. Ces composés ont également contribué à remettre en question le caractère inerte des électrons f , un des dogmes de la chimie des lanthanides grâce à une étude combinant optique

non linéaire et chimie théorique. D'un point de vue plus applicatif, ces composés dopés dans des silices mésoporeuses pourraient s'avérer être de bons candidats de substitution des phosphores inorganiques pour l'éclairage domestique, permettant en outre un recyclage aisé des terres rares en fin de vie. Enfin, ces composés sont actuellement commercialisés pour leur utilisation en bio-cristallographie comme agent de nucléation et de phasage. Beaucoup de choses restent encore à découvrir grâce à cette série de complexes « vintage » en s'intéressant de façon approfondie à leurs propriétés de luminescence, de chiralité moléculaire et à leur utilisation en ingénierie supramoléculaire et cristalline. Parfois, une molécule toute simple s'avère un atout majeur pour aborder des phénomènes physico-chimiques complexes.

- [1] I. Grenthe, Stability relationships among the rare earth dipicolinates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, p. 360-364.
- [2] J. Albertsson, Structural studies on the rare earth carboxylates. 4. The crystal and molecular structure of orthorhombic trisodium tris(pyridine-2,6-dicarboxylato)ytterbiumate(III)-14-hydrate, *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, p. 17; J. Albertsson, S. Mroczkowski, J.C. Doran, Preparation and growth of large single crystals of CDP [trisodium tris(pyridine-2,6-dicarboxylato)cerate(III) pentadecahydrate] $\text{Na}_3[\text{Ce}(\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_4)_3] \cdot 15\text{H}_2\text{O}$, *J. Cryst. Growth*, **1972**, *16*, p. 159-162.
- [3] A. D'Aleo, O. Maury *et al.*, Two-photon microscopy and spectroscopy of lanthanide bioprobes, *ChemPhysChem*, **2007**, *8*, p. 2125-32.
- [4] A. D'Aléo, L. Toupet, S. Rigaut, C. Andraud, O. Maury, Guanidinium as powerful cation for the design of lanthanate tris-dipicolinate crystalline materials: synthesis, structure and photophysical properties, *Opt. Mater.*, **2008**, *30*, p. 1682-88.
- [5] M.C. Balogh, New luminescent materials, bioinspired and recyclable, based on lanthanide complexes, Thèse, ENS Lyon, **2016**.
- [6] C.M. Balogh, O. Maury *et al.*, Two-color three-state luminescent lanthanide core-shell crystals, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, p. 1784-88.
- [7] I. N'Dala Louika, Matériaux hybrides luminescents à base de complexes de lanthanides. Application à l'éclairage, Thèse, ENS Lyon, **2021**.
- [8] C. Andraud, O. Maury, Lanthanide complexes for nonlinear optics: from fundamental aspects to applications, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, *2009*, p. 4357-71.
- [9] O. Maury, H. Le Bozec, Engineering of octupolar NLO molecules and materials based on bipyridyl metal complexes, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, p. 691-704.
- [10] N. Tancrez, O. Maury *et al.*, Lanthanide complexes for second order nonlinear optics: evidence for the direct contribution of f electrons to the quadratic hyperpolarizability, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 13474-475.
- [11] E. Furet, K. Costuas, P. Rabiller, O. Maury, On the sensitivity of f electrons to their chemical environment, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 2180-83.
- [12] E. Girard, M. Stelter, J. Vicat, R. Kahn, A new class of lanthanide complexes to obtain high-phasing-power heavy-atom derivatives for macromolecular crystallography, *Acta Crystallogr. D*, **2003**, *59*, p. 1914-22.
- [13] R. Kahn *et al.*, Crystal structure study of *Opsanus tau* parvalbumin by multiwavelength anomalous diffraction, *FEBS Lett.*, **1985**, *179*, p. 133-137.
- [14] R. Kahn, E. Girard, R. Fourme, The prominent role of resonant elastic scattering for solving the X-ray structure of macromolecules, *Eur. Phys. J. Special Topics*, **2012**, *208*, p. 15-20.

- [15] G. Pompidor, R. Kahn, O. Maury *et al.*, Protein crystallography through supramolecular interactions between a lanthanide complex and arginine, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2008**, *47*, p. 3388-91.
- [16] A. Roux, O. Maury *et al.*, Influence of divalent cations in the protein crystallization process assisted by lanthanide-based additives, *Inorg. Chem.*, **2021**, *60*, p. 15208-214.
- [17] S. Engilberge, O. Maury *et al.*, Crystallophore: a versatile lanthanide complex for protein crystallography combining nucleating effects, phasing properties, and luminescence, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, p. 5909-17.
- [18] E. Dumont, O. Maury *et al.*, Exploration of the supramolecular interactions involving tris-dipicolinate lanthanide complexes in protein crystals by a combined biostructural, computational and NMR study, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15*, p. 18235-242.
- [19] S. Denis-Quanquin, O. Maury *et al.*, Capturing the dynamic association between a tris-dipicolinate lanthanide complex and a decapeptide: a combined paramagnetic NMR and molecular dynamics exploration, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2021**, *23*, p. 11224-232.
- [20] S. Denis-Quanquin, F. Riobe, M.A. Delsuc, O. Maury, N. Giraud, Paramagnetic DOSY: an accurate tool for the analysis of the supramolecular interactions between lanthanide complexes and proteins, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 18123-131.

Cristina Balogh, Isis N'Dala Louika, Jérémy Salaam, Anthony D'Aléo, doctorantes et postdoctorants, **Sandrine Denis Quanquin**, ingénieure d'étude, **Elise Dumont**, professeure, **Chantal Andraud, Natacha Gillet, François Riobé, Olivier Maury***, chercheuses et chercheurs CNRS, Laboratoire de Chimie de l'ENS Lyon (UMR CNRS 5182).



O. Maury

Laurent Veyre, ingénieur de recherche CNRS, **Chloé Thieuleux, Clément Camp**, chercheuse et chercheur CNRS, Laboratoire de Catalyse, Polymérisation, Procédés et Matériaux (CP2M, UMR 5128 CNRS-UCB Lyon 1-CPE Lyon).

Guillaume Pilet, maître de conférences, Laboratoire Multimédia et Interface (LMI), Université Lyon 1 (UMR CNRS 5615). **Stéphane Rigaut**, professeur, **Hubert Le Bozec, Boris le Guennic, Karine Costuas**, chercheurs et chercheuse CNRS, Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR), Université de Rennes 1 (UMR CNRS 6226).

Amandine Roux, Christian Chapelle, chercheuse et directeur de la société Polyvalan.

Eric Girard, chercheur CEA, Institut de Biologie Structurale de Grenoble, CNRS, Université de Grenoble Alpes.

Nicolas Giraud, professeur, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université de Paris (UMR CNRS 8601).

Olivier MAURY a reçu le prix Chercheur confirmé 2021 de la division SCF Chimie physique (DCP).

* olivier.maury@ens-lyon.fr

Retrouvez-nous en ligne !

lactualitechimique.org

Les inhibiteurs bisubstrats de méthyltransférases virales

Résumé Au cours des deux dernières décennies, les virus émergents comme les flavivirus ou les coronavirus ont causé d'importants dommages sanitaires et économiques. Libérées lors de l'infection chez l'hôte, les méthyltransférases sont impliquées dans la méthylation de la coiffe de l'ARN messager viral. Ces méthylation, sur les positions N7 de la guanosine et 2'O du premier nucléotide transcrit dans la coiffe, augmentent la stabilité de l'ARN messager viral dans la cellule tout en le protégeant face aux récepteurs cellulaires du système immunitaire inné. Leur rôle est donc primordial et une désactivation de ces méthyltransférases pourrait entraîner l'élimination du virus par stimulation du système immunitaire inné. Suivant cet objectif, les travaux reportés dans cet article concernent la conception et l'évaluation d'inhibiteurs de méthyltransférases virales. La stratégie bisubstrat a été utilisée afin d'améliorer la spécificité de ces composés originaux.

Mots-clés Acides nucléiques, bisubstrats, inhibiteurs, méthyltransférases, SARS-CoV-2, virus émergents.

Abstract Bisubstrate inhibitors of viral methyltransferases

In the last two decades, emerging viruses such as flaviviruses or coronaviruses have caused significant health and economic damage. Released upon infection in the host, methyltransferases are involved in the methylation of the viral messenger RNA cap. These methylations, on the N7 position of the guanosine and 2'O position of the first nucleotide transcribed in the cap, increase the stability of the viral messenger RNA in the cell while protecting it from the cellular receptors of the innate immune system. Their role is therefore essential and a deactivation of these methyltransferases could lead to the elimination of the virus by stimulation of the innate immune system. Following this objective, the work reported in this article concerns the design and evaluation of viral methyltransferase inhibitors. The bisubstrate strategy was used to improve the specificity of these novel compounds.

Keywords Nucleic acids, bisubstrates, inhibitors, methyltransferases, SARS-CoV-2, emerging viruses.

Les virus émergents, encore et toujours

Dengue, Zika, Ebola, Chikungunya, SARS-CoV, MERS-CoV et aujourd'hui SARS-CoV-2 : quel sera le prochain virus émergent à l'origine d'une nouvelle pandémie, et quels seront les dommages sanitaires et économiques mondiaux si les moyens de défense et de prévention ne sont pas exploités et mis en œuvre assez tôt pour contrer de telles infections ?

Pour le SARS-CoV-2 à l'origine du Covid-19, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont tenté de repositionner, sans succès flagrant, certains de leurs anciens médicaments (remdesivir, molnupiravir) initialement conçus pour cibler généralement les polymérase d'autres virus. D'importants efforts ont été produits pour identifier de nouvelles cibles chez ces virus à ARN (voir encadré 1) et trouver à terme un antiviral à action directe. Parmi ces cibles potentielles, les méthyltransférases (MTases), enzymes libérées par le virus lors de l'infection, jouent un rôle crucial en catalysant la méthylation de la coiffe de l'ARN messager (ARNm) viral en utilisant comme donneur de méthyle un métabolite nucléosidique présent dans les cellules : la S-adénosyl-L-méthionine (SAM) (figure 1) [1]. La coiffe, à l'extrémité 5' des ARNm est essentielle pour leur traduction en protéines (synthèse des protéines par les ribosomes à partir de l'information génétique contenue dans l'ARNm).

Chez le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ou le virus de Dengue, les ARNm viraux sont principalement méthylés au niveau de l'atome d'azote en position N7 de la guanosine de la coiffe, puis en position 2'O du premier nucléotide transcrit qui est une adénosine. Ces méthylation augmentent la stabilité de l'ARNm viral vis-à-vis des systèmes de dégradation enzymatiques cellulaires [2], améliorent le phénomène de traduction [3] et camouflent l'ARNm viral face au système immunitaire.

Encadré 1

Les virus à ARN

Les virus à ARN, parfois appelés ribovirus, sont des virus dont le matériel génétique est essentiellement constitué d'ARN. Dans la majeure partie des cas, l'ARN est monocaténaire, c'est-à-dire que l'acide nucléique est constitué d'un seul brin non apparié, une seule hélice (a contrario de l'ADN). Les virus à ARN monocaténaire peuvent être classés selon la polarité de leur brin (génomme dit de sens positif (+), négatif (-) ou ambisens).

Bloquer ces méthylation en utilisant des inhibiteurs de ces MTases serait une stratégie adaptée pour l'identification de nouveaux antiviraux qui affaibliraient les capacités de répllication et de survie des virus et conduiraient à l'élimination des virus par stimulation du système immunitaire inné.

La stratégie bisubstrat pour la conception de puissants inhibiteurs

L'un des objectifs fondamentaux de cette recherche a été de développer des analogues de la SAM ayant une meilleure affinité avec la MTase que la SAM n'a avec la MTase dans le but d'inhiber l'enzyme. En d'autres termes, l'inhibiteur doit entrer en compétition avec la SAM dans la MTase virale. De tels inhibiteurs existent, tels que la Sinefungin ou la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) (figure 1), mais ces deux nucléosides affectent l'activité de MTases humaines, dont la N7-MTase humaine (hRNMT), les empêchant ainsi d'être considérés comme des candidats médicaments. Pour s'affranchir de ce problème de spécificité, ces travaux originaux ont été centrés sur la conception et l'évaluation de composés bisubstrats

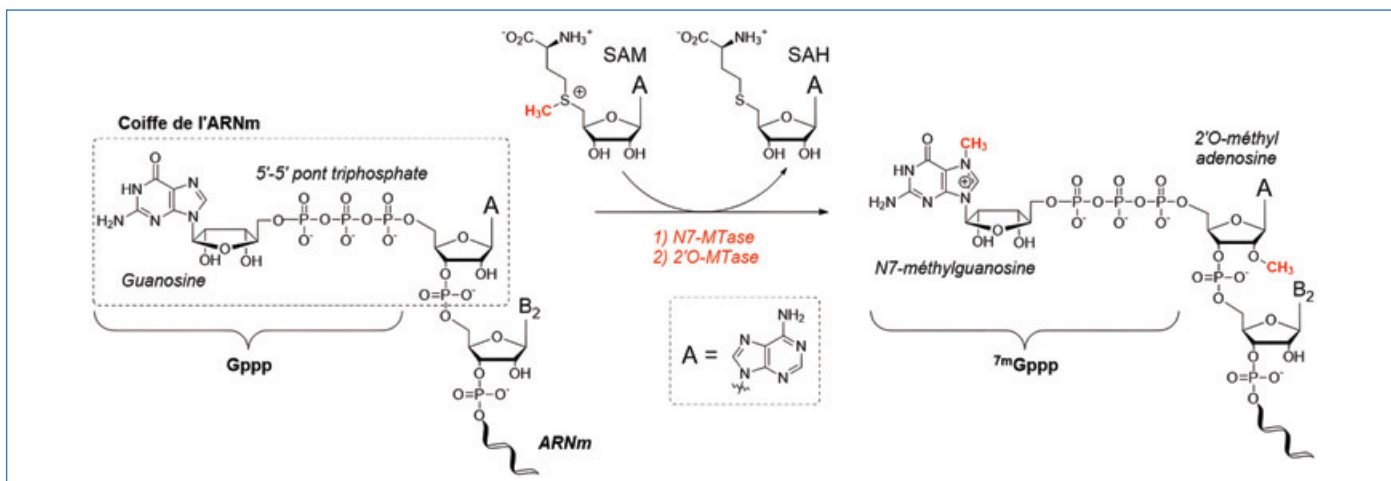


Figure 1 - Méthylations de la coiffe de l'ARNm viral. Chez l'humain, les coronavirus et les flavivirus, la N7-méthylation précède la 2'O-méthylation.

(figure 2) analogues de la SAM, mimes de l'état de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM afin de cibler spécifiquement les 2'O-MTases.

L'état de transition est la structure hautement énergétique où l'ARNm et la SAM sont logés dans la 2'O-MTase dans leurs sites de reconnaissance respectifs. À ce stade de la catalyse enzymatique, la SAM et le substrat sont assez proches pour que le transfert du groupement méthyle ait lieu (figure 3A) [4]. Le substrat méthylyé est alors libéré de la MTase.

Les analogues bisubstrats ont été obtenus en liant de façon covalente un motif nucléosidique mimant la SAM (en vert, figure 3B) à la position 2'O d'un autre motif nucléosidique mimant l'ARNm (en rouge, figure 3B), plus précisément le premier nucléoside transcrit de la coiffe. En modifiant la longueur du lien chimique internucléosidique, sa flexibilité ou en y insérant d'autres motifs chimiques, une librairie d'analogues bisubstrats a été obtenue. L'intérêt principal de la stratégie bisubstrat est qu'elle apporte une augmentation de la sélectivité, contrairement à des inhibiteurs monosubstrats comme la Sinefungin qui ne cible en effet qu'un seul site de reconnaissance de la protéine [5].

Ici, ces composés, de par leur structure, ont été conçus pour interagir de façon spécifique avec des 2'O-MTases car ils n'ont pas la configuration requise pour interagir avec d'autres MTases [6]. Deux séries ont été obtenues : une première incluant, comme dans la SAM, au moins un atome de soufre dans le lien internucléosidique (figure 3, première série) [7],

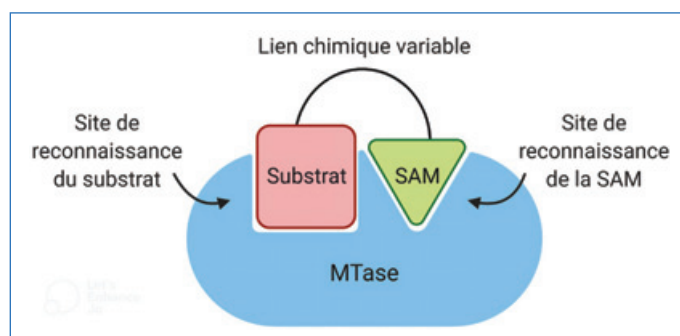


Figure 2 - Mode d'action des inhibiteurs bisubstrats : les sites de fixation de la SAM et du substrat (l'ARNm viral) sont occupés par le bisubstrat ; l'ARNm ne peut donc plus être méthylyé par la SAM.

et une deuxième série incluant un atome d'azote à la place de l'atome de soufre de la SAM (figure 3, deuxième série) [8]. Une fois les dinucléosides obtenus, les activités inhibitrices des dinucléosides ont été évaluées à Marseille, au Laboratoire Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques (AFMB) dans l'équipe d'Etienne Decroly (voir encadré 2).

L'inhibition inattendue de la N7-MTase du SARS-CoV

De façon surprenante, aucun des dinucléosides n'a montré d'inhibition des 2'O-MTases virales. Pour déterminer leur sélectivité, des expériences ont été menées en parallèle

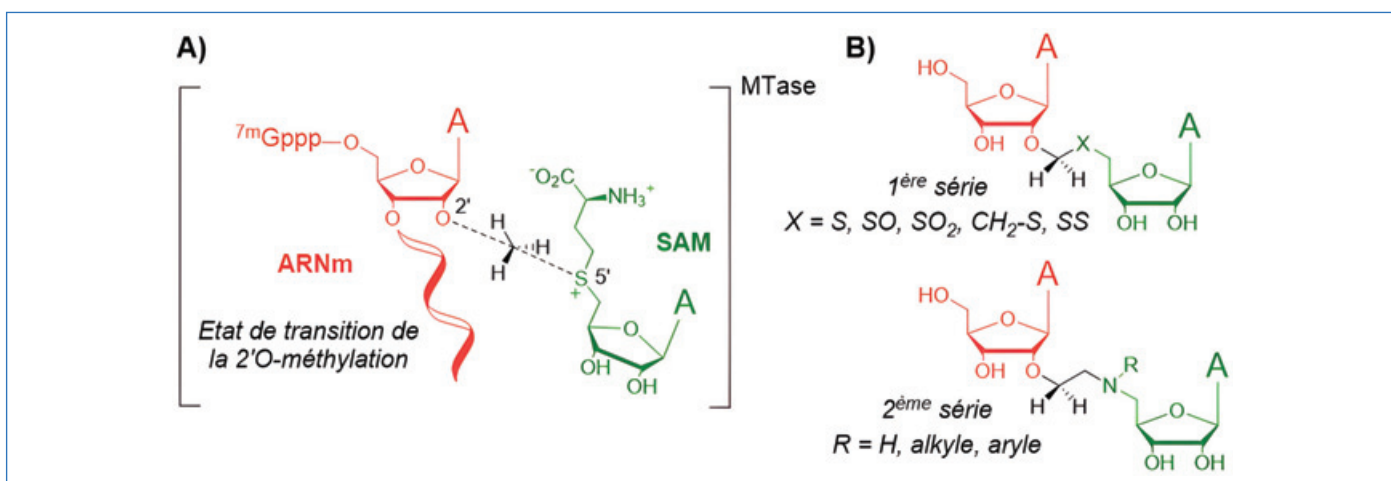


Figure 3 - A) État de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM. B) Dinucléosides potentiels inhibiteurs de 2'O-MTases, mimes de l'état de transition de la 2'O-méthylation.

Encadré 2

Mesurer l'efficacité des dinucléosides

Pour mesurer l'efficacité des dinucléosides, le taux de méthylation en position 2'O d'un court ARN viral N7-méthylé a été étudié en présence de concentrations décroissantes de chacun des dinucléosides. Pour chaque inhibiteur, on détermine alors la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité 2'O-méthylation de l'ARNm. On considère empiriquement qu'une valeur d'IC₅₀ à l'échelle du micromolaire est un résultat satisfaisant et qu'une valeur à l'échelle du nanomolaire est un résultat recherché et très apprécié (la Sinefungin en comparaison a des IC₅₀ vis-à-vis de 2'O-MTases de l'ordre de 10-100 nM).

avec des N7-MTases, enzymes qui méthylent la position N7 de la guanosine dans la coiffe de l'ARNm. Contre toute attente, c'est bien une enzyme de cette famille qui a été inhibée. Un des N-dinucléosides portant le motif 4-nitrobenzènesulfonamide sur le lien internucléosidique (composé **1**, figure 4) qui n'avait montré aucune activité sur une 2'O-MTase virale inhibe de façon spécifique la N7-MTase nsp14 du SARS-CoV avec une IC₅₀ de 3,0 μM.

Ce résultat a été obtenu en 2019, à l'aube de l'épidémie engendrée par le SARS-CoV-2. Toutefois, l'étude menée avec la N7-MTase du SARS-CoV n'est pas dénuée d'intérêt puisque celle-ci ressemble fortement à la N7-MTase du SARS-CoV-2 (95 % de similarité) [9]. Afin d'améliorer l'IC₅₀ de 3,0 μM obtenu avec le dinucléoside **1**, les substituants du motif arylsulfonamide ont été modifiés pour conduire à seize nouveaux dinucléosides parmi lesquels le composé **2** avec le motif 4-chloro-3-nitrobenzènesulfonamide inhibe SARS-CoV

nsp14 avec une IC₅₀ de 0,6 μM. Ce composé montre également un fort indice de sélectivité (SI) puisqu'il est 412 fois plus actif sur la MTase virale que sur la N7-MTase humaine hRNMT (SI = IC₅₀ hRNMT/IC₅₀ SARS-CoV nsp14). À titre de comparaison, la Sinefungin inhibe mieux hRNMT que SARS-CoV nsp14.

La modélisation moléculaire au service du chimiste organicien

À ce stade, il paraissait important de comprendre comment des composés « imaginés » pour être des inhibiteurs de 2'O-MTases ne l'étaient pas, et pourquoi ils inhibaient plutôt une N7-MTase virale. Pour répondre à cette deuxième question, nous avons eu recours à la technique d'amarrage moléculaire (souvent appelé « docking moléculaire » ; voir encadré 3).

La structure cristalline référencée dans la base de données PDB de SARS-CoV nsp14 co-cristallisée avec la SAM a été utilisée comme modèle de cette étude (PDB ID : 5C8T) du composé **2** dans la MTase. Les résultats montrent que le dinucléoside **2** s'adapte aux sites de fixation de la SAM et de la coiffe de l'ARNm. Le motif arylsulfonamide du lien internucléosidique interfère avec le cycle aromatique de l'acide aminé F426 (F : phénylalanine) de la protéine nsp14 par une interaction de « π-π stacking » (interaction attractive non covalente entre des cycles aromatiques) (figure 5). Durant le processus naturel de méthylation en N7 dans nsp14, F426 effectue une interaction similaire avec le motif guanosine de la coiffe de l'ARNm viral [12]. F426 est même crucial pour la reconnaissance de la coiffe de l'ARNm viral [13] et se retrouve par ailleurs conservé dans nsp14 de SARS-CoV-2. En plus de cette

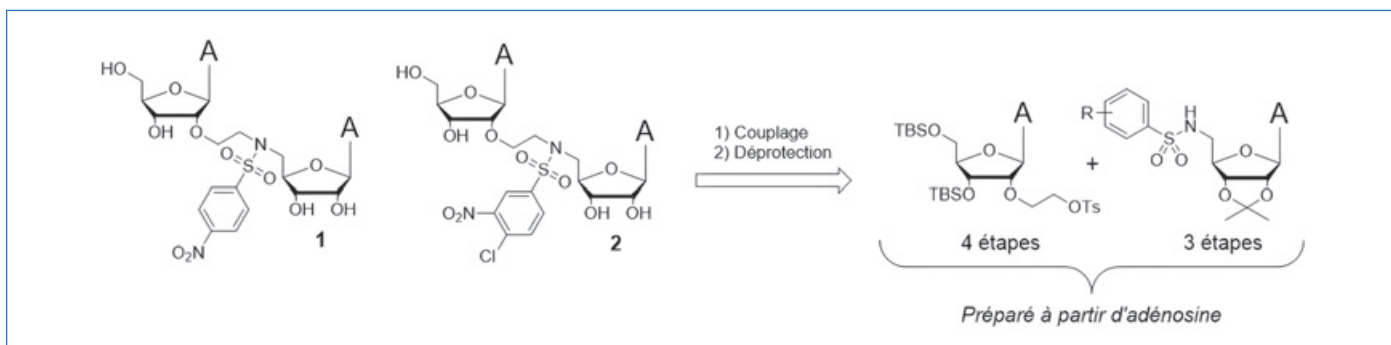


Figure 4 - Stratégie rétrosynthétique d'obtention des inhibiteurs dinucléosidiques de SARS-CoV nsp14 (1-2).

Encadré 3

Le docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode informatique qui permet de prédire la conformation la plus favorable que va adopter un ligand dans une protéine, ainsi que son affinité. En amont de la synthèse chimique, cet outil, très utilisé par les équipes de recherches impliquées dans la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique, permet d'évaluer rapidement une librairie de molécules et d'identifier les plus prometteuses (relations structure-activité) [10]. Le docking ne doit cependant être utilisé qu'à des fins prédictives/explicatives et ne rend pas compte à 100 % de la réalité [11]. La caractérisation par rayons X d'une protéine cristallisée en présence d'un ligand est une technique plus robuste pour comprendre comment un ligand s'amarre dans la protéine mais implique des manipulations beaucoup plus contraignantes que le docking.

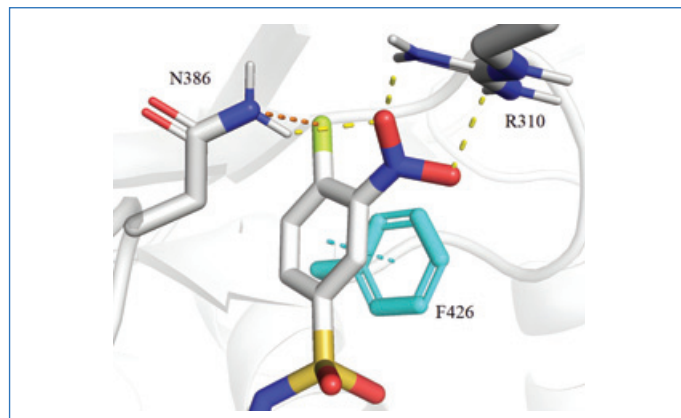


Figure 5 - Interactions de la chaîne latérale du dinucléoside **2** avec la protéine nsp14 déterminées par docking moléculaire : (en cyan) interaction π-π stacking et F426 ; (en jaune) liaisons hydrogène ; (en orange) liaison halogène. Seul le motif arylsulfonamide de **2** a été représenté pour plus de clarté.

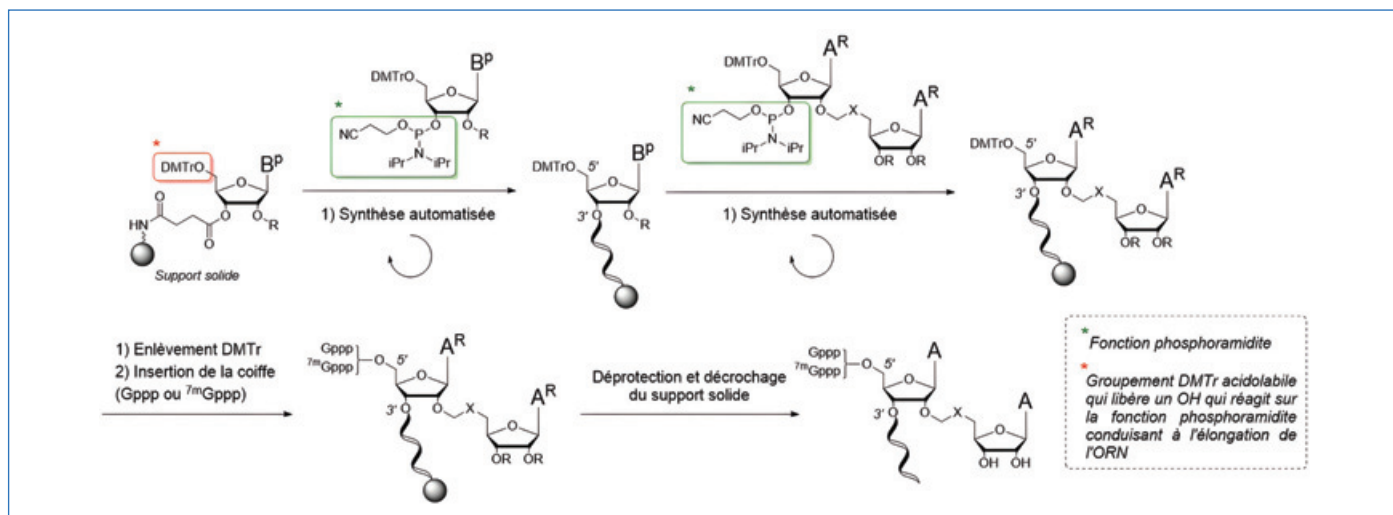


Figure 6 - Analyse rétrosynthétique des oligoribonucléotides ARNm/SAM à partir de monomères phosphoramidites.

interaction de π - π stacking, deux liaisons hydrogène se forment entre les deux atomes d'oxygène du groupement nitro (NO_2) en position *meta* et deux atomes d'hydrogène en bout de la chaîne latérale du résidu R310 (R : arginine). Une autre liaison hydrogène se forme entre un des atomes d'oxygène du groupement nitro (NO_2) porté par le résidu arylsulfonamide et l'atome d'hydrogène de la chaîne latérale du résidu N386 (N : asparagine). Enfin, une liaison halogène a lieu entre l'atome de chlore en position *para* et le résidu N386. Un halogène établit un contact électrostatique de type liaison halogène lorsque sa région polaire électropositive δ^+ (région la plus éloignée de l'atome auquel l'halogène est lié par covalence) s'approche d'une espèce chargée négativement (O, N). L'iode, le brome et le chlore sont le plus souvent capables de former de telles interactions [14]. De fait, le motif arylsulfonamide se substitue à la guanosine de la coiffe par la N7-MTase virale et ces composés peuvent être alors considérés comme des analogues bisubstrats de la N7-MTase nsp14 du SARS-CoV.

Dans la continuité de ces travaux de thèse, une librairie de nucléosides analogues de la SAM et dérivés des dinucléosides **1-2** a été développée. Des composés ayant montré des inhibitions de la N7-MTase du SARS-CoV ont montré des inhibitions similaires de la N7-MTase du SARS-CoV-2 [15], démontrant ainsi l'originalité des travaux et l'importance d'étudier les virus émergents à la veille de nouvelles épidémies.

Corriger l'absence d'inhibition de 2'O-MTases virales

Cette étude a permis de montrer pourquoi les dinucléosides étaient des inhibiteurs d'une N7-MTase virale. Restait à comprendre pourquoi ils n'étaient pas des inhibiteurs de 2'O-MTases. L'explication la plus plausible est que ce résultat « négatif » résulterait d'une erreur d'appréciation : celle de considérer que l'adénosine de ces dinucléosides est suffisante pour mimer l'extrémité 5' de l'ARNm. Afin de vérifier cette hypothèse, de courts oligoribonucléotides (ORN) longs de six unités seulement et portant un dinucléoside modifié dans leur coiffe ont été synthétisés par voie chimique [16] (voir encadré 4). Ainsi, le dinucléoside situé à l'extrémité 5' de l'ORN dont la séquence correspond à la séquence de l'ARNm viral permet de mieux respecter l'état de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM. Pour clarifier, les six

premiers nucléotides de la séquence de l'ARNm des virus Dengue/Zika sont 5'-AGUUGU-3' et ceux de l'ARNm de SARS-CoV-2 sont 5'-AUUAAA-3'. Dans ces ORN synthétiques, le premier nucléotide transcrit de l'ARNm qui est naturellement une adénosine a donc été remplacé par un dinucléoside, où le lien chimique, séparant les deux adénosines, a été modifié (figure 6).

Certains ORN construits sur la séquence du virus de la Dengue se sont avérés être de bons inhibiteurs de la protéine NS5, avec des IC_{50} de l'ordre de la centaine de nanomolaires. Ces mêmes ORN inhibent d'ailleurs, avec le même ordre de grandeur, la protéine NS5 du virus Zika, ce qui s'explique en partie par l'homologie de séquence génomique entre ces deux flavivirus. Les ORN de séquence SARS-CoV-2 se sont montrés être de bons inhibiteurs du complexe protéique nsp10/nsp16 (activité 2'O-MTase) du SARS-CoV-2 avec des IC_{50} de l'ordre de la centaine de nanomolaires également. Des ORN contrôles non coiffés (5'OH) n'ont par ailleurs montré aucune inhibition de ces 2'O-MTases, ce qui corrobore l'importance de la structure coiffe sur les ARNm dans l'action de ces MTases.

Vers une innovation thérapeutique : l'utilisation d'acides nucléiques comme inhibiteurs d'enzymes virales

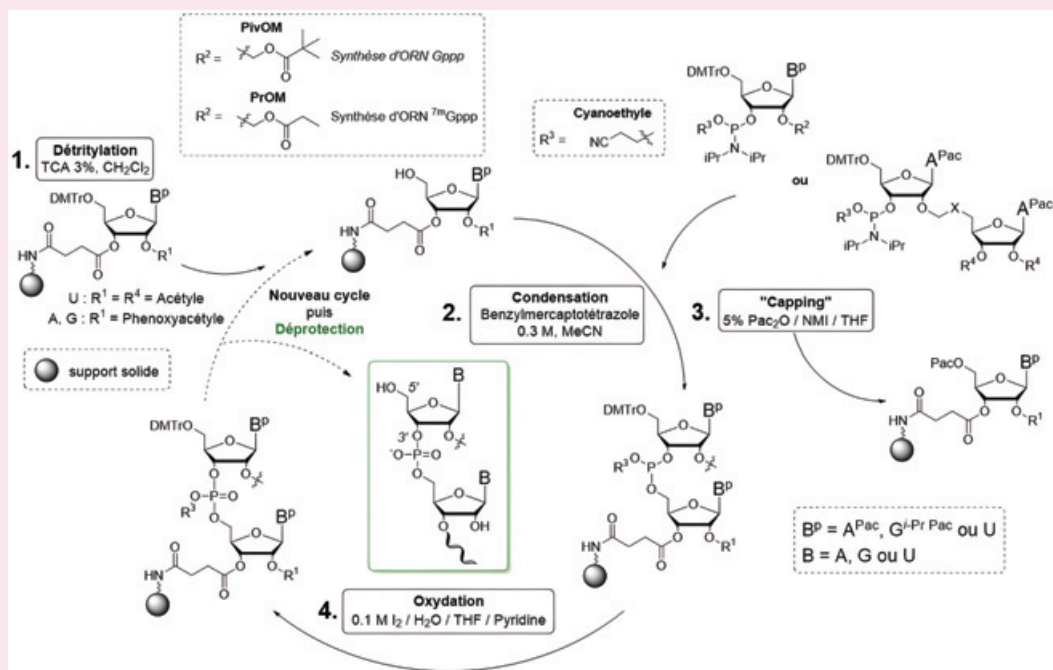
Cette voie d'inhibition des 2'O-MTases est originale et prometteuse. La spécificité de reconnaissance de la protéine ciblée est assurée par la séquence de l'ORN spécifique de chaque virus. À l'heure actuelle, le projet est de mesurer l'inhibition de l'infection virale SARS-CoV-2 et Dengue/Zika dans des cellules en utilisant ces ORN inhibiteurs, ce qui représenterait une approche inédite pour inhiber ces infections virales. La stratégie privilégiée consiste à complexer ces ORN avec des peptides vecteurs, entraînant la formation de nanoparticules capables de traverser les membranes cellulaires. Ces travaux en cours sont effectués en collaboration avec l'équipe de Prisca Boisguerin du Laboratoire PhyMedExp de Montpellier. Les tests d'inhibition virale en cellules seront menés par l'équipe de Bruno Coutard dans l'Unité des Virus Émergents (UVE) à Marseille.

Si les vaccins représentent une façon préventive de combattre les pandémies, le taux de mutation élevé des virus entraîne l'apparition de variants et la constante remise en question de

Encadré 4

Synthèse d'oligoribonucléotides

La synthèse d'oligoribonucléotides (ORN) sur support solide avec un synthétiseur automatique s'effectue en utilisant des blocs de construction constitués de nucléosides présentant une fonction phosphoramidite qui permet le couplage des nucléosides entre eux. L'assemblage se fait à partir d'un premier nucléoside fixé à un support solide grâce à un lien succinyle attaché sur le 3'OH du ribose. L'élongation de l'ORN s'effectue donc de l'extrémité 3' vers l'extrémité 5' (contrairement à la biosynthèse d'ARN qui se fait de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3') et suit un cycle de quatre étapes (1. détritylation, 2. condensation, 3. capping, 4. oxydation) qui se répète suivant le nombre d'incorporations de nucléosides que demande la séquence de l'ORN (voir figure). C'est lors de l'étape de condensation que le nucléoside du support solide réagit via son 5'OH sur la fonction phosphoramidite située en position 3' d'un autre nucléoside, conduisant à l'élongation de l'ORN. En fin d'élongation, des traitements basiques sont appliqués pour obtenir l'ORN exempt de toutes protections et coupé de son support.



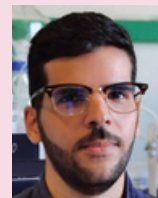
Cycle d'élongation d'ORN par la méthode aux phosphoramidites sur support solide avec un synthétiseur automatique d'oligonucléotides.

l'efficacité de vaccins construits sur une version précédente du virus. De fait, il est encore aujourd'hui important de mettre au point des médicaments antiviraux à action directe. La connaissance intime des virus, y compris ceux dont les épidémies se sont éteintes, reste un sujet d'étude fondamental dans la lutte antivirale. Il paraît indispensable de financer de telles recherches afin d'anticiper de nouvelles crises sanitaires liées aux virus émergents.

- [12] Y. Ma, L. Wu, N. Shaw, Y. Gao, J. Wang *et al.*, Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2015**, 112(30), p. 9436-41.
- [13] N.S. Ogando, P. El Kazzi, J.C. Zevenhoven-Dobbe, B.W. Bontes, A. Decombe *et al.*, Structure-function analysis of the nsp14 N7-guanine methyltransferase reveals an essential role in Betacoronavirus replication, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2021**, 118(49), e2108709118.
- [14] P. Auffinger, F.A. Hays, E. Westhof, P.S. Ho, Halogen bonds in biological molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, 101(48), p. 16789-794.
- [15] R. Ahmed-Belkacem, M. Hausdorff, A. Delpal, P. Sutto-Ortiz, M.G. Colmant *et al.*, Potent inhibition of SARS-CoV-2 cap N7-methyltransferase nsp14 by sulfonamide-based bisubstrates, *J. Med. Chem.*, **2022**, 65(8), p. 6231-49.
- [16] A.D. Broom, V. Amarnath, Chemical synthesis of oligonucleotides, *Chem. Rev.*, **1977**, 77(2), p. 183-217.

- [1] M. Bouvet, F. Ferron, I. Imbert, L. Gluais, B. Selisko *et al.*, Stratégies de formation de la structure coiffe chez les virus à ARN, *Med. Sci.*, **2012**, 28(4), p. 423-429.
- [2] Y. Furuichi, A.J. Shatkin, Viral and cellular mRNA capping: past and prospects, *Adv. Virus Res.*, **2000**, 55, p. 135-184.
- [3] J.D. Lewis, E. Izaurflde, The role of the cap structure in RNA processing and nuclear export, *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 247(2), p. 461-469.
- [4] V.L. Schramm, Enzymatic transition states, transition-state analogs, dynamics, thermodynamics, and lifetimes, *Ann. Rev. Biochem.*, **2011**, 80, p. 703-732.
- [5] D. Lavogina, E. Enkvist, A. Uri, Bisubstrate inhibitors of protein kinases: from principle to practical applications, *ChemMedChem*, **2010**, 5(1), p. 23-34.
- [6] R. Ahmed-Belkacem, J.-J. Vasseur, F. Debart, Bisubstrate strategies to target methyltransferases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101481>
- [7] R. Ahmed-Belkacem, P. Sutto-Ortiz, E. Decroly, J.-J. Vasseur, F. Debart, Synthesis of adenine dinucleosides 2',5'-bridged by sulfur-containing linkers as bisubstrate SAM analogues for viral RNA 2'-O-methyltransferases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 38, p. 6486-95.
- [8] R. Ahmed-Belkacem, P. Sutto-Ortiz, M. Guiraud, B. Canard, J.-J. Vasseur *et al.*, Synthesis of adenine dinucleosides SAM analogs as specific inhibitors of SARS-CoV nsp14 RNA cap guanine-N7-methyltransferase, *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 201, 112557.
- [9] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang *et al.*, Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *The Lancet*, **2020**, 395, p. 565-574.
- [10] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, M. Cui, Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery, *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, **2011**, 7(2), p. 146-157.
- [11] S.F. Sousa, P.A. Fernandes, M.J. Ramos, Protein-ligand docking: current status and future challenges, *Proteins Struct. Funct. Bioinform.*, **2006**, 65(1), p. 15-26.

Rostom AHMED-BELKACEM^{a,a}, chercheur postdoctoral, **Jean-Jacques VASSEUR**^b, directeur de recherche CNRS, et **Françoise DEBART**^b, directrice de recherche CNRS.



R. Ahmed-Belkacem

^aAligos Therapeutics, South San Francisco (CA, États-Unis).

^bInstitut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier.

Rostom AHMED-BELKACEM a reçu le prix de thèse 2021 de la section régionale SCF Occitanie Méditerranée. Ses travaux ont été réalisés dans l'équipe ChemBioNAC au sein de l'IBMM, sous la direction de Françoise Debart et Jean-Jacques Vasseur.

*rostom38240@gmail.com

Gel-sol-gel ou sol-gel-sol ?

Le contrôle temporel des propriétés de matériaux par une alimentation chimique

Résumé Le développement récent de systèmes dissipatifs où l'énergie apportée par un carburant chimique est dissipée dans le temps pour revenir à l'état initial est aujourd'hui limité par l'accumulation de déchets. Pour résoudre ce problème, l'utilisation d'acide trichloroacétique (TCA) comme carburant permet la formation de déchets volatils ne s'accumulant pas dans le milieu réactionnel. Cette stratégie a permis de générer des systèmes de types organogels dissipatifs passant de manière réversible de l'état de solution à gel ou de l'état de gel à solution. Ces systèmes sont hautement résilients et possèdent des propriétés mécaniques, électriques et chiroptiques uniques.

Mots-clés **Organogel, matériaux intelligents, assemblage dissipatif, supramoléculaire, chiralité, catalyse.**

Abstract **Gel-sol-gel or sol-gel-sol? Chemically fueled temporal control over material properties**

The recent development of dissipative systems where the energy brought by a chemical fuel is dissipated over time to return to the initial state is actually limited by the problem of waste accumulation. In order to circumvent this issue, the use of trichloroacetic acid (TCA) as a fuel allows the formation of volatile wastes that do not accumulate in the reaction medium. Thus, this strategy enables to generate dissipative organogel systems reversibly changing from solution to gel states. These systems are highly resilient and possess unique mechanical, electrical and chiroptical properties.

Keywords **Organogel, smart materials, dissipative assembly, supramolecular, chirality, catalysis.**

Les systèmes chimiques

Les millions d'années d'évolution ont permis aux systèmes biologiques d'optimiser leurs machineries pour une multitude de fonctions. Ceci est possible grâce à la capacité de ces systèmes à évoluer hors de l'équilibre. Ce potentiel extraordinaire est exemplifié par la kinésine, un assemblage moléculaire capable de « marcher » le long d'une route en perpétuelle construction et déconstruction [1]. Une telle complexité moléculaire passionne des scientifiques de tous bords rassemblés autour d'un sujet commun appelé « système chimique ». Le domaine des systèmes chimiques a été défini par « *Des molécules interagissant ou se transformant pour accomplir un objectif* » [2]. Ce domaine regroupe les recherches sur les machines moléculaires, les auto-assemblages, et de manière générale une grande partie de la chimie supramoléculaire. Ces systèmes ont été historiquement observés dans les milieux biologiques et après des décennies de recherche, leurs fonctionnements ont pu être dévoilés, conceptualisés et finalement modélisés. Aujourd'hui, il reste aux chimistes à créer des systèmes chimiques synthétiques performants pouvant déboucher sur de nouvelles applications [3].

Les systèmes chimiques dissipatifs

Le caractère dissipatif d'un système réside dans sa capacité à former un état différent de l'état initial suite à l'ajout d'une source d'énergie, puis à dissiper cette même source d'énergie pour revenir à l'état initial de manière autonome. Par exemple, le déplacement de la kinésine sur les microtubules est un système dissipatif dont la source d'énergie est la guanosine triphosphate (GTP) [4]. L'étude des auto-assemblages dissipatifs est un sujet de recherche qui attire l'attention d'un nombre toujours plus grand de chercheurs. Dans le cadre de cet article, l'attention sera portée sur les auto-assemblages dissipatifs

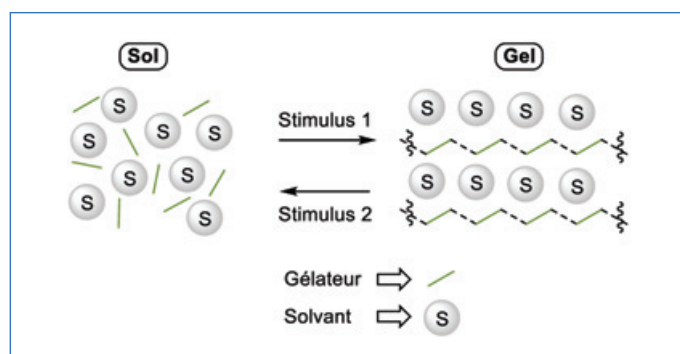


Figure 1 - Principe de la réversibilité solution (sol)-gel.

ayant des propriétés macroscopiques, notamment pour la formation de matériaux tels que les organogels.

Les gels sont des assemblages, souvent supramoléculaires, de molécules organiques capables de former des fibres capturant les molécules de solvants (hydrogels pour l'eau, organogels pour les solvants organiques), pour donner des matériaux résistants nommés gels (figure 1). La formation de ces gels à partir d'une solution (sol) est bien souvent réversible en réponse à des stimuli.

La diversification des organogels et l'amélioration de leurs propriétés ces dernières années ont permis leur utilisation dans une multitude de domaines [5-8]. L'apport de l'aspect dissipatif permet de générer de nouvelles propriétés contrôlables au cours du temps, comme le contrôle de la formation/destruction d'un matériau. C'est pourquoi le contrôle de l'aspect temporel des organogels est devenu un sujet de recherche primordial dans le domaine des systèmes chimiques ces dernières années.

En 2010, Van Esch et Boekhoven ont développé le premier système chimique permettant à partir d'une solution la formation d'un gel pour une durée contrôlée avant un retour à la

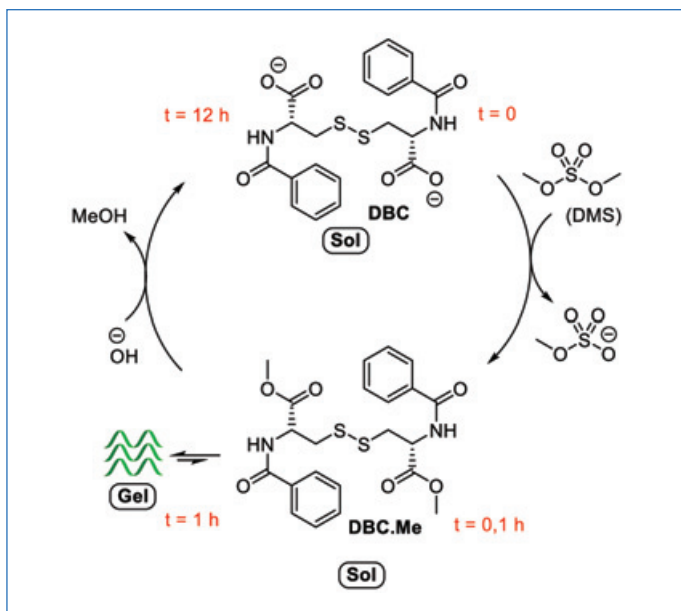


Figure 2 - Principe de la réversibilité solution-gel (cycle sol-gel-sol) par une réaction d'estérification et hydrolyse de l'ester formé.

solution initiale (transition sol-gel-sol) [9] (figure 2). Cependant, les réactions chimiques de formation et destruction du gel possédaient des cinétiques trop lentes pour conduire à un cycle sol-gel-sol fonctionnel. Il est à noter que la grande difficulté dans le design d'un système dissipatif sol-gel-sol provient de la compétition entre les réactions chimiques antagonistes conduisant à la formation du gel et à sa destruction. En 2015, le même groupe a amélioré le système, le rendant plus fonctionnel grâce à l'utilisation du diméthyl sulfate (DMS) comme carburant [10].

Le système s'appuie sur une architecture dibenzoylcystine (DBC) hydrosoluble (Sol) qui, sous l'action d'un agent d'estérification (DMS), donne le composé diester DBC.Me. Ce composé est capable de former des fibres et amène à la formation d'un hydrogel. Dans le même temps, le composé DBC.Me est saponifié sous l'action d'ions hydroxyde présents dans la solution initiale, conduisant à la destruction des fibres de DBC.Me. Les auteurs ont optimisé les conditions réactionnelles pour arriver à obtenir une concentration critique de DBC.Me

en solution nécessaire à l'obtention d'une concentration en fibres suffisante pour gélifier le milieu. Un gel stable est alors formé pour une durée (quelques heures) définie par les conditions réactionnelles. Une fois la majeure partie du DMS consommée, la concentration en DBC.Me diminue jusqu'à devenir trop faible pour garder le milieu gélifié et une nouvelle solution est formée, terminant le cycle sol-gel-sol.

Il est important de noter que ce cycle sol-gel-sol amène à la production de déchets (sel de sulfate, méthanol), alors qu'en parallèle, la concentration en ions hydroxyde nécessaire au bon fonctionnement du système diminue au cours du temps. Cette accumulation de déchets et la modification du système rendent l'état final en réalité différent de l'état initial et limitent ce système en termes de résilience. En effet, seulement deux cycles consécutifs sont réalisables avant que le système ne devienne inutilisable. Malgré cette limitation, cette preuve de concept a permis au domaine de s'étendre rapidement durant les dernières années et de nouveaux carburants/gélateurs ont été développés avec succès [11].

Parmi les carburants les plus utilisés, des carbodiimides, et notamment l'EDC (1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide), permettent des réactions d'estérification générant toute une gamme de gélateurs [12-13] (figure 3). Outre sa toxicité, ce carburant nuit à la fiabilité des systèmes chimiques du fait de l'accumulation de déchets délétère à leur bon fonctionnement. En effet, lors de la réaction d'estérification, le carbodiimide génère un équivalent d'un dérivé urée, rentrant fortement en compétition avec les interactions supramoléculaires nécessaires à la gélification. Une nouvelle fois, cette accumulation de déchets conduit donc rapidement après quelques cycles sol-gel-sol à la désactivation complète du système.

Afin de surmonter ce problème d'accumulation de déchets, le groupe de Hermans à Strasbourg a notamment proposé des solutions techniques permettant d'évacuer les déchets du milieu réactionnel. Une première approche bio-inspirée consiste en une alimentation/évacuation continue en carburant/déchets via l'utilisation de membranes perméables [14]. En 2020, le groupe de Hermans a aussi développé une seconde approche utilisant un processus de synérèse (extrusion du solvant de la matrice du gel) [15]. Ces deux techniques permettent de considérablement améliorer la robustesse

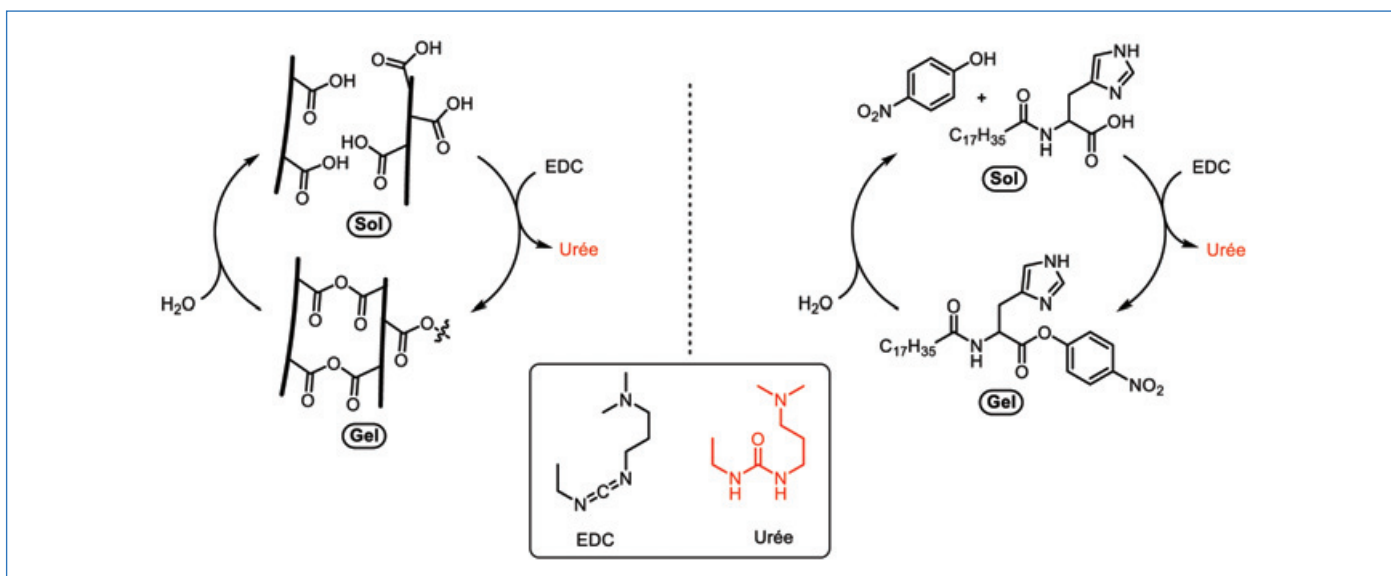


Figure 3 - Utilisation de carbodiimide pour alimenter des cycles sol-gel-sol. Le carbodiimide active l'acide carboxylique pour permettre l'estérification. L'hydrolyse permet le retour à l'état initial.

des systèmes organogels sur plusieurs cycles mais demandent en revanche la mise en œuvre de moyens techniques plus complexes ou l'intervention d'un manipulateur [11].

Le problème d'accumulation de déchets représente donc un des défis actuels majeurs dans le domaine des matériaux dissipatifs, et de manière plus générale pour tous les systèmes chimiques comme les machines moléculaires [16]. Afin de trouver des solutions, une analogie peut être réalisée avec le domaine de la chimie de synthèse où les chimistes s'attachent à diminuer la quantité de déchets générés afin de diminuer les coûts ainsi que l'empreinte environnementale des procédés de synthèse. Comme pour le domaine de la chimie organique de synthèse, il pourrait donc être judicieux d'appliquer des carburants chimiques (réactifs) limitant la génération de déchets. De même, l'utilisation de la catalyse pourrait permettre d'améliorer les sélectivités des transformations mises en œuvre, tout en limitant la formation de sous-produits.

L'acide trichloroacétique comme carburant

En chimie de synthèse, de nombreuses transformations impliquant une activation par des réactions de décarboxylation, notamment organocatalysées, ont été développées [17-22]. Elles permettent l'activation de divers pro-électrophiles dans des conditions particulièrement douces, tout en ne générant comme déchet que un équivalent de CO_2 . Dans ce contexte, notre groupe de recherche a notamment pu mettre au point différentes synthèses de molécules d'intérêt via des réactions de décarboxylation catalysées [23-30]. L'acide trichloroacétique (TCA) est un acide courant pouvant être décomposé en deux composés volatils, le CO_2 et le chloroforme (CHCl_3) (figure 4), par une activation thermique ou en présence de base [31]. Grâce à cette propriété, le TCA permet la variation d'acidité du milieu au cours du temps, en passant d'un acide fort à deux composés neutres.

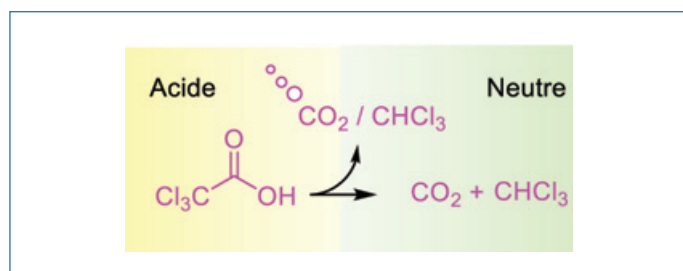


Figure 4 - Principe de la décarboxylation de l'acide trichloroacétique (TCA).

Cette propriété du TCA est extrêmement intéressante car la variation d'acidité du milieu au cours du temps permet une alternative à une addition séquentielle d'un couple acide/base. De plus, la décarboxylation du TCA génère des déchets volatils, évitant ainsi leur accumulation dans le système. Prenant avantage de ces réactions de décarboxylation, le TCA a surtout été appliqué avec succès à l'alimentation de systèmes chimiques comme des rotaxanes, évoluant entre différentes conformations en fonction de l'état du système [32-37]. Le TCA y joue le rôle de carburant, produisant des déchets volatils évacués de manière autonome du milieu et permettant ainsi d'obtenir des systèmes chimiques extrêmement robustes. Utilisant ces propriétés, notre groupe a aussi récemment développé une nouvelle méthodologie pour la purification d'amines, limitant la génération de déchets et les

opérations. Elle est basée sur la formation d'un précipité TCA.amine qui, après séparation des impuretés, est rapidement décarboxylé pour donner directement l'amine pure [38]. Dans ce contexte et étant donné notre intérêt pour les réactions de décarboxylation mais aussi pour les matériaux basés sur des assemblages supramoléculaires [8], nous nous sommes donc intéressés à l'utilisation du TCA comme carburant pour générer des matériaux changeant de propriétés au cours du temps. L'utilisation de TCA devrait pouvoir permettre de résoudre le problème de la désactivation de ces systèmes chimiques dû à l'accumulation de déchets, et ainsi permettre d'alimenter les systèmes sur un grand nombre de cycles.

Matériaux dissipatifs avec transition gel-sol-gel [39]

Pour alimenter par du TCA un matériau modifiant ses propriétés en fonction du temps, l'organogélateur doit être capable de changer d'état en fonction de l'acidité du milieu. Dans un premier temps, nous avons cherché à développer un système évoluant de manière réversible de l'état de gel à une solution temporaire (gel-sol-gel). En effet, dans ces systèmes, il n'existe pas de compétition entre cinétiques de formation et de destruction du gel. Afin de développer un premier système gel-sol-gel, le choix s'est porté sur l'octadécylamine (**1**). Cette molécule simple et peu onéreuse est connue pour s'auto-assembler et former un organogel dans le DMSO [40-41]. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'adduit TCA.amine pourrait être soluble dans le DMSO et que cet adduit se décarboxylerait au cours du temps pour reformer le gel neutre. La preuve de concept a pu être réalisée à partir d'un gel de l'octadécylamine dans le DMSO (figure 5). L'ajout de TCA au milieu permet effectivement de solubiliser l'organogélateur sous sa forme ammonium. Finalement, la décarboxylation du TCA catalysée par l'amine permet de reformer un gel de résistance moyenne (G' autour de 800 Pa).



Figure 5 - Système gel-sol-gel à l'octadécylamine alimenté au TCA. L'acide carboxylique protone l'amine et la décarboxylation du TCA libérant du CO_2 et du chloroforme permet de revenir à l'état initial.

Une seconde addition de TCA permet de redissoudre le gel pour reformer une solution, puis la décarboxylation du TCA permet à nouveau un retour à l'état gel. Comparé aux systèmes dissipatifs précédents qui étaient souvent limités à quelques cycles de fonctionnement, ce système est fonctionnel sur douze cycles gel-sol-gel consécutifs. De plus, la cinétique de gélification est facilement contrôlable en fonction de la quantité de TCA injecté dans le milieu. En effet, la variation de la quantité de TCA de 1,3 à 5 équivalents permet de différer la formation du gel de 5 à 25 minutes. Avec cette preuve de concept utilisant une amine simple, nous avons cherché à étendre le potentiel de cette approche à d'autres organogélateurs, notamment afin d'obtenir des

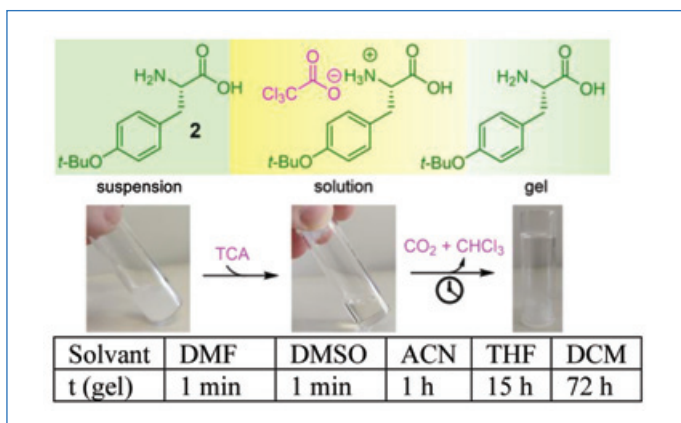


Figure 6 - Système gel-sol-gel à la O-tert-butyl-L-tyrosine alimenté au TCA.

matériaux aux propriétés différentes. Pour cela, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de la O-tert-butyl-L-tyrosine (**2**), un dérivé d'acide aminé simple et bon marché connu pour ses propriétés organogélifiantes en milieu neutre [42]. Dans un premier temps, la capacité à protoner l'amine neutre puis à reformer un gel de O-tert-butyl-L-tyrosine dans un solvant organique suite à l'addition de TCA a été explorée (figure 6).

Dans le cas des solvants fortement polaires tels que le DMSO et le DMF, une gélification du milieu réactionnel est observée après seulement 1 minute. Ce résultat est lié à la cinétique de décarboxylation du TCA, largement favorisée dans les solvants polaires aprotiques. En diminuant la polarité du solvant de l'acétonitrile (ACN) au tétrahydrofurane (THF) et finalement au dichlorométhane (DCM), les cinétiques de gélification s'allongent progressivement, passant de 1 h à environ 72 h (figure 6). Les propriétés mécaniques du système ont été analysées en utilisant le DMF et indiquent une transition d'une solution à un gel très résistant ($G' > 10\ 000$ Pa). À partir de ce gel, il est possible de réaliser une nouvelle addition de TCA qui permet la génération d'un nouveau cycle gel-sol-gel.

L'utilisation d'indicateurs colorés sensibles aux variations d'acidité permet de suivre les étapes chimiques liées à la transition gel-sol-gel (figure 7). À partir du gel (vert), l'addition de TCA augmente l'acidité du milieu qui devient jaune. La décarboxylation de l'excès de TCA et de l'adduit TCA.2 est observée par le passage d'une solution jaune à vert. Finalement, lorsque le milieu atteint une concentration critique en O-tert-butyl-L-tyrosine sous forme neutre, un gel fort est formé en quelques secondes via l'auto-assemblage de l'acide aminé sous forme de fibres piégeant le solvant. Le TCA formant des déchets ne s'accumulant que faiblement dans le milieu, quinze cycles gel-sol-gel consécutifs ont pu être réalisés, démontrant clairement l'intérêt de cette approche.

Cette nouvelle méthodologie d'utilisation du TCA pour alimenter les systèmes gel-sol-gel a ainsi permis d'apporter une haute fiabilité à ces systèmes, qui sont de plus très peu onéreux et faciles d'utilisation. De plus, cette méthodologie est applicable à divers organogélateurs possédant une fonction basique.

Système sol-gel-sol [43]

Ayant développé des systèmes gel-sol-gel, il a ensuite été envisagé de transposer l'usage du TCA à un système permettant une transition sol-gel-sol. Ces systèmes sont plus difficiles à développer car ils mettent en œuvre deux réactions

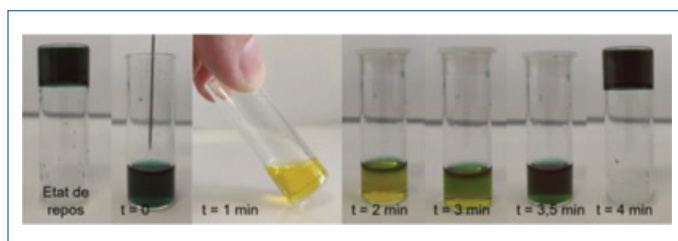


Figure 7 - Cycle gel-sol-gel avec la O-tert-butyl-L-tyrosine dans le DMF. Utilisation de bleu de bromothymol (BTB) et bleu de bromophénol (BBP) comme indicateurs colorés. (Reproduit de [39] avec autorisation, © 2022 American Chemical Society).

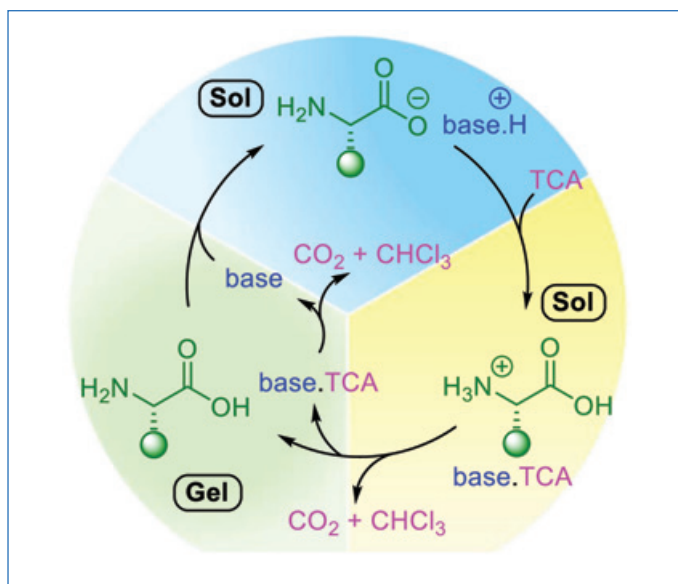


Figure 8 - Hypothèse d'un système d'alimentation au TCA à trois états en présence d'une base supplémentaire permettant de stabiliser un état anionique stable.

antagonistes de formation du gel et la destruction concomitante des fibres. Afin de développer un tel système, nous avons émis l'hypothèse que la présence d'une base supplémentaire dans le milieu pourrait permettre d'élargir la gamme de variations d'acidité à trois états distincts (figure 8). En effet, en partant d'une amine possédant une fonction acide carboxylique comme un aminoacide, l'ajout de TCA devrait conduire à la protonation de l'amine et de la base supplémentaire. Après décarboxylation partielle du TCA, seule la base forte serait protonée et l'acide aminé serait sous sa forme neutre, conduisant à la gélification. Finalement, la décomposition du TCA restant conduirait à la libération de la base, venant piéger l'acide aminé sous forme d'ion carboxylate. Une telle approche pourrait permettre d'obtenir une réponse plus complexe à un stimulus simple et de développer un système sol-gel-sol.

La preuve d'un tel concept a été obtenue en utilisant la O-tert-butyl-L-tyrosine comme gélateur du DMF et en y ajoutant un léger excès de diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) comme base forte additionnelle. Une nouvelle fois, l'ajout d'indicateurs colorés permet de facilement visualiser l'état du système. En présence de la base forte, à l'état de repos, l'acide aminé forme un adduit stable avec le DBU conduisant à une solution bleue (figure 9 ; $t = 0$). L'ajout de TCA conduit instantanément à une solution jaune, évoluant vers le vert au bout de 2 minutes avec formation du gel, puis retournant après 1 minute à la solution initiale. Une nouvelle addition de TCA permet de relancer un nouveau cycle sol-gel-sol. Le système est extrêmement robuste et une succession de

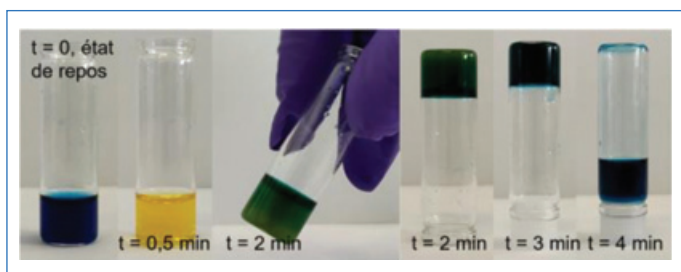


Figure 9 - Cycle sol-gel-sol alimenté au TCA. Utilisation de bleu de bromothymol (BTB) et bleu de bromophénol (BBP) comme indicateurs colorés. (Reproduit de [43] avec autorisation, © 2021 American Chemical Society).

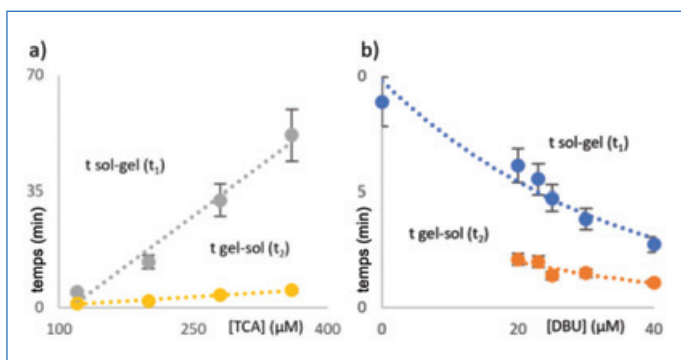


Figure 10 - Cinétique de gélification et de dégélification du système sol-gel-sol. (Reproduit de [43] avec autorisation, © 2021 American Chemical Society).

vingt-cinq cycles consécutifs a été réalisée avec succès avant de devoir régénérer le système par évaporation des traces de chloroforme résiduel.

La réaction de décarboxylation étant catalysée par le DBU, le suivi cinétique par mesure de l'absorbance permet de corrélérer directement la concentration en carburant et en DBU avec la vitesse de formation du gel ($t_{\text{sol-gel}}$) (figure 10). De plus, le DBU et le TCA influent aussi directement sur la cinétique de destruction du gel ($t_{\text{gel-sol}}$). Les concentrations de ces deux espèces permettent ainsi de moduler facilement les deux paramètres clés du système.

Une analyse poussée du système, notamment par RMN du ^1H , IR et dichroïsme circulaire électronique (ECD), a permis de déterminer le mécanisme permettant d'obtenir le cycle sol-gel-sol (figure 11). Il est intéressant de noter que de manière originale, à l'état de repos, le système est composé d'un adduit carbamate entre l'acide aminé et le DBU provenant du piégeage d'un équivalent de CO_2 (Sol A). L'ajout de TCA rend le milieu acide et induit une décarboxylation instantanée de l'espèce carbamate et la protonation des bases pour donner la solution B. La décarboxylation du TCA au cours du temps entraîne l'apparition de l'acide aminé neutre en solution et la gélification rapide du milieu réactionnel (gel C). Après libération du DBU dans le milieu, le cycle se termine par la formation du carbamate de départ (Sol A) (figure 11).

Propriétés chiroptiques et applications des systèmes développés

Ayant développé des matériaux simples à mettre en œuvre, robustes et efficaces, leurs propriétés et applications potentielles ont été étudiées. Notamment, les propriétés chiroptiques des matériaux obtenus en utilisant la O-tert-butyl-L-tyrosine énantio pure pourraient être intéressantes en vue de développer de nouvelles approches pour des systèmes de

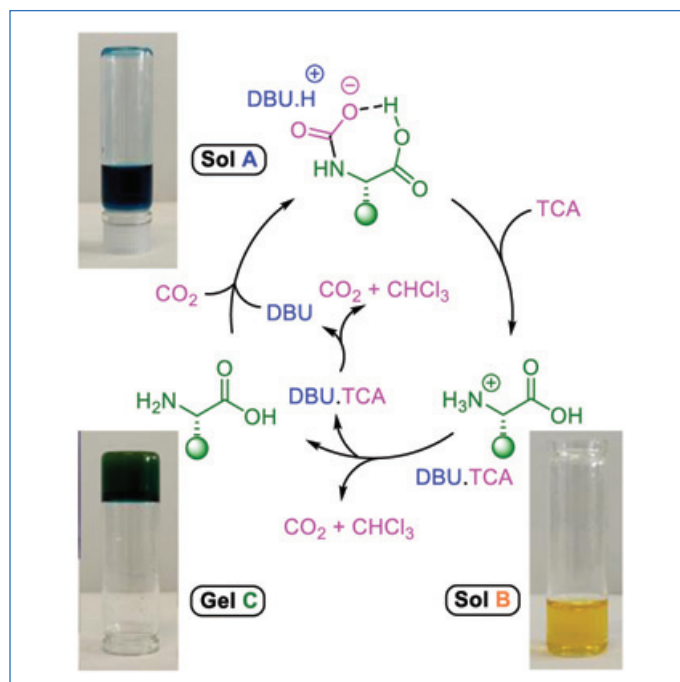


Figure 11 - Mécanisme du système sol-gel-sol. À partir de l'état initial où un carbamate est stabilisé par le DBU, le TCA ajouté protone les amines. La libération de l'amine neutre après décarboxylation partielle du TCA permet de former le gel. Après décarboxylation totale du TCA, le DBU libéré vient piéger une molécule de CO_2 et reformer le carbamate de départ.

portes logiques, du stockage d'informations ou en cryptologie. Avec le système gel-sol-gel (absence de DBU), le spectre ECD passe d'un signal négatif (vert) à l'état gel, à un signal positif (jaune) après ajout de TCA, avant de revenir à l'état initial négatif (vert) lors de la reformation du gel (figure 12, haut). Dix cycles successifs ont pu être réalisés sans perte des propriétés chiroptiques. En présence de DBU, le système présente trois états bien distincts en ECD (-1, 0, 1) (figure 12, bas). À partir de la solution possédant un signal proche de zéro (bleu), l'ajout de TCA induit la transition par une nouvelle solution possédant un signal positif (jaune), au gel avec un signal négatif (vert), avant de revenir à la solution initiale (bleu). Une nouvelle fois, la grande robustesse du système a permis d'enchaîner vingt-cinq cycles sol-gel-sol consécutif sans perte des propriétés chiroptiques. Précédemment, un seul exemple de système dissipatif chiroptique ternaire avait été décrit dans la littérature, mais ce système ne formant pas de matériaux présentait des signaux très faibles et perdait les propriétés après seulement quelques cycles [44]. Le système développé représente donc une avancée notable dans le domaine.

Les organogels formés à partir de la O-tert-butyl-L-tyrosine sont très résistants. Grâce à cela, ces gels peuvent être moulés pour former des objets de manière temporaire. Par exemple, une figurine de bonhomme en pain d'épice (60 ml) a été obtenue via un cycle gel-sol-gel (figure 13). Cette figurine peut être recyclée grâce à un simple ajout de TCA et la solution résultante est utilisée afin de générer deux gels en forme de sucre d'orge (2 x 30 ml). Les gels obtenus après recyclage conservent les mêmes propriétés mécaniques que l'objet initial et deux cycles de recyclage supplémentaires ont pu être réalisés pour former d'autres objets, et cela sans dégradation du système.

Ces matériaux ont aussi pu être appliqués de manière innovante pour réaliser des soudures électriques souples, facilement recyclables et possédant un contrôle temporel

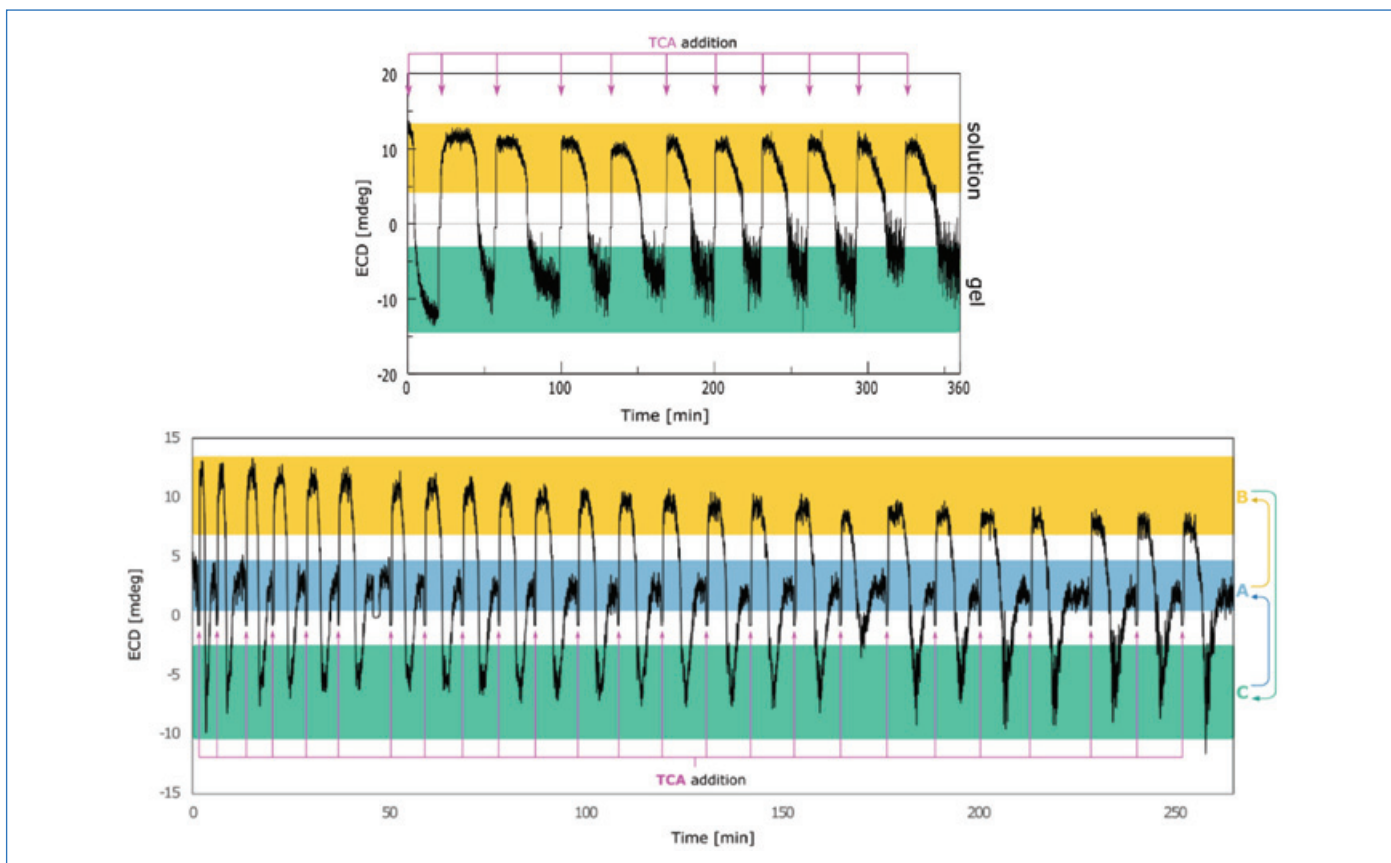


Figure 12 - Évolution du dichroïsme circulaire électronique au cours de plusieurs cycles après ajout de TCA. En haut : cycle gel-sol-gel. (Reproduit de [39] avec autorisation, © 2022 American Chemical Society). En bas : cycle sol-gel-sol. (Reproduit de [43] avec autorisation, © 2021 American Chemical Society).



Figure 13 - Application du système gel-sol-gel à des moulages d'objets recyclables. Utilisation de rouge Congo comme colorant. (Reproduit de [39] avec autorisation, © 2022 American Chemical Society).

[45-46]. Par exemple, parmi les systèmes développés, en utilisant des cycles sol-gel-sol, un système électrique comportant en parallèle deux vials connectés à une LED peut être alimenté de manière temporaire (figure 14). Le cycle sol-gel-sol peut être réalisé successivement dans chacun des vials (1 et 2), construisant un système électrique recyclable et dépendant du temps pour l'alimentation temporaire des DEL 1 ou 2.

Les matériaux alimentés au TCA : des propriétés remarquables et des applications prometteuses

L'utilisation de TCA pour alimenter des systèmes chimiques dissipatifs permet de résoudre les problèmes d'accumulation de déchets au sein du milieu. Cette stratégie permet de créer des matériaux changeant de propriétés de manière réversible

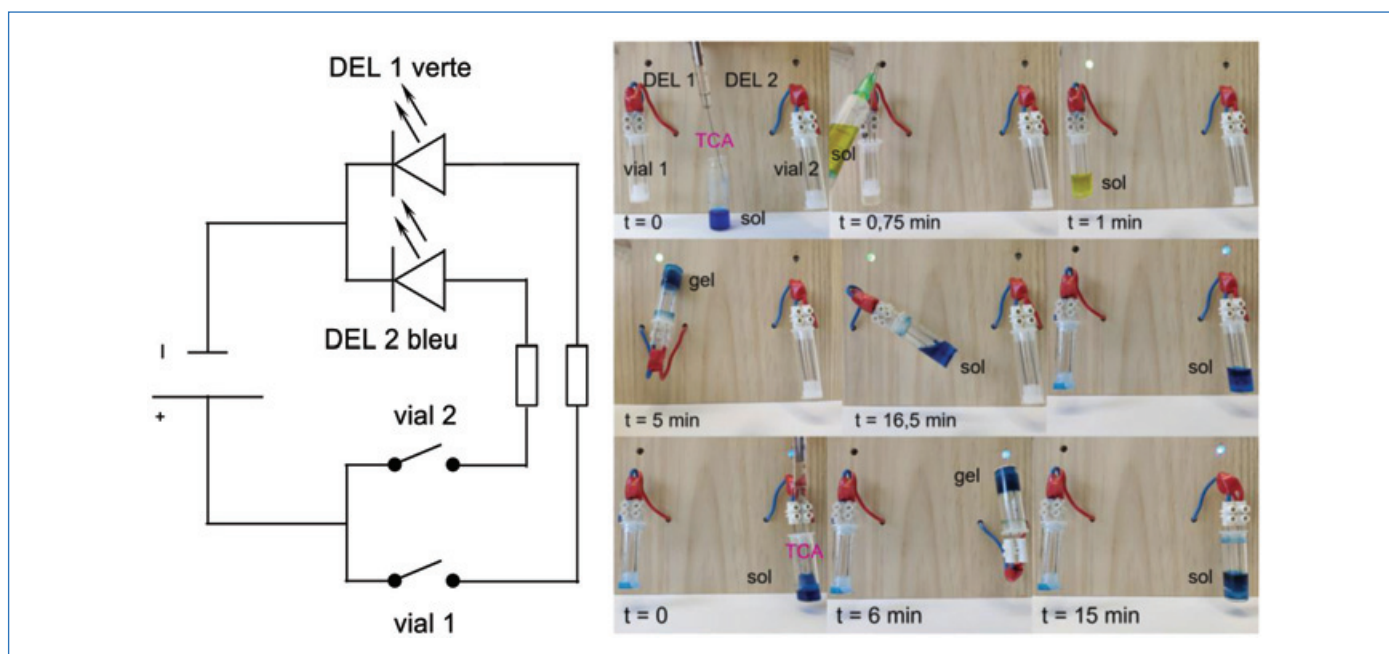


Figure 14 - Développement d'un système électrique recyclable possédant un contrôle temporel par des cycles sol-gel-sol. (Reproduit de [39] avec autorisation, © 2022 American Chemical Society).

au cours du temps en réponse à ce stimulus avec la possibilité de former des systèmes gel-sol-gel ou sol-gel-sol. Grâce à une faible accumulation de déchets, ces différents cycles peuvent être réalisés jusqu'à vingt-cinq fois en réponse à l'ajout de TCA. Les propriétés des matériaux obtenus sont intéressantes, que ce soit dans des applications chiroptiques, pour des objets recyclables, ou encore pour de nouveaux systèmes électriques. Étant donné la nouveauté de tels matériaux et des propriétés qui en découlent, le futur devrait connaître un fort engouement autour du développement de matériaux similaires et de leurs applications qui n'en sont qu'à leurs prémises.

[1] T. Mitchison, M. Kirschner, Dynamic instability of microtubule growth, *Nature*, **1984**, *312*, p. 237-242.
 [2] G. Ashkenasy, T.M. Hermans, S. Otto, A.F. Taylor, Systems chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, p. 2543-54.
 [3] R. Ou *et al.*, A sunlight-responsive metal-organic framework system for sustainable water desalination, *Nat. Sustain.*, **2020**, *3*, p. 1052-58.
 [4] G.J. Brouhard, L.M. Rice, Microtubule dynamics: an interplay of biochemistry and mechanics, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2018**, *19*, p. 451-463.
 [5] S. Bhattacharya, Y. Krishnan-Ghosh, First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills, *Chem. Commun.*, **2001**, p. 185-186.
 [6] A.R. Hirst, B. Escuder, J.F. Miravet, D.K. Smith, High-tech applications of self-assembling supramolecular nanostructured gel-phase materials: from regenerative medicine to electronic devices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 8002-18.
 [7] B.O. Okesola, D.K. Smith, Applying low-molecular weight supramolecular gelators in an environmental setting – Self-assembled gels as smart materials for pollutant removal, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, p. 4226-51.
 [8] C. Sperandio *et al.*, Strategic stereoselective halogen (F, Cl) insertion: a tool to enhance supramolecular properties in polyols, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 15098-105.
 [9] J. Boekhoven *et al.*, Dissipative self-assembly of a molecular gelator by using a chemical fuel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 4825-28.
 [10] J. Boekhoven, W.E. Hendriksen, G.J.M. Koper, R. Eelkema, J.H. van Esch, Transient assembly of active materials fueled by a chemical reaction, *Science*, **2015**, *349*, p. 1075-79.
 [11] N. Singh, G.J.M. Formon, S. De Piccoli, T.M. Hermans, Devising synthetic reaction cycles for dissipative nonequilibrium self-assembly, *Adv. Mater.*, **2020**, *32*, 1906834.
 [12] B. Zhang *et al.*, Chemically fueled covalent crosslinking of polymer materials, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, p. 2086-89.
 [13] S. Bal, K. Das, S. Ahmed, D. Das, Chemically fueled dissipative self-assembly that exploits cooperative catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 244-247.

[14] A. Sorrenti, J. Leira-Iglesias, A. Sato, T.M. Hermans, Non-equilibrium steady states in supramolecular polymerization, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, art. 15899.
 [15] N. Singh, B. Lainer, G.J.M. Formon, S. De Piccoli, T.M. Hermans, Re-programming hydrogel properties using a fuel-driven reaction cycle, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 4083-87.
 [16] L.S. Kariyawasam, C.S. Hartley, Dissipative assembly of aqueous carboxylic acid anhydrides fueled by carbodiimides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 11949-955.
 [17] Z.-L. Wang, Recent advances in catalytic asymmetric decarboxylative addition reactions, *Advan. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, p. 2745-55.
 [18] Y. Pan, C.-H. Tan, Catalytic decarboxylative reactions: biomimetic approaches inspired by polyketide biosynthesis, *Synthesis*, **2011**, *13*, p. 2044-53.
 [19] S. Nakamura, Catalytic enantioselective decarboxylative reactions using organocatalysts, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *12*, p. 394-405.
 [20] J. Lubkoll, H. Wennemers, Mimicry of polyketide synthases-enantioselective 1,4-addition reactions of malonic acid half-thioesters to nitroolefins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6841-44.
 [21] H. Brunner, J. Müller, J. Spitzer, Enantioselective catalysis, C. Decarboxylation of malonic acids in the presence of copper(I) compounds - Not a copper(I) catalysis but a base effect, *Monatsh. Chem.*, **1996**, *127*, p. 845-858.
 [22] J. Blanchet, J. Baudoux, M. Amere, M.-C. Lasne, J. Rouden, Asymmetric malonic and acetoacetic acid syntheses – A century of enantioselective decarboxylative protonations, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *33*, p. 5493-506.
 [23] A. Quintard, J. Rodriguez, Synergistic Cu-amine catalysis for the enantioselective synthesis of chiral cyclohexenones, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 9523-26.
 [24] A. Quintard, Copper catalyzed decarboxylative functionalization of ketoacids, *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, p. 3382-93.
 [25] A. Quintard, J. Rodriguez, Didecarboxylative iron-catalyzed bidirectional aldolization towards diversity-oriented ketodiols synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 14717-722.
 [26] A. Quintard, J. Rodriguez, Bicyclic three-component stereoselective decarboxylative fluoro-aldolization for the construction of elongated fluorohydrins, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 5513-17.
 [27] A. Quintard, C. Sperandio, J. Rodriguez, Modular enantioselective synthesis of an advanced pentahydroxy intermediate of antimalarial bastimolide A and of fluorinated and chlorinated analogues, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, p. 5274-77.
 [28] N. Shao *et al.*, Multi-catalytic enantioselective synthesis of 1,3-diols containing a tetrasubstituted fluorinated stereocenter, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200031.
 [29] C. Sperandio, J. Rodriguez, A. Quintard, Development of copper-catalyzed enantioselective decarboxylative aldolization for the preparation of perfluorinated 1,3,5-triols featuring supramolecular recognition properties, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, p. 1629-35.
 [30] C. Sperandio, J. Rodriguez, A. Quintard, Three-component multi-catalytic enantioselective oxa-Michael/aldolization sequence and application to (+)-yashabushitriol synthesis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, p. 2493-96.
 [31] B.R. Brown, The mechanism of thermal decarboxylation, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1951**, *5*, p. 131-146.

- [32] Y. Abe *et al.*, Thermoresponsive shuttling of rotaxane containing trichloroacetate ion, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 4122-25.
- [33] N. Zhu, K. Nakazono, T. Takata, Solid-state rotaxane switch: synthesis of thermoresponsive rotaxane shuttle utilizing a thermally decomposable acid, *Chem. Lett.*, **2016**, *45*, p. 445-447.
- [34] S. Erbas-Cakmak *et al.*, Rotary and linear molecular motors driven by pulses of a chemical fuel, *Science*, **2017**, *358*, p. 340-343.
- [35] C. Biagini *et al.*, Dissipative catalysis with a molecular machine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 9876-80.
- [36] S. Choi *et al.*, Fuel-driven transient crystallization of a cucurbit[8]uril-based host-guest complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 16850-853.
- [37] O. Borodin, Y. Shchukin, C.C. Robertson, S. Richter, M. von Delius, Self-assembly of stimuli-responsive [2]rotaxanes by amidinium exchange, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, p. 16448-457.
- [38] A. Thomas, B. Gasch, E. Olivieri, A. Quintard, Trichloroacetic acid fueled practical amine purifications, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2022**, *18*, p. 225-231.
- [39] E. Olivieri, B. Gasch, G. Quintard, J.-V. Naubron, A. Quintard, Dissipative acid-fueled reprogrammable supramolecular materials, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, *14*, p. 24720-728.
- [40] M. George, R.G. Weiss, Chemically reversible organogels: aliphatic amines as "latent" gelators with carbon dioxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 10393-394.
- [41] M. George, R.G. Weiss, Chemically reversible organogels via "latent" gelators. Aliphatic amines with carbon dioxide and their ammonium carbamates, *Langmuir*, **2002**, *18*, p. 7124-35.
- [42] G. Aykent, C. Zeytun, A. Marion, S. Özçubukçu, Simple tyrosine derivatives act as low molecular weight organogelators, *Sci. Rep.*, **2019**, *9*, p. 4893.
- [43] E. Olivieri, G. Quintard, J.-V. Naubron, A. Quintard, Chemically fueled three-state chiroptical switching supramolecular gel with temporal control, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, p. 12650-657.
- [44] S. Dhiman, A. Jain, M. Kumar, S.J. George, Adenosine-phosphate-fueled, temporally programmed supramolecular polymers with multiple transient states, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 16568-575.
- [45] D. Chen *et al.*, Self-healing materials for next-generation energy harvesting and storage devices, *Adv. Energy Mater.*, **2017**, *7*, 1700890.
- [46] Z. Deng, H. Wang, P.X. Ma, B. Guo, Self-healing conductive hydrogels: preparation, properties and applications, *Nanoscale*, **2020**, *12*, p. 1224-46.

Enzo OLIVIERI, chercheur postdoctorant, Ludwig-Maximilians University, Didier Research Group, Munich (All.), et **Adrien QUINTARD***, chargé de recherche, Aix Marseille Université, CNRS, Centrale Marseille, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2), Marseille.



A. Quintard

Adrien QUINTARD a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2021.

* adrien.quintard@cnrs.fr

WILEY-VCH

Chemistry
Europe

Your research is important
and needs to be shared with the world

Articles published open access have higher readership
Articles are cited more often than comparable subscription-based articles
All articles freely available to read, download and share.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org

Les LOHC, une forme de stockage sûre de l'hydrogène

Résumé Le stockage de l'hydrogène par combinaison avec des molécules LOHC (« liquid organic hydrogen carriers ») est présenté comme une alternative au stockage de l'hydrogène moléculaire. L'hydrogène est stocké dans la molécule pendant une hydrogénation catalytique et libéré par une déshydrogénation catalytique. Le stockage en lui-même consiste simplement à transporter une molécule organique standard, liquide à température et pression ambiantes. Malgré 45 ans de recherche et quelques infrastructures commerciales existantes, il reste encore de la place pour l'utilisation de nouvelles molécules (biosourcées), de nouveaux catalyseurs (métaux non nobles) et de nouveaux réacteurs (gestion de la chaleur).

Mots-clés LOHC, hydrures liquides, hydrures organiques, stockage d'hydrogène.

Abstract LOHCs, a safe form of hydrogen storage

Hydrogen storage by combination with LOHC (liquid organic hydrogen carriers) molecules is presented as an alternative to molecular hydrogen storage. Hydrogen is stored in the molecule during catalytic hydrogenation and released by catalytic dehydrogenation. The storage itself simply consists of transporting a standard organic molecule, liquid at ambient temperature and pressure. Despite 45 years of research and some existing commercial infrastructure, there is still room for the use of new molecules (bio-based), new catalysts (non-noble metals) and new reactors (heat management).

Keywords LOHC, liquid hydrides, organic hydrides, hydrogen storage.

Si l'hydrogène est connu, comme l'hélium, pour être une très petite molécule et donc prendre le plus de volume dans les conditions ambiantes de température et de pression, il est moins connu pour ses propriétés physico-chimiques très particulières. En effet, contrairement aux autres gaz (sauf He), la compression de l'hydrogène est endothermique à température ambiante et sa détente est de fait exothermique. Sa diffusivité moléculaire comme sa conductivité thermique sont environ dix fois plus élevées que celles des autres gaz et sa solubilité dans les liquides augmente avec la température. Toutes ces propriétés font du stockage de l'hydrogène un vrai défi. Les techniques usuelles de stockage sont la compression à 300 ou 700 bars et la liquéfaction (à -253 °C) [1]. Cependant, elles nécessitent une sécurisation des installations et l'utilisation de réservoirs et de systèmes de transport adaptés aux hautes pressions ou aux ultra basses températures, parfaitement hermétiques à la diffusion de l'hydrogène. Des techniques alternatives existent [1-2]. Elles consistent à stocker l'hydrogène en l'associant à des composés chimiques, soit par adsorption (sur des solides), soit par réactions chimiques telles que la synthèse d'hydrures ou d'ammoniac ou en l'associant avec des molécules organiques. C'est dans cette dernière catégorie que l'on classe les LOHC (« liquid organic hydrogen carriers »), qui sont des molécules organiques liquides dans les conditions ambiantes de température et de pression et qui, par réaction chimique réversible, peuvent stocker et restituer l'hydrogène.

Le procédé LOHC

Apparu dans les années 1980 [3], ce procédé a été imaginé pour différents domaines d'application : les stockages stationnaires saisonnier et journalier de l'électricité, le transport transcontinental de l'énergie, l'alimentation en énergie de moyens de transport tels que les bateaux, camions et automobiles, et le stockage de l'hydrogène pour l'industrie. Le système, bien adapté au stockage et transport très longues

durées et longues distances est déjà en exploitation. En effet, le groupe japonais Chiyoda Corp. qui importe des bateaux de méthylcyclohexane d'un pays producteur et y renvoie des bateaux de toluène, après avoir déstocké l'hydrogène, en est un exemple [4]. Pour les autres applications, les systèmes sont au stade de démonstrateurs et de montages de laboratoires. Pour toutes ces applications, le principe du procédé est le même (voir figure 1).

La réaction de stockage – l'hydrogénation catalytique – est exothermique et se fait à environ 150 °C et entre 10 et 50 bars d'hydrogène en fonction de la nature des LOHC qui sont toujours liquides dans les conditions de réaction. La différence de pression s'explique souvent par des différences de solubilité de l'hydrogène. La chaleur dégagée peut être facilement valorisée. La restitution est une déshydrogénation catalytique endothermique, en phase gaz ou liquide, mise en œuvre entre 200 et 300 °C à pression atmosphérique. Si ces conditions de réaction peuvent paraître contraignantes, l'avantage incontestable concerne le stockage longue durée et le transport des LOHC, à température ambiante et pression atmosphérique, sans plus de précautions que celles mises en place pour le transport de l'essence ou du gasoil dont sont issus la majorité des LOHC. Quelques exemples de molécules pouvant permettre ce stockage chimique réversible sont donnés en figure 2 [3, 5].

Les couples LOHC

Le système le plus étudié et le plus documenté à ce jour est le couple toluène (TOL)/méthylcyclohexane (MCH). Avec une capacité de stockage massique d'hydrogène de 6,2 %, le MCH peut être déshydrogéné dans un réacteur catalytique en phase gazeuse à des températures supérieures à 300 °C , en présence d'un catalyseur à base de platine. Malgré quarante années d'expertise, et son utilisation dans des procédés réels avec une unité de démonstration ayant produit $50\text{ Nm}^3/\text{h}$ d'hydrogène pendant 10 000 heures [4], le système catalytique utilisé pour

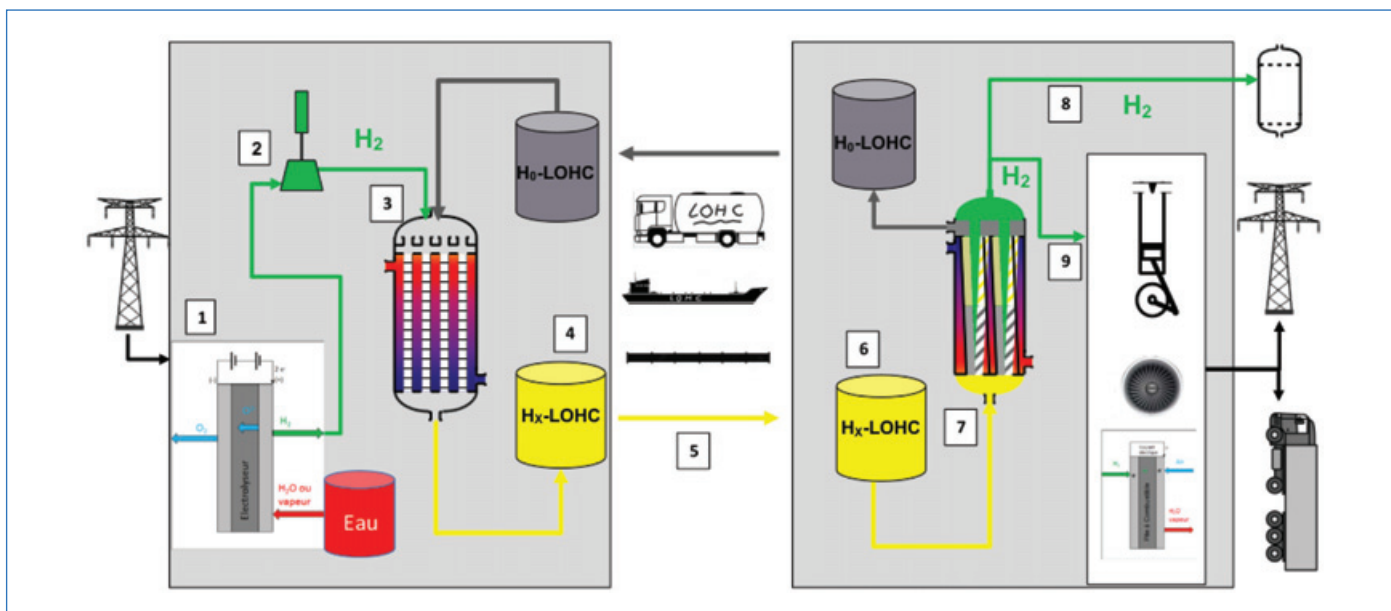


Figure 1 - Schéma du principe du procédé de stockage de H_2 dans les LOHC : (1) production de H_2 par électrolyse ; (2) compression ; (3) stockage par hydrogénation catalytique des LOHC ; (4) entreposage ; (5) transport des LOHC (optionnel) ; (6) distribution dans les unités de restitution de l'hydrogène ou dans des réservoirs de véhicule ; (7) restitution par déshydrogénation catalytique des LOHC ; (8) alimentation d'un procédé industriel ; (9) alimentation de moteur à combustion interne, turbine à gaz ou pile à combustible.

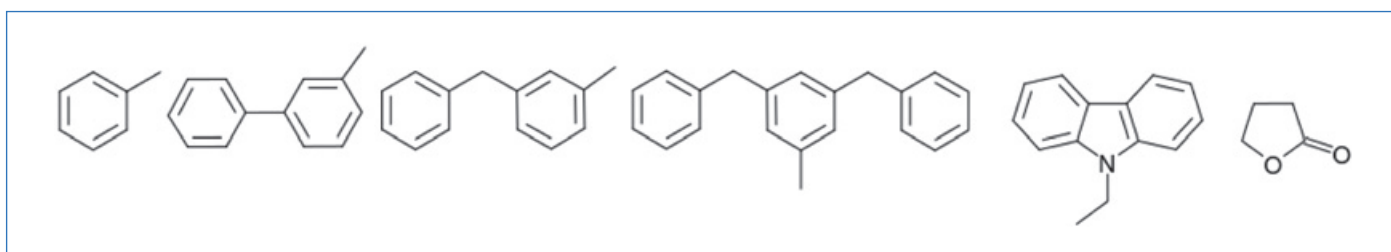


Figure 2 - Molécules pouvant servir pour le stockage de l'hydrogène par hydrogénation catalytique, utilisées dans des démonstrateurs industriels et/ou expérimentées à l'échelle du laboratoire.

ce couple pose deux problèmes : bien qu'extrêmement sélectif, il requiert des quantités importantes de platine et présente une désactivation constante. Le couple TOL/MCH pose également des défis au niveau du procédé. La déshydrogénation est effectuée en phase gaz, ce qui nécessite une étape de séparation poussée dans la mesure où la teneur en toluène dans l'hydrogène à température ambiante de l'ordre de 2 %vol est incompatible pour alimenter directement une pile à combustible. De plus, la réaction fortement endothermique ($\Delta H_R = 68 \text{ kJ/mol}_{H_2}$), qui doit être réalisée à haute température ($> 350 \text{ }^\circ\text{C}$), nécessite une source de chaleur (utilité ou chaleur fatale) pour éviter de devoir brûler une partie de l'hydrogène formé. Une étude réalisée en partenariat entre le CNRS et Renault a montré que l'utilisation d'un réacteur-échangeur de chaleur permettait d'optimiser l'efficacité énergétique en couplant la combustion d'une petite fraction de toluène à la déshydrogénation du méthylcyclohexane [6]. La combustion d'une fraction d'hydrogène couplée à un système de séparation efficace du toluène en amont serait une autre option pour éviter la formation de CO_2 , mais réduirait la capacité de stockage du LOHC. Finalement, une option prometteuse est d'utiliser la chaleur fatale provenant d'un moteur ou d'une utilité chaude en usine par exemple.

Bien que présentant les mêmes inconvénients énergétiques et la même capacité de stockage massique que le couple TOL/MCH, les couples dibenzyltoluène(H0-DBT)/perhydrodibenzyltoluène(H18-DBT) et benzyltoluène(H0-BT)/perhydrobenzyltoluène(H12-BT) sont apparus dans les années 2010.

Les H0-DBT et H0-BT sont issus de la condensation de trois ou deux molécules de toluène. Ce ne sont pas des produits purs mais des mélanges d'isomères utilisés comme fluides caloporteurs et produits en gros tonnages. Contrairement au MCH et au TOL, ils présentent l'avantage d'être liquides dans une large gamme de températures (-39 ; $+380 \text{ }^\circ\text{C}$) ; les réactions ont lieu en phase liquide et la séparation de l'hydrogène gazeux est simplifiée. Des démonstrateurs de taille industrielle sont actuellement en cours de développement par la société Hydrogenious LOHC Technologies [7].

Avec une enthalpie de réaction d'environ 50 kJ/mol_{H_2} , la déshydrogénation des molécules hétérocycliques azotées requiert moins de chaleur que celles des cycloalcanes. De nombreuses propositions d'utilisation d'alkylcarbazoles ont ainsi été publiées. Cependant, ces molécules sont moins disponibles que les aromatiques et la plupart ont des températures de fusion trop proches de la température ambiante pour être utilisées sans risque de prise en masse.

Toutes les molécules précédemment citées sont actuellement issues de la pétrochimie. Même si les réactions sont sélectives et que les molécules ne sont théoriquement pas consommées, on peut toujours craindre la présence de sous-produits, et donc un appauvrissement du stock de LOHC au fur et à mesure des cycles d'utilisation. Il est donc souhaitable de se tourner vers des molécules biosourcées et de relever le défi de développer des catalyseurs adaptés. Parmi les nombreux autres couples de molécules à l'étude actuellement, on peut citer le couple γ -butyrolactone(GBL)/1,4-butanediol(BDO),

issu de la chimie de l'acide succinique [8]. Le BDO présente une capacité de stockage massique de 4,4 % mais l'enthalpie de réaction n'est que de 42 kJ/mol_{H₂}. De plus, des catalyseurs d'hydrogénation/déshydrogénation ne sont pas à base de métaux nobles, mais plutôt à base de cuivre, donc plus abondants et moins coûteux.

Perspectives

De nombreux défis scientifiques restent encore à relever en chimie en vue du développement à grande échelle du stockage LOHC : minimiser ou remplacer les métaux nobles des catalyseurs qui sont généralement utilisés et préconisés pour les réactions d'hydrogénation et de déshydrogénation, sans altérer la sélectivité des réactions, et chercher à biosourcer les molécules LOHC. Même si les BDO et GBL sont indirectement issus de la biomasse, via la chimie de l'acide succinique, il serait intéressant de développer des voies de production des bicyclics aromatiques, à partir de la lignine par exemple, pour ne plus dépendre du pétrole. Enfin, un défi est aussi de conserver, quels que soient les molécules et les catalyseurs choisis, un système totalement réversible en maximisant les sélectivités pour minimiser la production de déchets et avoir un procédé le plus durable possible.

Outre ces défis, il en reste aussi à relever en génie des procédés. En effet, plus les molécules auront une forte capacité de stockage de l'hydrogène, plus la gestion de l'expansion volumique et des transferts de chaleur lors de la déshydrogénation seront difficiles à gérer. Pour certaines applications, cela va induire de concevoir de nouvelles classes de réacteurs. De plus, face à la réduction des ressources énergétiques, l'optimisation de l'efficacité énergétique globale du système « production-stockage-utilisation » devient primordiale. Pour les procédés LOHC, cela ne pourra passer qu'en concevant des réacteurs et procédés intégrés, incluant des échanges de chaleur efficaces entre les réacteurs et les procédés de production et d'utilisation de l'hydrogène. En effet, des études sur les SOEC (« solid oxide electrolyzer cell ») montrent que leur rendement peut être augmenté de 40 % si elles sont couplées à des procédés chimiques exothermiques (synthèse du méthane ou hydrogénation par exemple). Il serait donc possible d'en faire de même sur toute la chaîne de stockage de l'hydrogène dans les LOHC par rapport à un stockage d'hydrogène à 700 bars.

Si l'avantage des LOHC est de pouvoir stocker l'hydrogène dans les infrastructures pétrolières existantes, pour les applications mobiles, il sera nécessaire d'adapter les systèmes de distribution au cycle LOHC. En effet, le Hx-LOHC doit être chargé dans les réservoirs des véhicules en station-service comme un carburant classique et le H0-LOHC, stocké dans le véhicule après déshydrogénation, devra être déchargé en même temps. Idéalement, le LOHC sera réhydrogéné en station, ce qui nécessitera un changement de concept de l'usine chimique. Même si la technologie des LOHC est moins mature que celles utilisant l'hydrogène moléculaire gazeux ou liquéfié, des démonstrateurs ont prouvé sa viabilité en Allemagne, Norvège, Finlande, Chine et Japon, et les projets de recherche en cours devraient permettre son développement à court terme.

- [1] J. Deschamps, Le stockage, un verrou majeur de la filière hydrogène, *Polytechnique insights*, juillet 2021, www.polytechnique-insights.com/dossiers/energie/lhydrogene-vert-doit-encore-faire-ses-preuves/le-stockage-un-verrou-majeur-de-la-filiere-hydrogene
- [2] M. Aziz, A.T. Wijayanta, A.B.D. Nandiyanto, Ammonia as effective hydrogen storage: a review on production, storage and utilization, *Energies*, 2020, 13, p. 3062; <http://www.mdpi.com/1996-1073/13/12/3062/htm>
- [3] V. Meille, I. Pitault, Liquid organic hydrogen carriers or organic liquid hydrides: 40 years of history, *Reactions*, 2021, 2(2), p. 94; <http://www.mdpi.com/2624-781X/2/2/8>
- [4] Chiyoda's hydrogen supply chain business: www.chiyodacorp.com/en/service/spera-hydrogen/demo-plant/ et www.chiyodacorp.com/service/hydrogenevent/index-en.html
- [5] P.C. Rao, M. Yoon, Potential liquid-organic hydrogen carrier (LOHC) systems: a review on recent progress, *Energies*, 2020, 13, p. 6040; <http://www.mdpi.com/1996-1073/13/22/6040>
- [6] I. Pitault, P. Kerleau, F. Bornette, V. Meille, Conception, réalisation et évaluation d'un réacteur à plaques milli-structurées pour le couplage autotherme de la déshydrogénation du méthylcyclohexane et de la combustion du toluène, *Récents Progrès en Génie des Procédés*, 2011, 101, <https://hal-univ-lyon1.archives-ouvertes.fr/hal-01935850>
- [7] Hydrogenious LOHC technologies, www.hydrogenious.net/index.php/en/hydrogen-2-2
- [8] A. Chappaz, A. Bengaouer, Utilisation de liquides organiques hydrogénés notamment dans des dispositifs de conversion d'énergie, Brevet EP3725738, 21 oct. 2020, <https://patents.google.com/patent/EP3725738A1/fr>

Valérie MEILLE et Isabelle PITAULT,

Chargées de recherche au CNRS, Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon (IRCELYON), Laboratoire d'Automatique, Génie des Procédés et Génie Pharmaceutique (LAGEPP, CNRS/UCBL).

* valerie.meille@cnrs.fr ; isabelle.pitault@univ-lyon1.fr

Congrès SCF2023
26 au 28 juin 2023
Cité des Congrès de Nantes
Chimie, Lumière, Couleur
Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes : 24 et 25 juin 2023

<http://scf2023.fr/> | contact@scf2023.fr

- Ouverture des inscriptions et des soumissions : 1^{er} septembre 2022
- Fermeture des soumissions : fin février 2023

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

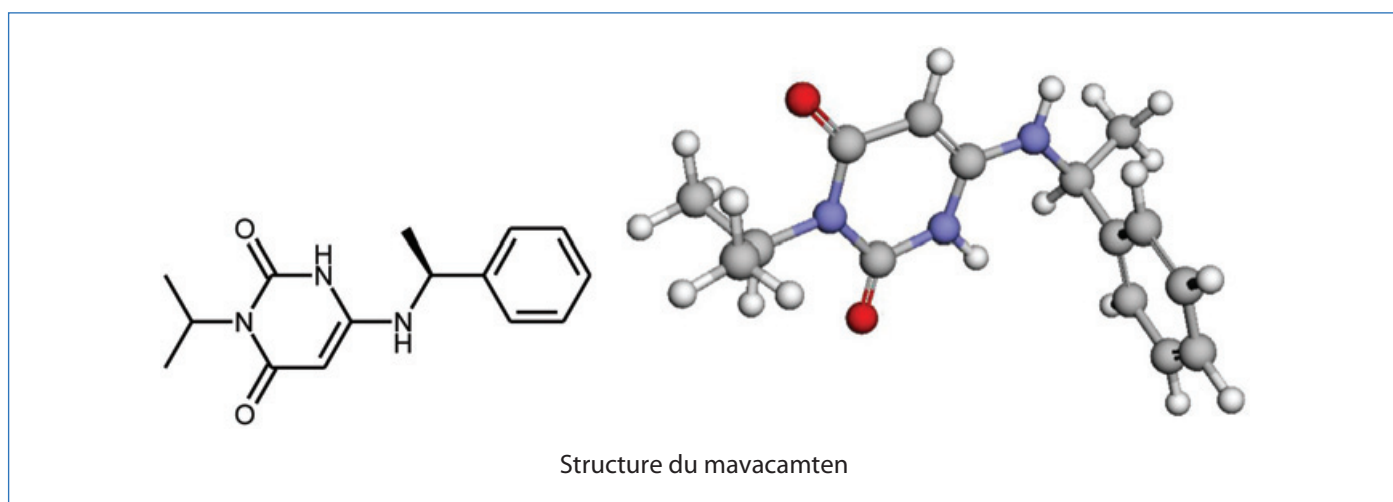
Bilan des approbations FDA en avril-mai 2022

Au cours de cette période, quatre nouvelles molécules de synthèse ont été approuvées. Il n'y a pas eu de nouvelle molécule d'origine biologique approuvée.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Oteseconazole	Mycovia Pharms	Infections fongiques vaginales
Mavacamten	Myokardia (BMS)	Cardiomyopathie hypertrophique
Tirzepatide	Eli Lilly and Co.	Diabète de type 2
Tapinarof	Dermavant Sciences Inc.	Psoriasis (administration topique)

Le **mavacamten** est le premier inhibiteur allostérique de la myosine cardiaque (protéine motrice du cytosquelette dans la cellule du muscle cardiaque) approuvé pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique. Les résultats des essais cliniques permettent d'espérer une avancée majeure dans ce domaine.



N° CAS : 1642288-47-8 ; nomenclature : 6-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-3-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2,4-dione.

*La représentation 3D provient du site Drugbank [1] : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB14921

Le **tirzepatide** est composé d'une chaîne peptidique de trente-neuf amino-acides sur laquelle est greffée une chaîne latérale comportant un acide gras à vingt carbones. C'est un agoniste dual des récepteurs de deux hormones impliquées dans le contrôle de la glycémie : GIP (« gastric inhibitory polypeptide ») et GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 »). Il est administré par voie injectable.

Un très intéressant article a été publié par les chercheurs d'Eli Lilly [2], qui résume le développement d'une nouvelle voie de synthèse à l'échelle du kilogramme utilisant une stratégie de couplage hybride de synthèse peptidique en phase solide (SPPS)/synthèse protéique en phase liquide (LPPS) pour l'assemblage de la molécule. Le procédé utilise des technologies de fabrication continue et est piloté par l'acquisition de données analytiques en temps réel. Les purifications sont effectuées par nanofiltration.

[1] Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : Wishart D.S. *et al.*, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, **2018**, 46, p. D1074-D1082, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

[2] M.O. Frederick *et al.*, Kilogram-scale GMP manufacture of Tirzepatide using a hybrid SPPS/LPPS approach with continuous manufacturing, *Org. Process Res. Dev.*, **2021**, 25, p. 1628-36, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00108>

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

(mai-juin 2022)

Retraits d'AMM

En mai, dix retraits ont été prononcés contre dix insecticides à base de phosmet.

Nouvelles autorisations

En mai, six nouvelles AMM ont été accordées à deux fongicides, deux attractifs phéromones, un insecticide et un adjuvant pour bouillie insecticide.

Les fongicides sont respectivement à base de folpet sous forme de granulés dispersables pour viticulture, et à base de prothioconazole associé à la spiroxamine sous forme de concentré émulsionnable, pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. Les phéromones, sous forme de générateur d'aérosol, sont à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle et d'acétate de (Z)-9-dodécen-1-yle en viticulture pour l'un, d'acétate de (E/Z)-8-dodécényle et de (Z)-8-dodécénol en arboriculture pour l'autre. L'insecticide est à base de téfluthrine pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. L'adjuvant est à base d'huile de sésame (CAS 8008-74-0) pour cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. En juin, l'ANSES a délivré treize nouvelles AMM à six herbicides, quatre fongicides, deux attractifs phéromones et un régulateur de croissance.

Les herbicides sont respectivement à base d'acifluorfen en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; à base de napropamide associé au quinmécac en suspension concentrée pour grandes cultures ; à base de fluroxypyr-méthyl en concentré émulsionnable pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; à base de clomazone en suspension de capsules aux mêmes usages ; à base de propaquizafop en concentré émulsionnable aux mêmes usages ainsi qu'en arboriculture et viticulture ; enfin à base de napropamide associé au métazachlore et au quinmécac en suspension concentrée pour grandes cultures. Deux fongicides sont à base d'azoxystrobine en suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières et de plus, pour l'un, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; l'un est à base de dithianon en granulés dispersables pour arboriculture ; l'autre à base de soufre en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Les deux attractifs phéromones agissant par confusion sexuelle sont respectivement, en suspension de capsules, à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle et d'acétate de (E,Z)-3,8,11-tétradécatrien-1-yle associé à l'acétate de (E,Z)-3,8-tétradécadien-1-yle.

Le régulateur de croissance est à base d'acide gibbérellique en granulés solubles dans l'eau pour cultures ornementales.

Renouvellements et modifications d'AMM

En mai, ont été renouvelées les AMM de quatre fongicides, avec extension d'usage mineur, six herbicides et deux stimulateurs de défenses naturelles.

Les fongicides sont respectivement à base d'azoxystrobine associée au difénoconazole, à base de phosphonates de potassium, à base de prothioconazole associé au benzovindiflupyr, et à base de la souche D747 de *Bacillus amylolique-faciens ssp.plantarum*.

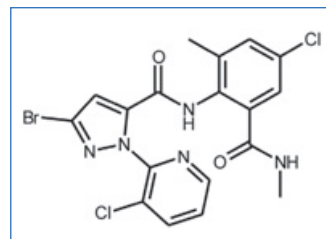
Deux des herbicides sont à base de clomazone avec extension d'usage majeur, l'un à base de bifénox avec extension d'usage mineur, l'un à base d'acide pélargonique avec extension d'usage mineur, l'un est à base de métribuzine associée à la clomazone pour renouvellement décennal ; le dernier est à base de glyphosate associé au diflufénicanil après réapprobation d'une substance active.

Les stimulateurs de défenses naturelles (ou éliciteurs) sont à base de COS-OGA avec extension d'usage mineur (COS pour chitooligosaccharides (dérivés de champignons), OGA pour oligogalacturonides (dérivés de parois végétales)).

En juin, l'AMM d'un insecticide à base de chlorantraniliprole est renouvelée avec modifications des conditions d'emploi. L'AMM d'un régulateur de croissance fongicide à base de pyraclostrobine associée à la prohexadione-calcium et au mépiquat est renouvelée avec modification des conditions d'emploi. Il en est de même d'un adjuvant pour bouillie fongicide et insecticide à base d'huile de paraffine (CAS 64742-46-7). Un fongicide à base de fludioxonil est renouvelé avec extension d'usage majeur. Un adjuvant pour bouillie de régulateur de croissance, herbicide et insecticide, à base de lécithine de soja (CAS 8002-43-5) est renouvelé pour dix ans. Un insecticide fongicide acaricide à base d'huile essentielle d'orange est renouvelé avec extension d'usage majeur. Il en est de même d'un fongicide à base de méfentrifluconazole. Un régulateur de croissance à base de forchlorfénuron est renouvelé après réapprobation de la substance active.

À ceux-là s'ajoutent un bactéricide fongicide, quatre fongicides et un insecticide, à base de levures, de moisissures (mycètes), champignons ou bactéries.

Le **chlorantraniliprole** est un puissant insecticide acaricide d'ingestion et de contact de la famille des diamides anthraniliques. Il stimule les muscles des insectes par activation des récepteurs de ryanodine, en provoquant l'épuisement des réserves de calcium des fibres musculaires, la paralysie et la mort. Ses spécialités sont commercialisées en France par Cheminova Agro.



Le chlorantraniliprole ou 3-bromo-N-[4-chloro-2-méthyl-6-(méthylcarbamoyl)phényl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide. CAS : 500008-45-7.

Pour plus d'informations : www.sagepesticides.qc.ca/Recherche/RechercheMatiere/DisplayMatiere?MatiereActiveld=518

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).

Les alcanes biosourcés en cosmétique

Chimie conventionnelle versus biologie de synthèse

Résumé Les alcanes d'origine fossile sont depuis longtemps utilisés dans les produits cosmétiques pour leurs propriétés multifonctionnelles. Cependant, ils sont pour la plupart issus des ressources fossiles et contribuent donc au réchauffement climatique. C'est pourquoi l'industrie cosmétique cherche aujourd'hui à les substituer. Dans cet objectif, sont apparus sur le marché des alcanes biosourcés obtenus à partir des huiles végétales ou du sucre, respectivement par des procédés de chimie conventionnelle et de biologie de synthèse. Cet article a pour objet de comparer les procédés d'obtention de ces nouveaux alcanes ainsi que leurs performances environnementales.

Mots-clés Alcanes biosourcés, chimie du végétal, biologie de synthèse, cosmétique, analyse de cycle de vie, impact environnemental.

Abstract Bio-based alkanes in cosmetics: conventional chemistry versus synthetic biology

Fossil-based alkanes have long been used in cosmetic products for their multi-functional properties. However, they are mostly derived from fossil resources and therefore contribute to global warming. This is why the cosmetics industry is now seeking to replace them. To this end, bio-based alkanes obtained from vegetable oils or sugar, respectively by conventional chemistry and synthetic biology have appeared on the market. This article compares the processes for obtaining these new alkanes and their environmental performance.

Keywords Bio-based alkanes, plant chemistry, synthetic biology, cosmetics, life cycle analysis, environmental impact.

Les alcanes d'origine fossile sont utilisés dans les produits cosmétiques depuis de nombreuses années. On les retrouve en effet dans les produits de soin de la peau, du cheveu, ou encore de maquillage sous la forme d'isododécane, d'isohexadécane ou encore de coupes pétrolières purifiées [1]. Ces alcanes pétrochimiques sont des composés multifonctionnels présentant des propriétés physiques et sensorielles intéressantes : propriétés émoullissantes, hydratantes, toucher non gras et soyeux, excellente tolérance cutanée, grande stabilité chimique [2]. Enfin, leur prix est extrêmement compétitif.

Cependant, ils ont aussi leurs défauts : ils sont d'une part issus de matières premières fossiles non renouvelables, génératrices de gaz à effet de serre, et d'autre part les alcanes branchés sont loin d'être totalement biodégradables, induisant une pollution des écosystèmes.

Enfin et surtout, leur dénomination cosmétique INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), directement accessible sur le packaging du produit fini, évoque la chimie de synthèse (ex. C13-C15 Alkane, Isododecane, etc.). C'est pourquoi, les consommateurs d'aujourd'hui, de plus en plus avertis en temps réel grâce à des applications en ligne, repèrent ces substances et se détournent de l'acte d'achat.

Ces dix dernières années sont apparus en effet sur le marché des alcanes obtenus à partir de matières premières biosourcées. Parmi eux, on distingue deux catégories bien distinctes : les alcanes obtenus à partir des huiles végétales par des procédés chimiques conventionnels, et ceux issus de la biologie de synthèse obtenus à partir de sucre.

L'objectif de cet article est ainsi de faire le point sur ces alcanes biosourcés : d'où viennent-ils exactement ? Comment sont-ils obtenus ? Quel est leur impact environnemental ?

Les alcanes biosourcés issus des huiles végétales

Les alcanes biosourcés linéaires et non ramifiés

Les alcanes linéaires biosourcés ont des structures chimiques identiques à leurs homologues pétrochimiques. Ils ont des longueurs de chaînes carbonées comprises entre C12 et C22. Ces alcanes diffèrent par leurs performances techniques, leur procédé d'obtention et leur origine végétale.

Le dodécane/tétradécane biosourcé est obtenu à partir d'alcool gras d'huile de coco (commercialisé sous la marque Vegelight™ 1214 ; dénomination INCI : Coconut Alkanes) [3]. La première étape de son procédé d'obtention est une alcoololyse de l'huile de coco conduisant aux esters méthyliques, lesquels sont transformés en alcools gras par hydrogénéolyse catalytique (figure 1, réaction 1). Une étape de distillation fractionnée permet ensuite d'isoler les alcools laurique (C12) et myristique (C14). Ces derniers sont ensuite déshydratés en alpha-oléfines en présence d'un catalyseur solide acide. Les alcènes obtenus sont finalement hydrogénés en alcanes de coco.

Relativement à l'économie d'atomes, critère clé de la chimie verte qui consiste à maximiser le nombre d'atomes de matières premières et de réactifs transformés en produit cible, elle est supérieure à 85 % (tableau I).

Le mélange undécane/tridécane (commercialisé sous le nom de Cetiol Ultimate™ ; dénomination INCI : Undecane (and) Tridecane) est obtenu à partir d'un mélange d'alcools laurique et myristique issus d'huile de palmiste certifiée RSPO (« roundtable on sustainable palm oil ») [4]. L'étape fondamentale du procédé consiste à hydrogénéolyser une coupe d'alcools C12-C14 en alcanes [5]. La réaction d'hydrogénéolyse conduit à la rupture des liaisons C-O et C-C et produit des hydrocarbures à nombre impair d'atomes de carbone, principalement

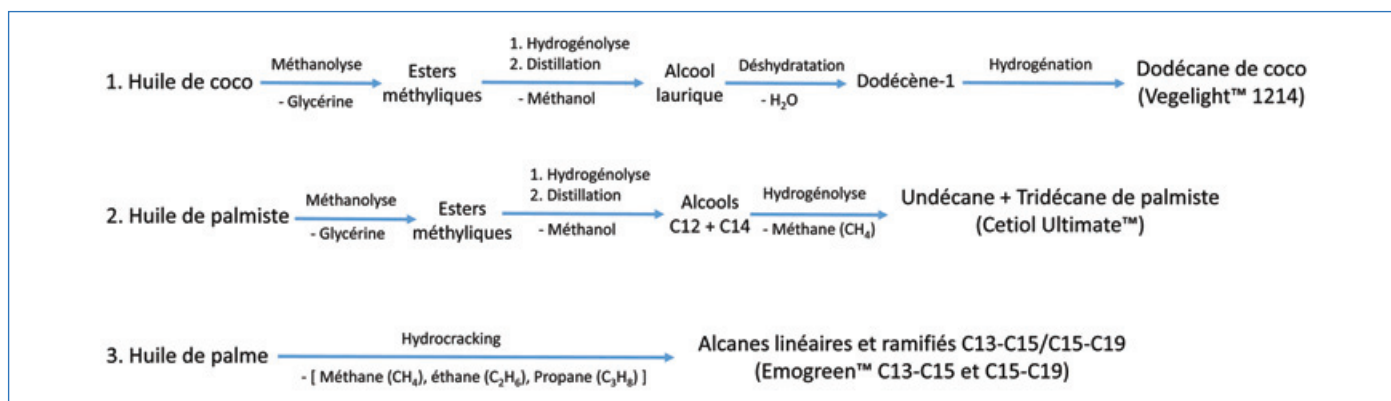


Figure 1 - Procédé de production des alcanes biosourcés linéaires et branchés.

Alcanes biosourcés	Dodécane Tétradécane	Undécane Tridécane	Alcanes C13-C15 et C15-C19 linéaires/branchés	Isododécane biotechnologique	Hémisqualane biotechnologique	Squalane d'olive	Squalane biotechnologique
Origine	Coco	Palmiste	Palme	Betterave	Canne à sucre	Olive	Canne à sucre
Dénomination INCI	Coconut Alkanes	Undécane (et) Tridécane	C15-C16 Alkanes	Isododécane	C13-C15 Alkane C15-C19 Alkane	Squalane	Squalane
Procédé	Chimie conventionnelle	Chimie conventionnelle	Chimie conventionnelle	Biologie de synthèse + chimie	Biologie de synthèse + chimie	Chimie conventionnelle	Biologie de synthèse + chimie
Technologie OGM	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Économie d'atomes	85 %	72 %	65 %	25 %	28 %	100 %	26 %
Productivité agro-industrielle t/ha	0,21	0,18	2,47	3,25	1,33	0,025	0,66
Ingrédient « upcyclé »	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Volatilité	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Conformité ISO 16128	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Certifié Cosmo	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non

Tableau I - Comparaison des alcanes biosourcés.

l'undécane (C11). De fait, le coproduit principal de la réaction est le méthane, un gaz présentant un potentiel de réchauffement climatique vingt à vingt-cinq fois plus important que le gaz carbonique. Au final, l'économie d'atomes du procédé dans sa globalité est environ de 72 % (tableau I).

Sur le plan physico-chimique, le dodécane-tétradécane et le mélange undécane-tridécane présentent des points éclair relativement bas (< 82 °C) ; c'est pourquoi ils sont proposés comme substituts des silicones volatiles, notamment dans les produits cosmétiques de maquillage, de soin de la peau et du cheveu [3-4].

Les alcanes branchés

Des mélanges d'alcanes linéaires et branchés sont récemment apparus sur le marché (commercialisés sous le nom de marque Emogreen™ ; INCI : C13-15 Alkane & C15-C19 Alkane) [6]. Ils sont obtenus à partir d'huile de palme certifiée RSPO. Ces paraffines sont obtenues par le procédé HVO (« hydrotreated vegetable oils ») qui consiste à hydrocraquer les huiles végétales (figure 1, réaction 3). Développé en Europe par de nombreuses sociétés pétrolières, ce procédé permet la production de biodiesel de troisième génération en transformant chaque année plus de 2 500 000 tonnes de corps gras divers [7-8]. Les coupes brutes d'hydrocarbures issues du procédé sont ensuite fractionnées pour conduire à des mélanges d'hydrocarbures C13-C15 et C15-C19.

Les sous-produits du procédé sont nombreux et relativement abondants : de l'eau et des gaz légers tels que le méthane, l'éthane et le propane. Là encore un mélange de gaz présentant

un fort potentiel de réchauffement climatique. Concernant l'économie d'atomes (critère de chimie verte), cette dernière s'avère significativement inférieure aux alcanes précédents (65 %, tableau I).

On notera que les paraffines C13-C15 et C15-C19 sont encore trop lourdes pour pouvoir se substituer aux silicones volatiles. En revanche, elles semblent présenter des propriétés sensorielles proches des silicones [6].

Le squalane n'a pas d'homologue pétrochimique. Il s'agit d'un alkane en C30 multibranché (figure 2). Longtemps obtenu à partir de l'huile de foie de requin, on lui préfère aujourd'hui celui extrait d'un coproduit du raffinage de l'huile d'olive. De par ses propriétés remarquables, le squalane est un des émoullissants les plus appréciés des formulateurs de produits cosmétiques.

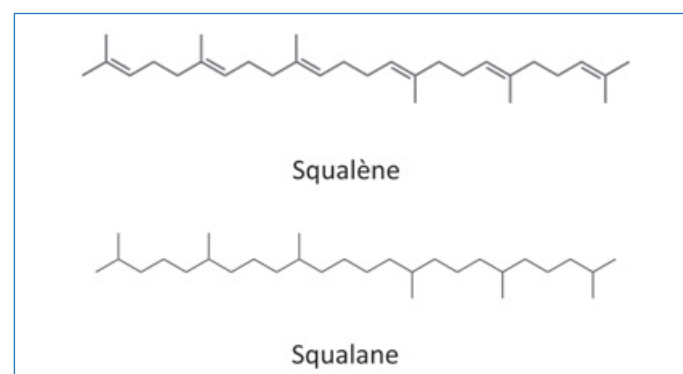


Figure 2 - Structures chimiques du squalène et du squalane.

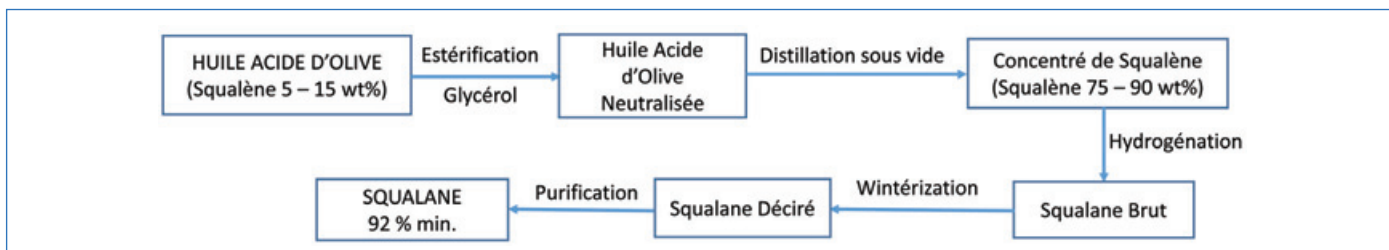


Figure 3 - Procédé de production du squalane d'olive.

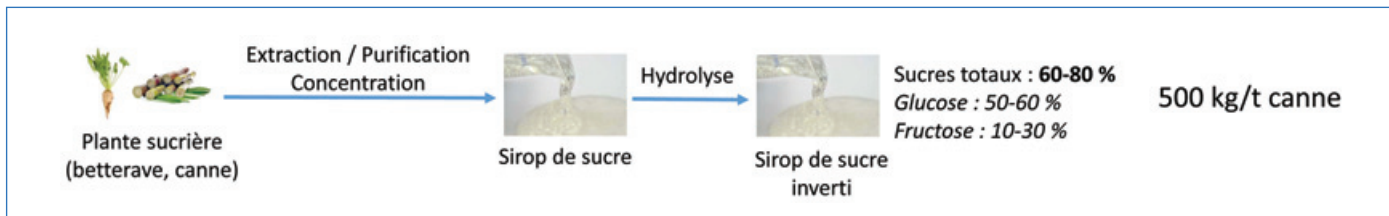


Figure 4 - Procédé de production du sirop de sucre inverti.

Le squalane est aujourd'hui principalement obtenu à partir du squalène végétal (figure 2), une substance abondante dans les insaponifiables d'huile d'olive. Le squalène est l'un des lipides fondamentaux de la peau. Il est synthétisé à partir des glandes sébacées et représente 11 à 13 % des lipides totaux du sébum [9].

De par sa structure moléculaire polyinsaturée, le squalène est très sensible à l'oxydation. C'est pourquoi on lui préfère sa forme totalement hydrogénée [8, 10-11].

Le coproduit du raffinage de l'huile d'olive riche en squalène (5-15 %) est généré au cours de l'étape de désodorisation. Cette matière première s'avère très concentrée en acide gras d'olive. C'est pourquoi la première étape d'extraction du squalène est une estérification des acides gras par le glycérol afin de transformer les acides gras en triglycérides (figure 3). Ces composés, plus lourds que le squalène, vont permettre de concentrer ce dernier par distillation sous vide.

Le concentré est ensuite hydrogéné en présence d'un catalyseur au palladium.

Par conséquent, ce procédé est principalement physique, puisque la molécule de squalène ne subit qu'une seule réaction chimique, l'hydrogénation. En outre, il est intéressant de constater que l'hydrogénation du squalène est tout à fait en phase avec les critères de la chimie verte les plus déterminants [12] : une économie d'atomes de 100 %, la non-utilisation de solvant toxique, la moindre dépense énergétique puisque l'ingrédient est obtenu à partir d'un coproduit.

Enfin, compte tenu de son origine et de son procédé d'obtention, le squalane d'olive (ou d'huile de tournesol) est certifié conforme à la norme ISO 16128 relative aux ingrédients cosmétiques naturels, et est aussi certifié COSMOS (« COSMetic Organic and natural Standard ») (tableau I).

Les alcanes biosourcés issus de la biologie de synthèse

Les alcanes issus de la biologie de synthèse ont tous pour points communs :

- d'être obtenus à partir de sucre issu des grandes cultures sucrières (canne, betterave) ;
- d'être produits par fermentation en présence d'une levure (ou d'une moisissure) ou d'une bactérie génétiquement modifiée ;

- une ou plusieurs réactions chimiques de synthèse consécutives à la fermentation et conduisant aux alcanes finaux.

Le glucose, matière première de la biologie de synthèse

Le glucose est la matière première actuellement indispensable à la biologie de synthèse car il est le nutriment indispensable au métabolisme des organismes génétiquement modifiés utilisés en fermentation. Il assure en effet le double rôle d'apporteur énergétique et de source de carbone pour produire les hydrocarbures recherchés. Les hydrates de carbone utiles à la biologie de synthèse sont donc actuellement produits à partir de plantes sucrières ou de céréales amylacées (maïs, blé, pomme de terre, etc.), généralement sous la forme de sucre inverti (figure 4).

Ce procédé est identique à celui pour obtenir les sirops alimentaires. Cependant, on peut parfois y adjoindre un procédé de purification supplémentaire pour retenir des substances poisons des micro-organismes mis en œuvre dans l'étape de fermentation.

On se doit de rappeler que la canne à sucre est cultivée de façon intensive avec des impacts non négligeables sur la préservation de l'environnement et la biodiversité. Il est aussi connu que cette culture, avec celle du soja, n'est pas sans effet au Brésil sur la déforestation et surexpose les populations aux pesticides [13-14].

L'isododécane

L'isododécane est un solvant pétrochimique utilisé dans de multiples applications industrielles. Son point éclair (45 °C) le classe parmi les composés organiques volatils (COV). Son utilisation en cosmétique dans les formulations de maquillage dites waterproof repose sur deux propriétés [15] : c'est un excellent solvant des substances hydrophobes constitutives des formulations de maquillage, et il présente une volatilité très élevée.

C'est dans l'objectif de remplacer l'isododécane pétrolier que la société Global Bioenergies a développé un procédé d'obtention d'un jumeau pétro-identique mais totalement biosourcé [16]. Ledit procédé repose sur l'utilisation d'une enzyme mutée provenant d'un OGM [17-18]. La matière première mise en œuvre au cours de la fermentation est un sirop de sucre riche en glucose. La réaction de fermentation en présence du micro-organisme conduit à l'isobutène

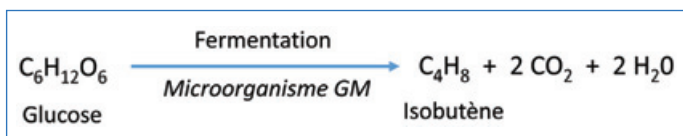


Figure 5 - Production des sirops de sucre inverti.

(figure 5), une oléfine plateforme de la pétrochimie puisqu'elle est l'intermédiaire de synthèse de nombreuses molécules d'intérêt telles que l'isododécane, l'isohexadécane et les polybutènes, ces trois substances étant très utilisées en cosmétique (figure 6).

Le rendement massique de la fermentation annoncé demeure relativement faible (25 %) par comparaison aux procédés chimiques conventionnels. L'économie d'atomes est quant à elle proche de 25 %. On peut noter que ces valeurs sont significativement inférieures à celles des alcanes d'huiles végétales (tableau I).

Enfin, il est connu que les alcanes branchés sont très récalcitrants à la biodégradation, contrairement aux alcanes linéaires C11-C21 [13].

L'hémisqualane et le squalane

L'hémisqualane est un alcane linéaire et ramifié constitué de quinze atomes de carbone. C'est un composé qui n'existe pas à l'état naturel.

Aussi, l'hémisqualane et le squalane sont issus de la biologie de synthèse et obtenus à partir du glucose de canne selon une séquence couplant la biotechnologie fermentaire et la chimie organique de synthèse (figure 7).

La première étape du procédé consiste à fermenter du glucose en présence d'une levure *Saccharomyces cerevisiae* génétiquement modifiée, dans laquelle ont été insérés des gènes codant pour différentes enzymes engagées dans des voies de biosynthèse des isoprénoïdes, en particulier le β -farnésène [19-21]. À ce stade, il est alors possible d'hydrogéner le farnésène pour produire l'hémisqualane (produit actuellement commercialisé par la société Amyris sous le nom de marque Hemisqualane™). La seconde étape du procédé de production du squalane biotechnologique est une réaction chimique de synthèse qui consiste à coupler deux molécules de farnésène. Cette synthèse est réalisée dans l'isopropanol (solvant pétrolier) en présence d'un catalyseur à base de palladium.

Enfin, dans une troisième étape, le squalène obtenu est hydrogéné en squalane, lequel après purification est de haute pureté (92 % minimum). C'est en cela que le squalane de synthèse est différent du squalane d'olive car il est dépourvu d'isomères cycliques. Il contiendrait plutôt des isomères linéaires (iso-squalanes). Par conséquent, les squalanes d'olive et biotechnologiques se différencient par leurs isomères, dont

il a été mis en évidence qu'ils induisaient des propriétés physico-chimiques et sensorielles différentes [22].

Concernant les intrants du procédé, la production d'une tonne de squalane biotechnologique nécessite un apport important de sucre et d'auxiliaires de biosynthèse : 13,6 t de glucose, 1 t de levure et 1 000 kg de milieu de culture – milieu constitué d'un cocktail chimique complexe : acétate d'éthyle, heptanol de ricin, éthylènediamine tétra-acétique (EDTA), acide 3-morpholino-1-propanesulfonique (MOPS), acide citrique, chlorhydrate de thiamine, citrate de fer, sulfate d'ammonium, sulfate de magnésium et phosphate de potassium.

Le rendement du procédé de fermentation observé en laboratoire est de 35 %. Enfin, relativement à l'économie d'atomes du procédé pris dans sa globalité, c'est-à-dire du sucre de départ aux produits finis, il est de 28 % pour l'hémisqualane et de 26 % pour le squalane (tableau I). On note que cette dernière valeur est nettement inférieure à celle du squalane d'olive.

Après avoir exposé les procédés d'obtention des différents alcanes biosourcés, qu'en est-il de leur impact environnemental ? Impact que l'on peut mesurer grâce à la méthode de l'analyse de cycle de vie.

Évaluation de l'impact environnemental des alcanes biosourcés

L'approche de l'analyse du cycle de vie

L'analyse du cycle de vie (ACV) permet d'évaluer les impacts environnementaux et sur la santé humaine d'un produit ou d'un service dans une approche multicritère en tenant compte des étapes du « berceau à la tombe ». Cette approche couvre en général l'ensemble des étapes de la vie du produit, allant de l'extraction des matières premières jusqu'à l'élimination du produit. Les transports et la phase d'utilisation sont habituellement intégrés dans l'analyse.

L'élimination finale peut être précédée par des solutions de recyclage et de revalorisation de tout ou partie des matériaux impliqués. La méthodologie des ACV repose sur un corpus normatif et académique aujourd'hui bien établi [23-25].

Le cas spécifique des substances cosmétiques

La délimitation des « frontières du système » est un point méthodologique important pour la cohérence de l'étude. Ici, l'étude réalisée est dite « du berceau à la porte » et intègre toutes les étapes du cycle de vie du produit, depuis l'extraction des matières premières jusqu'à la sortie des différents sites de production.

L'absence de données précises sur les transports entre les fournisseurs et les producteurs des quatre substances étudiées ainsi que les emballages utilisés rend leur prise

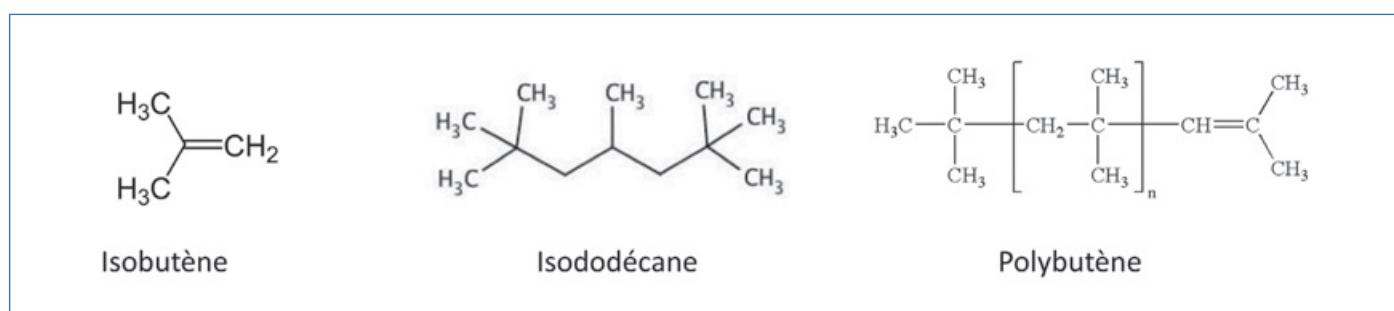


Figure 6 - Dérivés pétrochimiques obtenus à partir de l'isobutène.

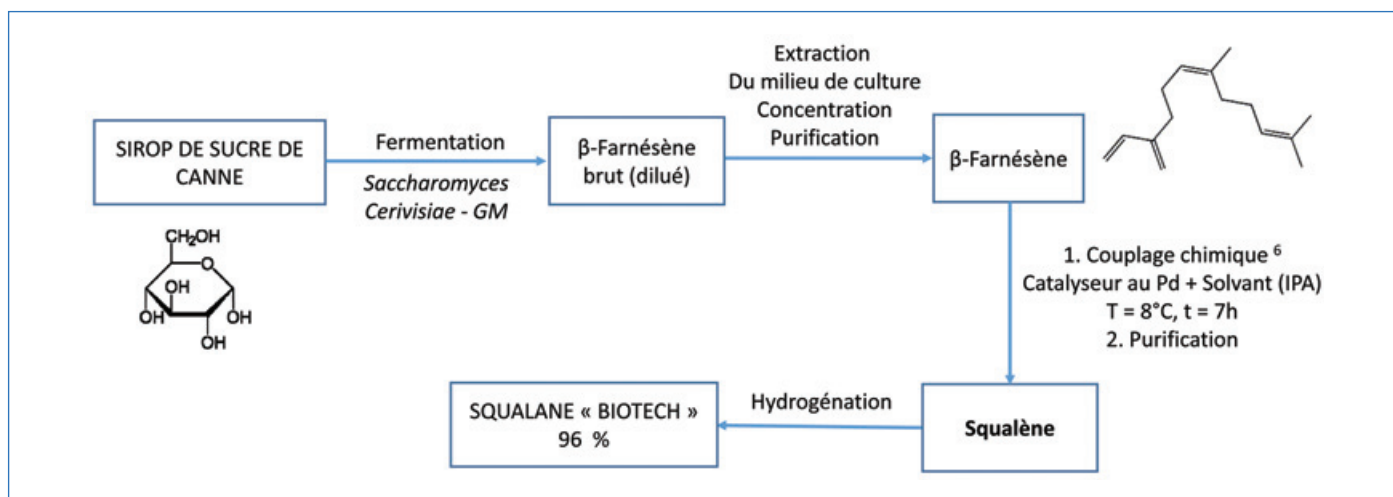


Figure 7 - Schéma de production du squalène biotechnologique.

Catégorie d'indicateur	Unité	Alcanes de coco
Changement Climatique – GWP	kg CO ₂ éq.	2,812E+00
Épuisement ressources – AD	kg Sb éq	2,130E-02
Acidification des sols – AC	kg SO ₂ éq.	1,506E-02
Eutrophication – EU	kg P éq.	1,964E-04
Disparition de la couche d'ozone - ODP	kg CFC-11 éq.	1,909E-07
Oxydation photochimique - OP	kg NMVOC	1,515E-02
Écotoxicité aquatique - ECOTOX	CTUe	1,656E+00
Consommation d'eau - EAU	Litres	8,486E-03
Consommation d'énergie - NRJ	MJ	4,519E+01

Tableau II - Résultats de l'ACV d'un kg d'alcanes de coco.

en compte impossible dans cette analyse comparative. Par ailleurs, nous pouvons poser comme hypothèse que ces emballages sont assez similaires pour chacune des formulations.

Utilisées comme ingrédients dans la formulation de produits cosmétiques, les différentes substances étudiées pourront être absorbées par la peau dans le cas des produits cosmétiques non rincés, ou rejetées dans les eaux usées dans le cas des produits rincés. Les résidus qui rejoindront les eaux usées après un éventuel rinçage sont difficilement quantifiables et qualifiables.

Néanmoins, bien que l'on ne puisse pas parler de recyclage de ces substances en fin de vie, la valorisation matière ou énergétique des coproduits tout au long des différents procédés de fabrication des quatre ingrédients étudiés est pris en compte dans les bilans environnementaux lorsque cela est justifié.

La synthèse des résultats d'ACV des quatre substances commentées ci-après se base sur deux études réalisées respectivement en 2015 et en 2021 [26-27].

Dodécane/tétradécane d'huile de coco

Aux fins de l'ACV, le dodécane/tétradécane de coco a été modélisé en associant la molécule de dodécane, un ester gras de coco (alkylester) et le dodécanol. Les proportions retenues sont respectivement de 95 et 5 %. Pour constituer l'inventaire

du cycle de vie du dodécane, nous avons eu recours au procédé d'hydrogénation du dodécène. Le tableau II illustre les résultats en valeur absolue de l'ACV d'un kilo de dodécane de coco [28].

Une analyse plus approfondie souligne la part prépondérante du dodécane de coco dans les résultats, à savoir près de 90 % de la moyenne de l'ensemble des indicateurs. Globalement, l'origine principale des impacts réside dans la partie agricole liée à la production de l'huile de coco. Par ailleurs, les procédés de transformation afin d'obtenir du dodécane expliquent en moyenne entre 30 et 40 % des impacts.

Squalane d'olive

L'intérêt environnemental du squalane d'olive réside dans l'origine de ce produit, à savoir des sous-produits du raffinage de l'huile extraite du fruit. Ces sous-produits se répartissent de la façon suivante :

- en « grignons » : de l'ordre de 2,5 kg de peaux, de résidus pulpe et de fragments des noyaux d'olives par kg d'huile d'olive ;
- en « margines » : de l'ordre de 4,5 kg de résidus liquides par kg d'huile d'olive.

L'inventaire du cycle de vie (ICV) de ce squalane n'est pas disponible dans les bases de données accessibles dans SimaPro®, outil de calcul utilisé pour l'étude. Comme cela est possible dans la méthodologie ACV, la donnée « Fatty acids

Indicateur des types d'impact	Unité	Squalane d'olive
Changement climatique - GWP	kg CO ₂ éq.	5,00E+00
Épuisement ressources - AD	kg Sb éq.	3,53E-02
Acidification des sols - AC	kg SO ₂ éq.	2,41E-02
Eutrophication – EU	kg P éq.	1,95E-03
Disparition de la couche d'ozone - ODP	kg CFC-11 éq.	5,82E-07
Oxydation photochimique - OP	kg NMVOC	2,21E-02
Écotoxicité aquatique - ECOTOX	CTUe	1,74E+01
Consommation d'eau - EAU	Litres	1,63E-02
Consommation d'énergie - NRJ	MJ	7,96E+01

Tableau III - Résultats de l'ACV pour 1 kg de squalane d'olive.

Indicateur des types d'impact	Unité	Squalane biotechnologique
Changement climatique - GWP	kg CO ₂ éq.	1,997E+02
Épuisement ressources – AD	kg Sb éq.	1,107E+00
Acidification des sols – AC	kg SO ₂ éq.	1,438E+01
Eutrophication – EU	kg P éq.	5,870E-02
Disparition de la couche d'ozone - ODP	kg CFC-11 éq.	1,392E-05
Oxydation photochimique - OP	kg NMVOC	6,102E+00
Écotoxicité aquatique - ECOTOX	CTUe	1,550E+03
Consommation d'eau – EAU	Litres	5,932E-01
Consommation d'énergie - NRJ	MJ	2,264E+03

Tableau IV - Résultats de l'ACV pour 1 kg de squalane biotechnologique.

from vegetarian oil » d'Ecolnvent® a été retenue comme proxy, puis adaptée afin de correspondre au mieux à la réalité industrielle. Il s'agit dans ce cas précis de changer le mélange d'huiles par une huile d'olive à laquelle des coproduits glycérique et insaponifiable ont été ajoutés.

L'étape de séparation du squalène de la partie insaponifiable a été estimée par l'ajout d'une étape de distillation dont les consommations énergétiques ont été extrapolées à partir de la distillation de l'éthanol [29], comme le montre le *tableau III*; comparativement aux alcanes de coco, l'impact du squalane d'olive est de l'ordre de 40 à 50 % supérieur sur la moyenne des indicateurs.

Nous avons précédemment indiqué que l'huile d'olive utilisée permettait de valoriser les coproduits du raffinage. Certes, mais cette valorisation ne permet pas de compenser le différentiel de rendement à l'hectare entre l'oléiculture et la production de l'huile de coco, avec des impacts croisés lors des itinéraires techniques agricoles.

En termes d'émission de CO₂, le squalane d'olive offre un résultat comparable à celui des alcanes d'huile de coco et est bien inférieur à celui du squalane issu de la biologie de synthèse.

Squalane issu de la biologie de synthèse

Ce squalane « biotech » (nom de marque Neossance™) résulte d'un procédé de biologie de synthèse et utilise du glucose comme matière première de base. Ici, le sirop de glucose provient de la canne à sucre. La modélisation repose principalement sur trois étapes : la fabrication par voie fermentaire

du β-farnésène (C15 ramifié) suivie de la dimérisation du farnésène en squalène, lequel est enfin hydrogéné en squalane (nom de marque Neossance™).

Les résultats en valeur absolue de l'ACV pour un kilo de squalane biotechnologique sont donnés dans le *tableau IV*. L'obtention du squalène (*figure 3*) regroupe une part très significative des résultats d'impacts de l'ACV (de l'ordre de 75 % de la moyenne des indicateurs). Le procédé par voie fermentaire, impliquant une consommation de glucose de canne à sucre et un solvant (l'heptanol), explique en grande partie ce constat.

Alcane biosourcé en C14

L'alcane biosourcé C14 (tétradécane) a été choisi pour mieux le comparer à l'hémisqualane (C15). Cet alcane C14 est considéré dans cette étude ACV comme un alcane biosourcé issu d'un procédé identique à celui qui permet d'obtenir les alcanes de coco (*figure 1*), c'est-à-dire à partir d'une huile végétale raffinée, en l'occurrence de l'huile de palmiste certifiée RSPO (huile riche en C14). L'ACV intègre, outre la phase amont agricole, les étapes de fabrication comme l'alcoololyse de l'huile, l'hydrogénolyse des esters alcools gras, la distillation, la déshydratation des alcools et l'hydrogénation finale (séquence de production d'un alcane en C14, selon la réaction de la *figure 1*).

À l'exception de l'indicateur relatif à « l'épuisement des ressources fossiles », la fourniture en huile de palme représente entre 70 et 95 % des autres indicateurs analysés dans l'ACV.

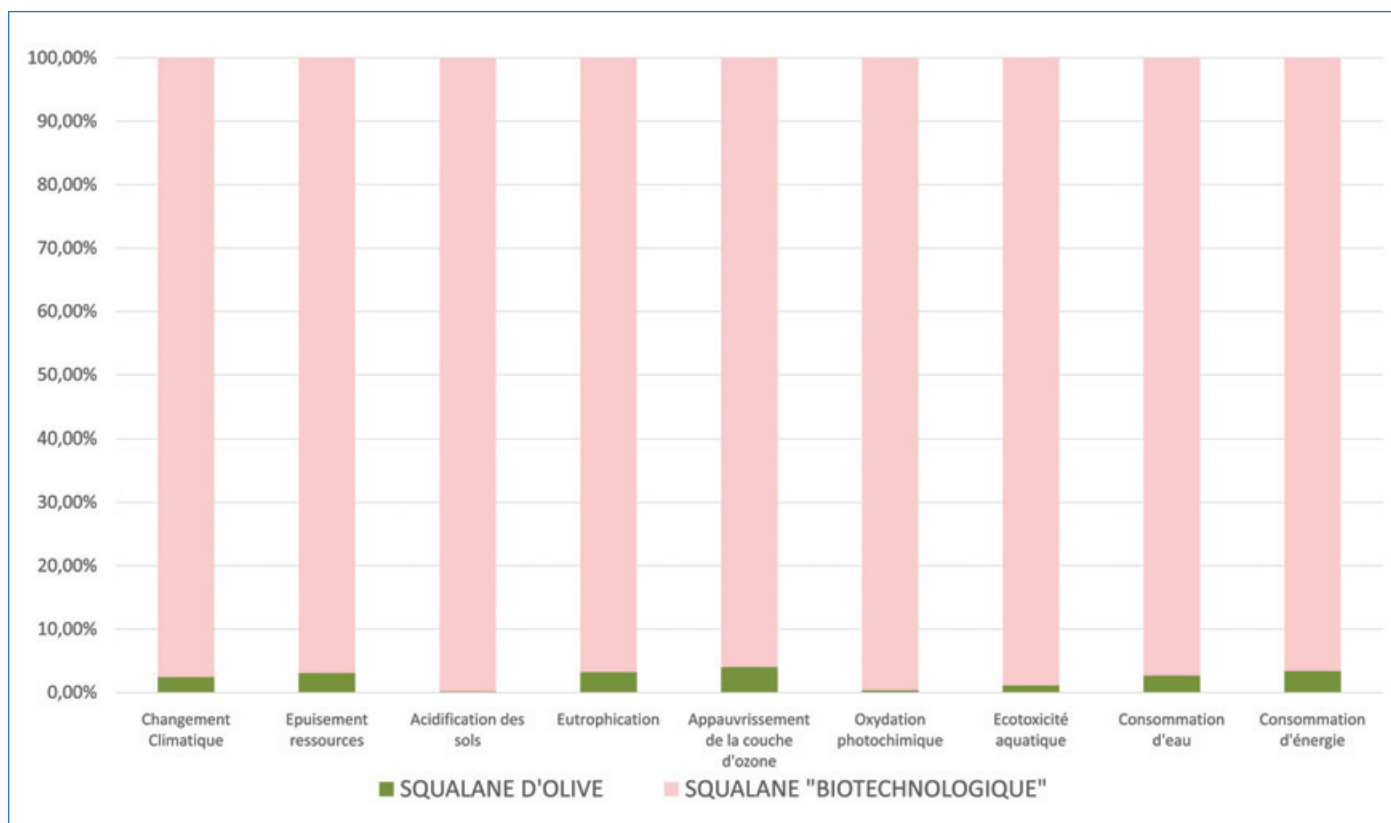


Figure 8 - Comparaison des bilans ACV des squalanes d'olive et biotechnologique.

Alcane biosourcé	Origine	Procédé	Valorisation des coproduits
Squalane d'olive	Olive	Chimie conventionnelle	Oui
Alcane de coco	Coco	Chimie conventionnelle	Oui
Farnesane (hémisqualane)	Canne à sucre	Chimie conventionnelle + synthèse	Non
Squalane « biotech »	Canne à sucre	Chimie conventionnelle + synthèse	Non
Alcane C14	Palmiste	Chimie conventionnelle	Oui

Tableau V - Éléments d'analyse complémentaire des alcanes biosourcés.

Bilan comparatif

La *figure 8* illustre sans détour l'écart en termes d'impacts environnementaux entre les squalanes d'olive et biotechnologique.

Il convient également de ne pas occulter les points forts des deux autres ingrédients analysés ici. En effet, rappelons que l'alcane biosourcé C14 et les alcanes de coco se démarquent sur la question des gaz à effet de serre avec, respectivement, des émissions comprises entre 2 et 3 kg d'éq. CO₂ par kg.

Le *tableau V* résume quelques aspects qualitatifs inhérents au cycle de vie des alcanes biosourcés étudiés. Bien que l'interprétation de ces informations comporte une certaine part de subjectivité, nous pouvons noter que le niveau potentiel de « durabilité » varie selon les options retenues : olive > huile de palme, chimie conventionnelle > chimie de synthèse ou encore valorisation des coproduits > absence de valorisation. La quantité et la qualité des données primaires collectées par les acteurs de la cosmétique et des experts des ACV vont permettre de gagner en robustesse en vue de réaliser des analyses de plus en plus fines. N'oublions pas enfin que les consommateurs et les institutions françaises et européennes contribuent par leur implication sur les thématiques

environnementales et RSE à inciter ces acteurs à s'engager vers des démarches d'éco-conception de plus en plus ambitieuses.

Des enjeux majeurs pour l'industrie cosmétique

Nous avons pu voir que les alcanes biosourcés ne sont pas des composés naturels au sens littéral du terme mais des substances d'origine naturelle. Ils sont aussi fort différents entre eux, tant au niveau de leur structure chimique, de leurs propriétés, de leur mode d'obtention et de leur impact environnemental. À ce titre et par comparaison à la chimie conventionnelle, la biologie de synthèse des alcanes impacte significativement l'environnement, notamment par le mode intensif de culture du végétal d'origine et par les très faibles rendements en alcanes. La biologie de synthèse des alcanes est encore loin d'atteindre les performances remarquables des glycols biosynthétiques tels que le 1,3 propanediol (DuPont, Metabolic Explorer) et le 1,3 butanediol (Genomatica). Enfin pour l'industrie cosmétique, sélectionner rigoureusement ses matières premières est devenu un enjeu majeur, en essayant désormais de trouver le meilleur compromis entre le prix, la performance et l'impact environnemental.

- [1] <https://specialfluids.totalenergies.com/fr/produits-et-services/sciences-de-la-vie/gemseal-notre-gamme-dediee-la-cosmetique>
- [2] W. Johnson Jr *et al.*, Safety assessment of isoparaffins as used in cosmetics, *Int. J. Toxicol.*, **2013**, 31 (suppl. 3), p. 2695-2955.
- [3] www.artchem.eu/wp-content/uploads/2013/11/Vegelight-scheda-tecnica.pdf
- [4] https://carecreations.basf.us/files/pdf/Cetiol-Ultimate_PRES_September2017.pdf
- [5] US Patent n° US 2010/0183536 (Cognis, BASF).
- [6] S. Duprat-de-Paule, Augmented bio-based lipids for cosmetics, *OCL*, **2018**, 25(5), p. 2-12.
- [7] Neste Oil – Hydrotreated Vegetable Oil (HVO). Premium Renewable Biofuel for Diesel Engines, mars **2014**.
- [8] www.statista.com/statistics/983241/biodiesel-producer-production-capacity
- [9] K.R. Smith, D.M. Thiboutot, Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe?, *J. Lipid Res.*, **2008**, 49, p. 271-281.
- [10] J.C. Le Joliff, Histoire du squalane, végétal ou pas !, 22 juillet **2020** ; www.cosmetotheque.com
- [11] S. Sabetay, Perhydrosqualene, *Revue Fr. Corps Gras*, **1956**, 3, p. 26-30.
- [12] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- [13] S. Filoso, J.B. Carmo, S.F. Mardegan, S.R. Machado Lins, T.F. Gomes, L.A. Martinelli, Reassessing the environmental impacts of sugarcane ethanol production in Brazil to help meet sustainability goals, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2015**, 52, p. 1847-56.
- [14] "You don't want to breathe poison anymore", The failing response to pesticide drift in Brazil's rural communities, HRW, 20 juil. **2018**.
- [15] <https://cosmetotheque.com/2021/08/06/les-huiles-volatiles-2-volonte-ou-opportunit>
- [16] L. Mathis, Plant-based cosmetics ingredients to replace hydrocarbons & silicones, <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/4be02113-5cfa-406a-b363-a0a2acf1beac/files/6d49eaeef-2156-4a2f-9329-51e238aa1b92>
- [17] P. Marlière, P. Allard, Bioproduction fermentaire de l'isobutène, *L'Act. Chim.*, **2017**, 415, p. 44-49.
- [18] Brevet WO 2010/001078 (Global Bioenergies).
- [19] Brevets WO 2009/042070 et WO 2011/146837 (Amyris).
- [20] V.Y. Yu, M.C.Y. Chang, High-yield chemical synthesis by reprogramming central metabolism, *Nature Biotechnol.*, **2016**, 34(11), p. 1128-29.
- [21] EP 2 574 187 (Amyris).
- [22] A. Piccirilli, T. Bernoud, J. Magne., A new opportunity for squalene alternatives, *Personal Care Mag. Europe*, **2017**, p. 161-166.
- [23] General guide for life cycle assessment - Provisions and action steps, *International Reference Life Cycle Data System (ILCD) Handbook*, **2011**.
- [24] ISO 14040: « Management environnemental - Analyse du cycle de vie - Principes et cadre », **2006**.
- [25] PEF: « Product Environmental Footprint » ; https://ec.europa.eu/environment/eusds/smgp/dev_methods.htm
- [26] « Eco-Profil de deux matières premières cosmétiques issues de la chimie verte », *Enviro-Stratégies*, **2015-2016**.
- [27] « Analyse de cycle de vie comparative de productions d'alcane biosourcés », **2021** (confidentiel).
- [28] N. Jungbluth *et al.*, Life cycle inventories of bioenergy, *Ecoinvent report No. 17*, Swiss Centre for Life Cycle Inventories, Dübendorf, **2007**, p. 387.
- [29] C.A. Rocha, A.M. Pedregosa, F. Laborda, Biosurfactant-mediated biodegradation of straight and methyl-branched alkanes by *Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 55925, *AMB Express*, **2011**, 1, art. 9, www.amb-express.com/content/1/1/9

Antoine PICCIRILLI*, consultant Chimie du végétal, VG Chem Consulting, et Didier LANQUETIN, consultant Éco-conception, Enviro-Stratégies.

* anpiccirilli@yahoo.fr

Colloque organisé à Reims par la Division Transversale
de Chimie Durable de la SCF

LES PROCÉDÉS

au service de la

CHIMIE DURABLE

29 & 30 SEPT. 2022



Société Chimique de France
LE RÉSEAU DES CHIMIQUES



<https://jcd2022.sciencesconf.org>

Mettre de l'ordre dans les espèces

Résumé La chromatographie en phase liquide à polarité de phases inversée en mode gradient d'élution est largement utilisée pour la séparation d'espèces chimiques. Le développement d'une méthode de ce type inclut naturellement une étape d'optimisation pour accroître la résolution entre les espèces à séparer ou pour réduire le temps d'analyse. Deux paramètres opératoires (la teneur initiale en solvant organique et la pente du gradient d'élution) doivent alors être simultanément ajustés. Une approche didactique basée sur les modèles de rétention est présentée dans cet article permettant d'appréhender les conséquences de chaque paramètre opératoire. Cette approche est ensuite mobilisée dans un outil d'aide au développement de méthodes développé en Python.

Mots-clés Chimie analytique, HPLC, UPLC, gradient, enseignement, didactique, optimisation.

Abstract **Sorting chemical species**

Reverse-phase liquid chromatography in gradient elution mode is widely used for the separation of chemical species. Method development for such technique always includes an optimization step to increase resolution between chemical species, or to reduce analysis time. Two operating parameters (initial content of organic solvent and slope of elution gradient) have to be simultaneously adjusted. A didactic approach based on retention models is proposed in this article to gain more insight on the consequences of each operating parameter. Such approach is subsequently implemented in a method development tool written in Python.

Keywords Analytical chemistry, HPLC, UPLC, gradient, teaching, didactic, optimization.

La chromatographie en phase liquide dans le mode à polarité de phases inversée est largement utilisée pour la séparation d'espèces chimiques dans des échantillons très variés, pouvant être issus d'un procédé de synthèse ou d'origine biologique, environnementale... Si un chromatogramme est certes toujours obtenu, la séparation chromatographique observée nécessite bien souvent une optimisation, que ce soit pour accroître la résolution entre les espèces à séparer ou pour réduire le temps d'analyse. Les concepts fondamentaux de la chromatographie sont alors mobilisés dans cet objectif, et une description détaillée des conséquences de chaque paramètre opératoire a été publiée dans un article récent de *L'Actualité Chimique* [1] pour les analyses réalisées en mode isocratique (composition constante de la phase mobile). Or bien souvent, pour permettre la séparation d'espèces chimiques ayant des polarités très variées, il s'avèrera nécessaire de réaliser l'analyse en mode dit « gradient » (composition de la phase mobile variable dans le temps). Si le mode isocratique nécessitait l'optimisation d'un seul paramètre opératoire (la teneur en solvant organique dans une phase mobile hydro-organique), deux paramètres opératoires doivent être simultanément ajustés dans le mode gradient : la teneur initiale en solvant organique dans la phase mobile hydro-organique, ainsi que la variation de la teneur en solvant organique au cours du temps, pendant l'analyse elle-même. Appréhender les conséquences de chaque paramètre devient alors plus complexe et les outils d'aide au développement de méthode s'avèrent alors nécessaires.

On se propose ici de discuter des paramètres à considérer pour comprendre le déplacement des espèces et de fournir des éléments permettant de répondre à des interrogations légitimes des chimistes :

- Est-ce que l'ordre de sortie des espèces, observé sur le chromatogramme, peut changer en fonction des conditions opératoires du gradient ?
- Est-ce que je peux contrôler la position relative des espèces en changeant les conditions de gradient ?

- Est-ce que je peux trouver facilement les conditions optimales de gradient à programmer pour séparer toutes les espèces de mon mélange dans un temps d'analyse le plus court possible ?

- Est-ce que des composés peuvent changer d'ordre à l'intérieur même de la colonne pendant l'analyse en mode gradient ?

- Comment se peut-il, alors que je programme le même gradient que celui qui est donné dans une publication et que j'utilise exactement la même colonne, que je n'obtienne pas le même chromatogramme ?

Un petit retour sur l'instrumentation

Pour décrire complètement un système chromatographique que l'on utilise en mode gradient d'élution, il est nécessaire de préciser les caractéristiques de la colonne (longueur, diamètre interne, diamètre des particules, type de greffon, porosité, bien souvent le nom du fabricant), les caractéristiques de la phase mobile (la nature du solvant organique, méthanol ou acétonitrile, la composition de chacune des solutions dans les réservoirs A et B, éventuellement le pH, les additifs...), mais aussi les caractéristiques du système de pompage.

En effet, en mode gradient d'élution, deux solutions A et B vont être mélangées pour préparer, en amont de l'injecteur et de la colonne, une phase mobile de composition voulue qui va servir d'éluant aux espèces à analyser. La configuration la plus simple consiste à mettre de l'eau dans le réservoir A et un solvant organique (aussi appelé quelquefois modificateur organique, du méthanol ou de l'acétonitrile par exemple) dans le réservoir B. Il sera ainsi possible de préparer dynamiquement une phase mobile initiale contenant une teneur particulière en méthanol (par exemple 5 % de méthanol et 95 % d'eau) mais aussi de faire varier la teneur en méthanol pendant l'analyse elle-même.

Deux types de systèmes de pompes dits « haute pression » et « basse pression » sont commercialement disponibles

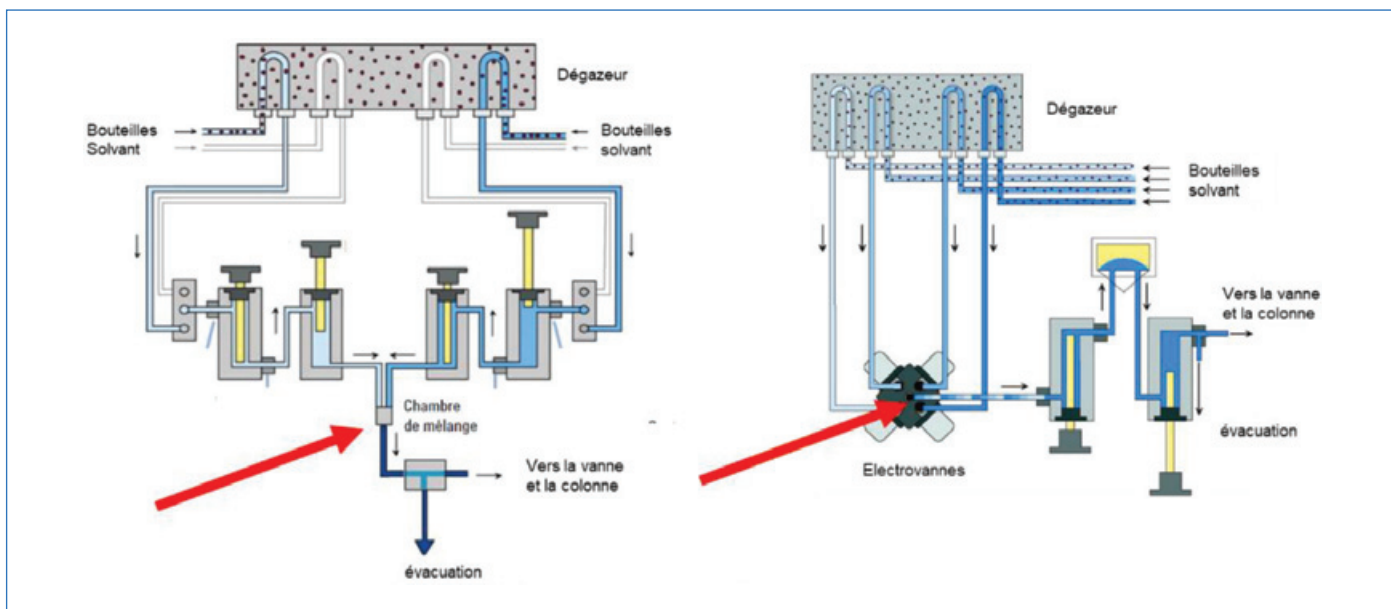


Figure 1 - Point de mélange dans des systèmes HPLC/UPLC gradient haute pression (à gauche) et basse pression (à droite) (adapté de la documentation technique Agilent [2]).

(figure 1). Ces deux systèmes se distinguent par la façon dont les mélanges sont réalisés avec un point de mélange des solutions A et B qui se situe respectivement en aval ou en amont des têtes de pompe.

Dans un système « haute pression », deux pompes indépendantes sont utilisées pour déplacer les solutions A et B avec un débit contrôlé pour chacune de ces pompes. Ainsi pour produire une phase mobile contenant 30 % de méthanol avec un débit total de $1,00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, avec un réservoir A contenant de l'eau et un réservoir B contenant du méthanol, la pompe A va fonctionner à un débit de $0,70 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, et la pompe B va fonctionner à un débit de $0,30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ [3]. Les deux solutions sont mélangées après les pompes, sous haute pression, avant d'être dirigées vers la vanne d'injection et la colonne.

Dans un système « basse pression », une seule pompe est utilisée pour déplacer les différentes solutions, et en amont de la pompe, un système d'électrovannes permet d'ajuster la composition de la phase mobile. Dans cette configuration, pour produire une phase mobile contenant 30 % de méthanol avec un débit total de $1,00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, la pompe fonctionne à un débit de $1,00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ et les électrovannes associées aux réservoirs A et B vont être ouvertes et refermées successivement et rapidement, de telle sorte que la voie A soit ouverte 70 % du temps et la voie B 30 % du temps.

Ces deux types de système peuvent indifféremment être utilisés pour réaliser des analyses chromatographiques en mode gradient. Toutefois, les systèmes de pompage proposés par les fabricants d'instrumentation présentent une caractéristique majeure, et variable de modèle à modèle, qui est liée à la position du point de mélange des solutions par rapport à la vanne d'injection. En effet, le volume de solution situé entre le point de mélange et la vanne d'injection (que l'on peut assimiler à l'entrée de la colonne) n'est pas identique d'un modèle à un autre. Or, lorsque la composition de la phase mobile doit changer, et c'est le cas en mode gradient, le changement de composition se réalise effectivement au niveau du point de mélange, mais cette nouvelle composition de phase mobile n'arrive en tête de colonne qu'une fois qu'un volume correspondant au volume entre le point de mélange et la tête de colonne (volume de délai) aura été déplacé par la pompe. Il existe ainsi un temps de délai qui correspond au temps

nécessaire pour que la composition modifiée arrive en tête de colonne, ce temps étant dépendant du débit et du volume de délai du système. Le volume de délai, volume entre le point de mélange et la tête de colonne, est donc une caractéristique très importante du système lorsque l'on réalise des analyses en mode gradient d'élution. En effet, suivant les systèmes, les espèces injectées en tête de colonne ne vont pas être entraînées par une phase mobile correspondant à la teneur initiale en solvant pendant le même temps. Et ceci peut induire des modifications des positions relatives des pics chromatographiques, voire des changements d'ordre d'élution des espèces, nous y reviendrons !

Il convient donc à l'expérimentateur de déterminer lui-même le volume de délai de son système chromatographique. Avec un détecteur UV-visible, une simple expérience en mode gradient utilisant une solution A constituée de méthanol et une solution B contenant du méthanol et 0,1% d'acétone (espèce qui absorbe dans le domaine UV) permet d'obtenir cette grandeur essentielle (voir annexe 1*). Il est à ce jour très étonnant de constater que le volume de délai n'est quasiment jamais documenté lors de la description d'une analyse en mode gradient. Et malheureusement, c'est l'absence de connaissance de ce volume qui conduit bien souvent à des problèmes lorsque l'on essaye de reproduire une expérience publiée dans la littérature scientifique.

Finalement, pour décrire une expérience en mode gradient (figure 2), outre les caractéristiques géométriques de la

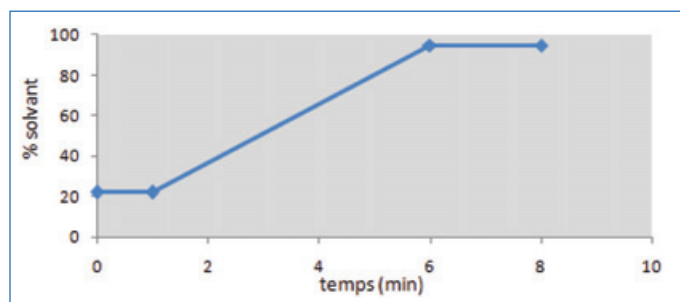


Figure 2 - Description et programmation d'un gradient : composition initiale $C_i = 20 \%$ méthanol ; temps de palier $t_{\text{palier}} = 1 \text{ min}$; composition finale $C_f = 95 \%$; temps de gradient $t_G = 5 \text{ min}$ (pente de gradient $B_G = 15 \%\cdot\text{min}^{-1}$), temps final de palier 2 min.

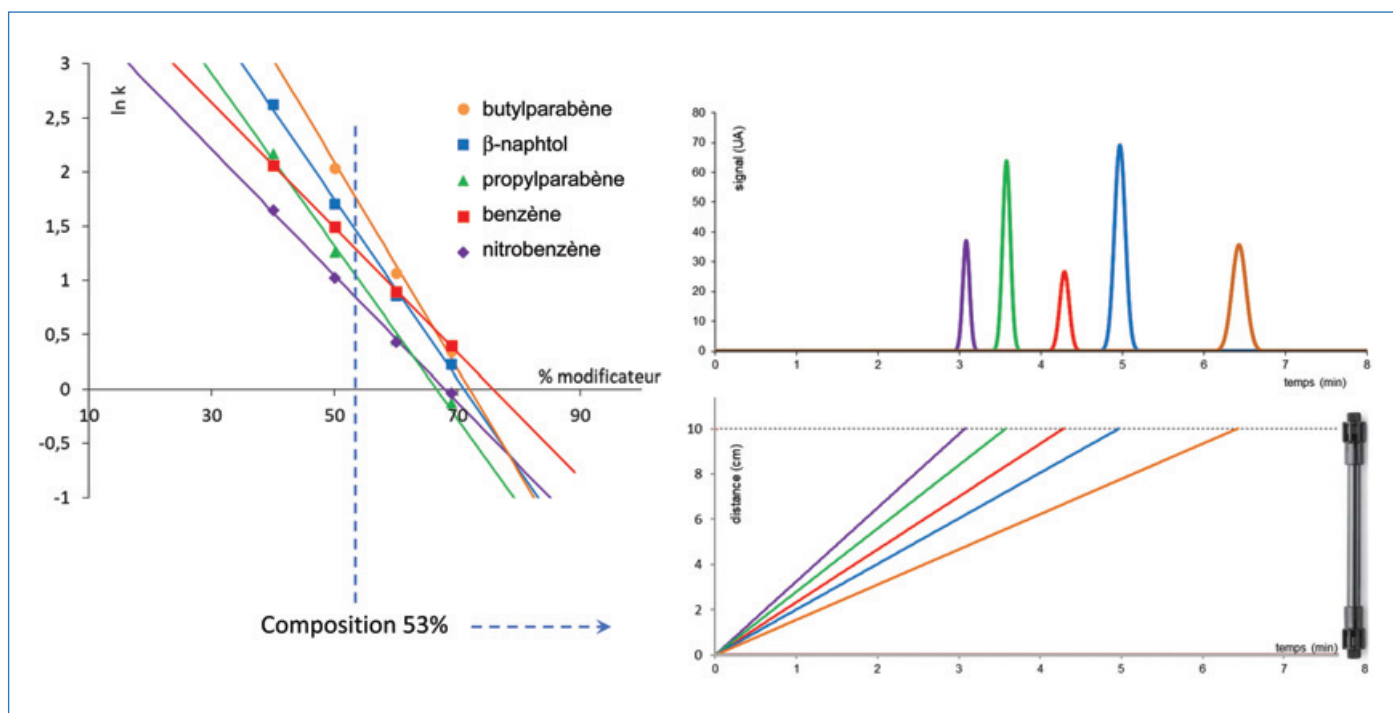


Figure 3 - Graphe de gauche : modèles de rétention obtenus sur une colonne HPLC-C₁₈ (modificateur = méthanol) pour cinq composés. À droite : progression des différentes espèces dans la colonne chromatographique pour une analyse en mode isocratique réalisée avec une teneur en méthanol de 53 % (longueur colonne 10 cm ; diamètre interne 4,6 mm ; diamètre particule 5 μm ; porosité 0,7 ; débit 1,3 mL.min⁻¹) et chromatogramme résultant.

colonne (longueur L , diamètre interne d_i et porosité ϵ), le volume de délai du système V_D et le débit D de la phase mobile (qui permettront de retrouver le temps de délai t_D et le temps mort t_m de la colonne), il sera nécessaire d'expliciter la composition initiale C_i en modificateur organique de la phase mobile, le temps pendant lequel cette composition est maintenue (temps de palier t_{palier} , qui peut être égal à 0), ainsi que la composition finale C_f de la phase mobile et le temps de gradient t_G nécessaire pour réaliser cette modification. Suivant les usages, on peut aussi choisir d'expliciter la pente du gradient B_G qui est reliée aux autres grandeurs suivant la relation $B_G = (C_f - C_i)/t_G$.

Tout est dans les modèles de rétention

Pour connaître les modèles de rétention d'une espèce chimique en mode isocratique pour une phase stationnaire donnée et un solvant organique particulier (par exemple du méthanol), on réalise plusieurs expériences en mode isocratique à différentes teneurs en solvant organique, et on relève le temps de rétention $t_{r,i}$ de chaque espèce i . Pour chaque teneur en solvant organique, le facteur de rétention expérimental k_i de l'espèce i est calculé à partir de la relation :

$$t_{r,i} = t_m(1 + k_i) \quad (1)$$

La représentation de $\ln(k_i)$ en fonction de la teneur en modificateur organique permet ensuite de construire un modèle pour chaque espèce au travers de l'équation 2 (modèle dénommé « linear solvent-strength » ou modèle exponentiel, voir figure 3) :

$$\ln(k_i) = \ln(k_{w,i}) - S_i \cdot \varphi_{\text{modif}} \quad (2)$$

Une fois les modèles de rétention connus, ceux-ci peuvent être utilisés pour rechercher la teneur en modificateur qui permet l'obtention d'une résolution satisfaisante avec un temps d'analyse le plus court possible (voir [1] et annexe 2*).

Si on s'intéresse à la progression de chaque espèce chimique dans la colonne (figure 3, en bas à droite), chaque espèce i progresse dans la colonne de façon régulière, à une vitesse proportionnelle à la vitesse de la phase mobile et inversement proportionnelle à $1 + k_i$:

$$u_i = \frac{u_{\text{phase mobile}}}{1 + k_i} \quad (3)$$

Dans l'exemple présenté ici sur la figure 3, pour une teneur de 53 % de méthanol, le propylparabène (\blacktriangle) a un facteur de rétention plus faible que celui du benzène (\blacksquare), sa vitesse de progression est plus grande, et son temps de rétention est plus faible que celui du benzène. Par contre, si on travaillait avec une teneur en méthanol inférieure à 40 %, le propylparabène (\blacktriangle) aurait un facteur de rétention plus grand que celui du benzène (\blacksquare), et son temps de rétention serait plus grand que celui du benzène (voir annexe 2*).

Gradient et modèles de rétention

Ce mélange de cinq espèces chimiques peut aussi être séparé en mode gradient ; la figure 4 représente les chromatogrammes obtenus dans deux conditions de gradient se différenciant par la composition initiale de la teneur en méthanol (30 et 50 % de méthanol), tout en conservant une pente de gradient identique. Force est de constater que l'ordre d'élution des espèces n'est pas le même dans ces deux cas, et nous allons essayer d'interpréter les chromatogrammes observés en s'appuyant sur les modèles de rétention présentés sur la figure 3.

• Premier cas, figure 4, partie gauche : si nous débutons l'analyse avec une teneur de 30 % de méthanol, et que nous faisons augmenter la teneur en méthanol de 2,33 % par minute, nous observons le chromatogramme avec l'ordre d'élution des espèces : nitrobenzène, benzène, propylparabène, β -naphtol et butylparabène. Pouvait-on prévoir cet

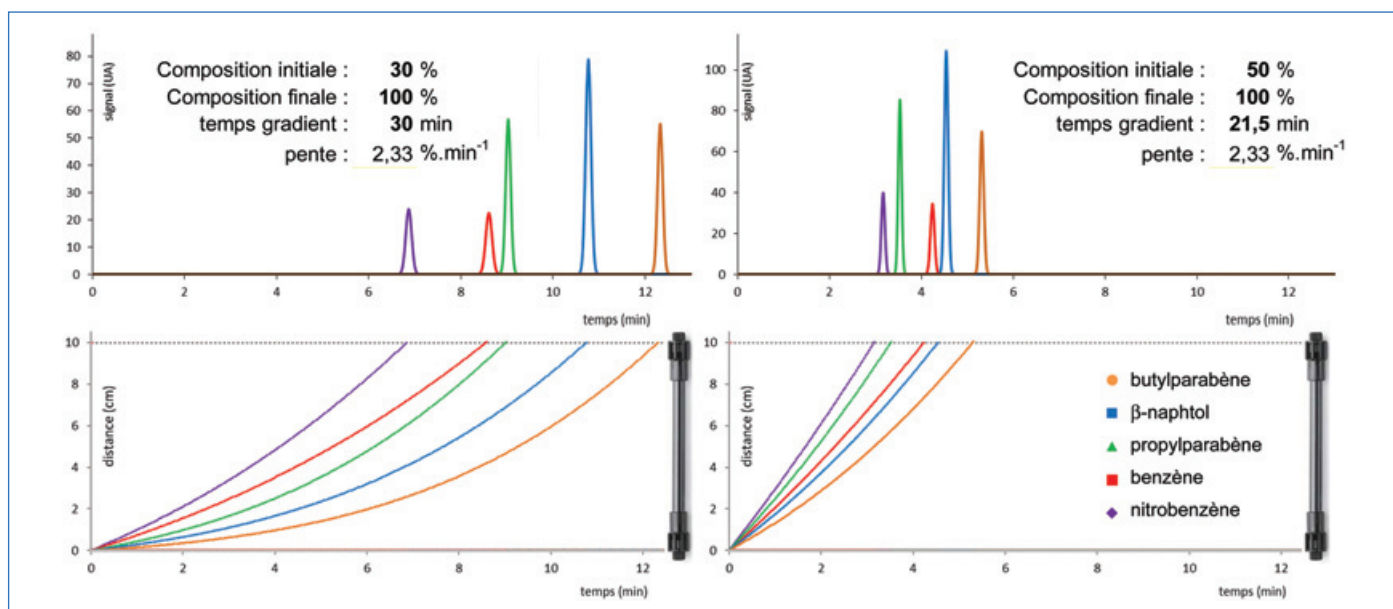


Figure 4 - Chromatogrammes obtenus en mode gradient : teneur initiale de 30 % en méthanol à gauche, de 50 % à droite ; pente de gradient $2,33 \text{ \%} \cdot \text{min}^{-1}$ (longueur colonne 10 cm ; diamètre interne 4,6 mm ; diamètre particule $5 \mu\text{m}$; porosité 0,7 ; débit $1,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; solvant A : H_2O ; solvant B : MeOH ; volume de délai $500 \mu\text{L}$). En bas : progression des solutés dans la colonne chromatographique en fonction du temps.

ordre de sortie ? Juste après avoir été injecté en tête de colonne, le mélange échantillon se trouve dans une phase mobile contenant 30 % MeOH et les différentes espèces i progressent chacune à une vitesse u_i qui dépend de leurs facteurs de rétention respectifs à cette teneur de 30 % : sur le modèle de rétention représenté sur la figure 3, on peut observer que le nitrobenzène présente le plus petit facteur de rétention des cinq espèces considérées, et qu'il va donc progresser rapidement dans la colonne (relation 3, figure 4 graphe du bas, couleur violet). Ainsi au bout de 6,87 min, le nitrobenzène aura parcouru les 10 cm de colonne et aura été détecté par le spectrophotomètre. De façon symétrique, le butylparabène (représenté en orange) possède le facteur de rétention le plus grand, et on peut observer sur le graphe du bas que cette espèce n'aura que très peu progressé dans la colonne, même au bout de 2 min. Mais comme la teneur en solvant organique augmente pendant l'analyse, chaque espèce chimique se retrouve alors dans une phase mobile de plus en plus éluante... ; son facteur de rétention diminue et sa vitesse de progression dans la colonne augmente au cours du temps. Alors que la vitesse d'avancement d'un soluté en mode isocratique était constante tout au long de l'analyse (pente des droites, figure 3), la vitesse de progression des espèces (pente des courbes, figure 4) augmente pendant l'analyse en mode gradient !

• Deuxième cas : en débutant le gradient à 50 % de méthanol et en conservant la même pente de gradient (figure 4, partie droite), on constate une inversion de l'ordre de sortie du benzène et du propylparabène par rapport à celui observé précédemment en débutant le gradient à 30 % de méthanol. Cette observation peut être interprétée à l'aide des modèles de rétention : à 30 % de méthanol, le facteur de rétention du benzène est plus petit que celui du propylparabène et le benzène sort avant le propylparabène ; tandis qu'à 50 % de méthanol, c'est le facteur de rétention du propylparabène qui est plus petit que celui du benzène et le propylparabène sort avant le benzène.

D'accord, cela peut paraître être assez logique mais une autre expérience, représentée sur la figure 5, pourrait nous inviter à

revisiter cette interprétation. En débutant à 30 % de méthanol, mais cette fois-ci en utilisant un temps de gradient plus petit (10 min au lieu de 30 min), c'est le propylbenzène (représenté en vert sur les graphes) qui est élué avant le benzène (représenté en rouge). Or nous avons vu qu'à 30 % de méthanol, le facteur de rétention du benzène est bien plus petit que celui du propylparabène et que le benzène progresse plus vite dans la colonne (la courbe rouge est alors au-dessus de la courbe verte dans le graphique en bas à droite de la figure 5).

Mais attention, la composition de la phase mobile va dans ce dernier cas être plus rapidement modifiée dans la colonne après l'injection de l'échantillon car le temps du gradient est cette fois plus court ! Les différentes espèces vont ainsi subir un changement de leur facteur de rétention d'autant plus important que la pente du modèle de rétention est grande. On va donc voir le propylparabène accélérer dans la colonne de façon plus importante que le benzène, et 4 minutes après l'injection, le propylparabène (en vert) va même dépasser le benzène dans la colonne pour se retrouver finalement élué plus tôt que le benzène (en rouge) ! La position relative des espèces les unes par rapport aux autres en sortie de colonne dépend donc de la composition initiale mais aussi de la pente du gradient. Il ne reste qu'à mettre tout ceci en équation pour prévoir les temps de rétention des espèces et ainsi pouvoir optimiser d'une façon raisonnée une séparation chromatographique.

Mais avant de passer à cette étape, il y a encore une différence notable entre les chromatogrammes obtenus en mode isocratique et en mode gradient. Vous avez vu la largeur des pics et la variation de cette largeur tout au long d'un chromatogramme ? Jetez un coup d'œil aux figures 3 et 4 si vous êtes passé un peu vite... En mode isocratique, la largeur des pics augmente avec le temps de rétention, alors que ce n'est pas le cas en mode gradient.

L'écart-type d'un pic chromatographique peut être décrit par la relation (4) :

$$\sigma_{(t)obs} = \frac{t_m(1+k_e)}{\sqrt{N_{col}}} \quad (4)$$

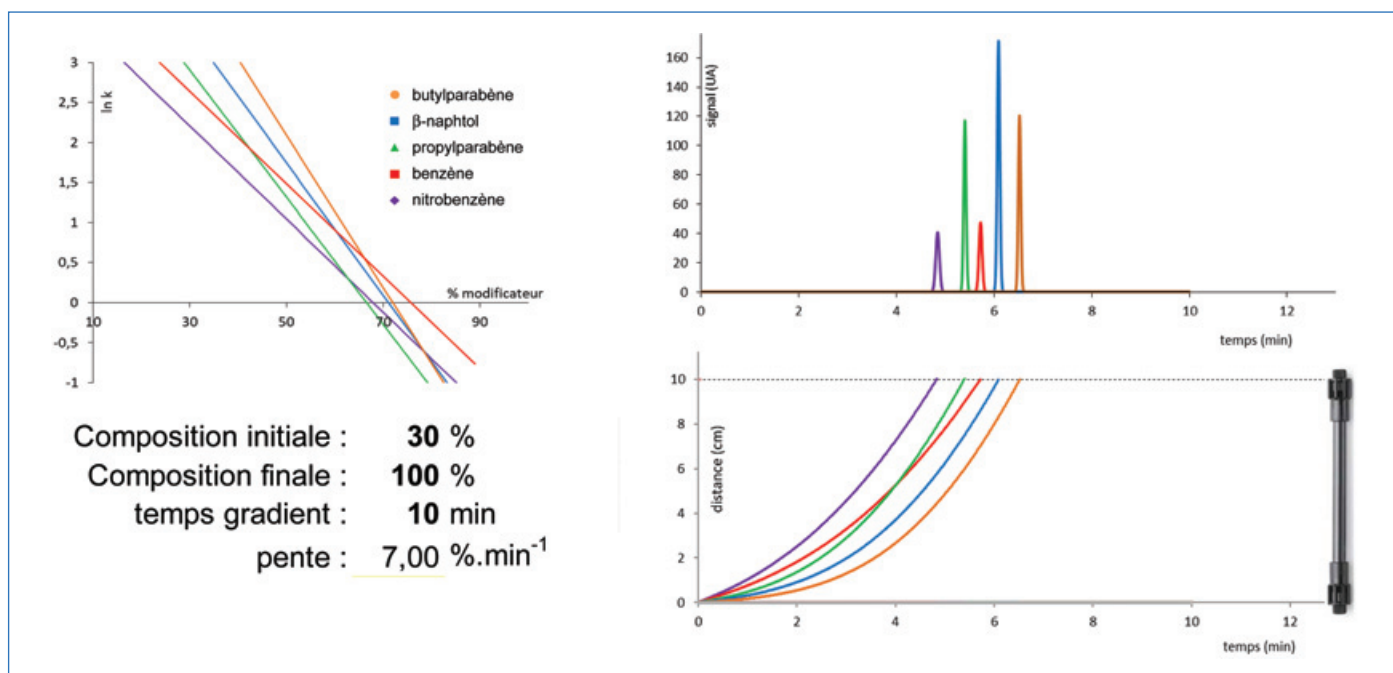


Figure 5 - Modèles de rétention de cinq solutés sur colonne silice greffée C18. Chromatogrammes obtenus en mode gradient ; teneur initiale de 30 ; en méthanol ; temps de gradient 10 min (autres paramètres identiques à la figure 4).

où N_{col} est l'efficacité de la colonne et k_e le facteur de rétention de l'espèce au moment de son élution, c'est-à-dire le facteur de rétention à la teneur en solvant organique au moment où l'espèce sort de la colonne – que l'on peut calculer à partir du modèle de rétention représenté par la relation 2, connaissant la composition à l'élution $C_e = C_i + B_G \cdot (t_r - t_m - t_{délai} - t_{palier})$. Or, il s'avère que le facteur de rétention à l'élution k_e est sensiblement constant pour toutes les espèces éluées au cours d'un même gradient. De ce fait, chaque espèce apparaît dans un pic chromatographique avec une largeur quasi identique ! Et se rajoute donc un point de vigilance lorsque l'on consulte un rapport chromatographique : on ne peut pas, à partir d'un chromatogramme expérimental, calculer directement l'efficacité de la colonne. C'est-à-dire que même si votre logiciel fétiche calcule une valeur correspondant soi-disant à l'efficacité chromatographique, la valeur numérique obtenue ne représente pas l'efficacité chromatographique, car la formule utilisée par le logiciel est du type $N = (t_r/\sigma)^2$ qui n'est équivalente à la relation 4 que si l'on opère en mode isocratique (dans ce cas seulement $k_e = k = t_r/t_m - 1$ et la valeur calculée est bien l'efficacité colonne). Ne faites donc pas confiance à la valeur d'efficacité retranscrite sur le rapport d'analyse en mode gradient, ce n'est pas l'efficacité de la colonne !

Si je peux prévoir, je peux optimiser !

Grâce à une modélisation de la rétention des solutés par la relation 2, il est possible de résoudre analytiquement les équations permettant de calculer le temps de rétention [4] et d'obtenir une relation « simple » permettant de prédire les temps de rétention si on connaît le modèle de rétention et les caractéristiques du gradient et du système chromatographique :

$$t_R = \frac{1}{B_G \cdot S} \cdot \log \left(1 + 2,3 \cdot k_0 \cdot B_G \cdot S \cdot \left(t_m - \frac{t_D + t_{palier}}{k_0} \right) \right) + t_m + t_D + t_{palier} \quad (5)$$

avec B_G la pente du gradient, k_0 le facteur de rétention de l'espèce à la composition initiale et S la pente du modèle

de rétention de l'espèce. Si les modèles de rétention des espèces ne sont pas connus de l'expérimentateur (ce qui est quasiment toujours le cas), la réalisation de deux analyses en mode gradient avec des pentes différentes permet de connaître les temps de rétention des espèces pour deux conditions connues, et ainsi d'ajuster les paramètres du modèle pour retrouver les termes $\ln(k_{w,i})$ et S_i de l'équation associée de chaque espèce.

Une fois que les modèles de rétention sont connus, il devient alors possible de calculer le temps de rétention de chaque espèce chimique quelles que soient les conditions opératoires (éq. 5), de calculer l'écart-type de chaque pic chromatographique (éq. 4), et donc de calculer la résolution entre les pics chromatographiques consécutifs. À travers la relation 5, on peut ici appréhender l'effet du temps de délai (donc du volume de délai et du débit) sur les temps de rétention. Une variation de temps de délai ne conduit pas uniquement à un simple décalage temporel comme le laisse apparaître la partie droite de la relation, mais la position relative de deux pics chromatographiques va aussi être affectée (le t_D à l'intérieur de la fonction logarithmique) par un changement de temps de délai. On retrouve ici la nécessité de bien connaître son système pour pouvoir optimiser une séparation en mode gradient (voir illustration en annexe 3*). À l'issue de tous les calculs de résolution dans l'espace de recherche, il est pour habitude de représenter la résolution minimale observée sur le chromatogramme (la plus petite des résolutions observées entre deux pics consécutifs) pour différentes teneurs initiales en modificateur organique et différentes pentes de gradient afin de pouvoir déterminer les conditions qui conduisent à la plus grande résolution possible... ou celles qui conduisent à un temps d'analyse le plus petit possible tout en ayant une résolution minimale supérieure à une valeur seuil que l'on s'est fixée... ou tout autre critère que l'on jugerait pertinent.

À titre d'exemple, la figure 6 représente les modèles de rétention d'un mélange de dix composés (fénuron, o-crésol, métoxuron, monuron, éthylparabène, chlortoluron, monolinuron,

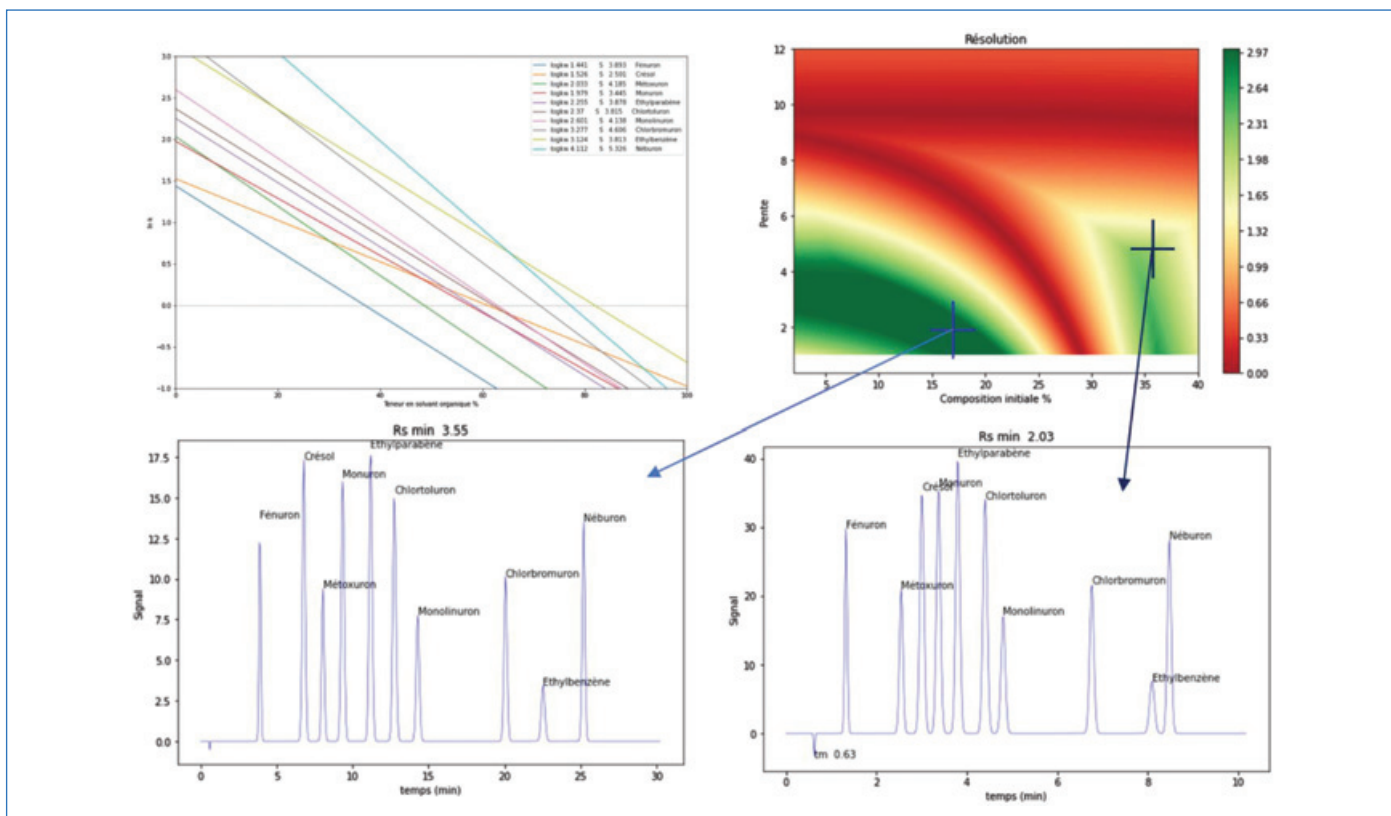


Figure 6 - Modèles de rétention et chromatogrammes pour dix composés (fénuron, o-crésol, métoxuron, monuron, éthylparabène, chlortoluron, monolinuron, chlorbromuron, éthylbenzène, néburon) obtenus sur une colonne HPLC-C₁₈ Accucore ; longueur 5 cm ; diamètre interne 4,6 mm ; diamètre particule 4 µm ; porosité 0,53 ; débit 0,7 mL.min⁻¹ ; solvant A : H₂O ; solvant B : MeOH ; volume délai 670 µL.

chlorbromuron, éthylbenzène, néburon) obtenus sur une colonne HPLC-C₁₈ Accucore.

Le diagramme d'optimisation (en haut à droite) représente la résolution chromatographique minimale codée en couleur (la couleur verte apparaît pour une résolution minimale supérieure à 1,5, la couleur rouge correspond à une très faible résolution c'est-à-dire à une coélution de deux espèces chimiques) pour des teneurs initiales en méthanol variant de 2 à 40 %, et des pentes de gradient variant de 1 à 12 %·min⁻¹. Le chromatogramme de gauche est obtenu dans les conditions de plus grande résolution ($R_s, \min = 3,55$), tandis que le chromatogramme de droite est obtenu pour une résolution minimale égale à 2 et le temps d'analyse le plus petit parmi toutes les conditions testées. Il est intéressant de noter que l'ordre de sortie des espèces n'est pas le même dans les deux cas, mais peu importe pour l'analyste qui se doit seulement d'avoir des espèces parfaitement séparées pour une analyse quantitative la plus exacte possible.

Sans connaître cette procédure de développement de méthode, un chimiste inexpérimenté aurait pu, par hasard, réaliser une analyse débutant à 10 % de méthanol avec une pente de 3 %·min⁻¹ et obtenir une séparation satisfaisante (la résolution serait égale à 3,3, le temps d'analyse serait de 20 min). Après avoir légèrement modifié les conditions, il aurait pu gagner un peu de temps, mais il n'aurait probablement pas osé changer fortement les conditions de composition initiale et n'aurait probablement jamais atteint un temps d'analyse inférieur à 10 minutes. Est-ce si important de passer de 20 à 10 minutes ? Aujourd'hui, avec des spectromètres très coûteux utilisés comme détecteur, le temps machine doit être économisé pour pouvoir réaliser le plus d'analyses possibles par unité de temps. Alors oui, gagner du temps tout en obtenant une bonne séparation est toujours utile, et ceci

même avec un spectromètre de masse qui ne peut pas forcément lever les interférences isobariques ou gérer les effets de suppression d'ionisation si deux espèces chimiques sont simultanément présentes dans la source. Alors optimisons ! Pour ceci, un programme en langage Python peut largement faciliter la tâche, et une version libre de droit peut être utilisée en ligne [5].

Et puis, il restera peut-être à transférer notre méthode optimisée vers un autre laboratoire qui n'aura peut-être pas la même colonne, ou le même volume de délai dans son système chromatographique. Là encore, avec deux ou trois règles simples, tout se passera bien. Prochaine histoire...

* Le fichier des annexes est téléchargeable librement sur www.lactualitechimique.org (page liée à cet article).

[1] J. Randon, V. Dugas, C. Demesmay, Le bon sens de la chromatographie en phase liquide, *L'Act. Chim.*, **2022**, 469, p. 36-40.

[2] Documentation HPLC Agilent, www.agilent.com/en/product/liquid-chromatography/hplc-systems (consultée le 01/03/2022).

[3] Certaines pompes modernes utilisent des débits légèrement différents pour tenir compte de l'effet de compression de volume lié au mélange de deux solvants différents, effet particulièrement marqué dans le cas des mélanges eau-méthanol.

[4] L.R. Snyder, J.W. Dolan, High performance gradient elution. The practical application of the linear-solvent-strength model, Wiley, **2006**.

[5] <https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/enseignement-formation/article-ac-mettre-de-lordre-dans-les-especes>

Jérôme RANDON*, professeur, Vincent DUGAS, maître de conférences, et Claire DEMESMAY, professeure, Université Claude Bernard Lyon 1, Institut des Sciences Analytiques, CNRS, UMR 5280, Villeurbanne.

* randon@univ-lyon1.fr

Le calorique : un modèle historique utile à l'enseignement scientifique

(première partie)

Résumé La théorie calorique a été reconnue par les historiens des sciences comme une théorie importante du XIX^e siècle. Mais cette théorie peut-elle être utile aux enseignants ? Cet article montre comment le calorique peut être un outil utile pour l'apprentissage des sciences au collège, au lycée et au-delà.

Mots-clés Lavoisier, Laplace, calorique, histoire des sciences, épistémologie, enseignement scientifique.

Abstract Caloric: a historical model useful for science education

The caloric theory has been recognized by historians of science as an important theory of the 19th century. But can this theory be useful to teachers? This article shows how caloric can be a useful tool for science learning from middle school through high school and beyond.

Keywords Lavoisier, Laplace, caloric, history of science, epistemology, science teaching.

L'approche des sciences dans l'enseignement scientifique

Du collège au lycée, les sciences se construisent sur des savoirs et des compétences qui proviennent soit de la démarche d'investigation (au collège), soit de l'expérience et de la modélisation (au lycée). Ces démarches contribuent à la construction du savoir scientifique de l'élève : « *Le savoir scientifique résulte d'une longue construction collective jalonnée d'échanges d'arguments, de controverses parfois vives. C'est lentement qu'une certitude raisonnable s'installe et se précise, au gré de la prise en compte de faits nouveaux, souvent en lien avec les progrès techniques. Ce long travail intellectuel met en jeu l'énoncé d'hypothèses dont on tire des conséquences selon un processus logique* » [1].

Dans cette tâche, l'enseignant est appelé à « *retracer le cheminement effectif de sa construction [celle du savoir] au cours de l'histoire des sciences [...]* » tout en rappelant « *le rôle prépondérant joué parfois par tel ou tel chercheur [...]* » et « *l'occasion de montrer que l'histoire du savoir scientifique est une aventure humaine. Des controverses, parfois dramatiques, agitent la communauté scientifique. Ainsi, peu à peu, le savoir progresse et se précise* » [1]. C'est donc aux professeurs, lorsque les programmes ne l'évoquent pas directement, de choisir les acteurs scientifiques qu'ils souhaitent mettre en lumière et les démarches mises en place par ceux-ci pour faire avancer la science.

Les travaux et les recherches de Lavoisier sur la combustion en général et le développement de la théorie du calorique en particulier sont suffisamment riches pour permettre à l'enseignant de les utiliser pour illustrer de nombreux points des programmes de physique et de chimie du lycée et du collège (voir encadré 1). En particulier, le calorique (qui découle de la théorie de la chaleur de Lavoisier et Laplace) est un concept scientifique suffisamment remarquable de l'histoire des sciences pour être une théorie digne d'intérêt pour les enseignants [2] et utile de différentes manières à l'utilisation de l'histoire des sciences dans leur enseignement. C'est ce que propose cet article dans sa première et sa deuxième partie.

Encadré 1

Un exemple d'usage de l'histoire des sciences au collège avec Lavoisier

Voici une proposition pour un exercice de fin de chapitre à faire à la maison. L'histoire des sciences intervient à la fois pour le côté anecdotique, l'évolution des idées en chimie, et enfin pour que l'élève puisse évaluer s'il a bien compris et assimilé les notions et définitions du cours. Mais on constatera qu'à l'aide des pistes développées dans cet article, il est possible de concevoir des exercices similaires sur la chaleur, la lumière, l'énergie, etc.

Le mystère de la disparition des diamants (Lavoisier, 1772)

En étudiant le chauffage des diamants dans l'air dans un vase fermé, alors que l'on pensait que le diamant, au contact de la chaleur et de l'air se *transmutait* en air (on dirait aujourd'hui en gaz), Lavoisier montra qu'en fait il s'agissait d'une réaction de combustion, le carbone du diamant réagissant avec le dioxygène de l'air.

Questions :

1. Quel est le nom de la transformation d'un corps pur du solide au gaz ?
2. Quel est le nom de la réaction chimique d'un composé s'associant avec l'oxygène ?
3. À l'aide du document n° 1, identifier l'équation qui correspond à la transformation chimique de la question 1 et celle qui correspond à la question 2.
4. À l'aide des questions 1 à 3, donner une définition de la combustion dans l'air.
5. Confirmer à l'aide des questions précédentes en rédigeant une réponse argumentée que les observations de Lavoisier sont justes quand il écrit à propos de la transformation des diamants : « *Ce phénomène ne doit point s'attribuer à une véritable volatilisation comme on le pensait ; mais plutôt à une espèce de combustion* ».

Document n° 1 : Réactiothèque

Équation n° 1 : $C(s) + O_2(g) \rightarrow CO_2(g)$

Équation n° 2 : $C(s) \rightarrow C(g)$

Équation n° 3 : $S(s) + O_2(g) \rightarrow SO_2(g)$

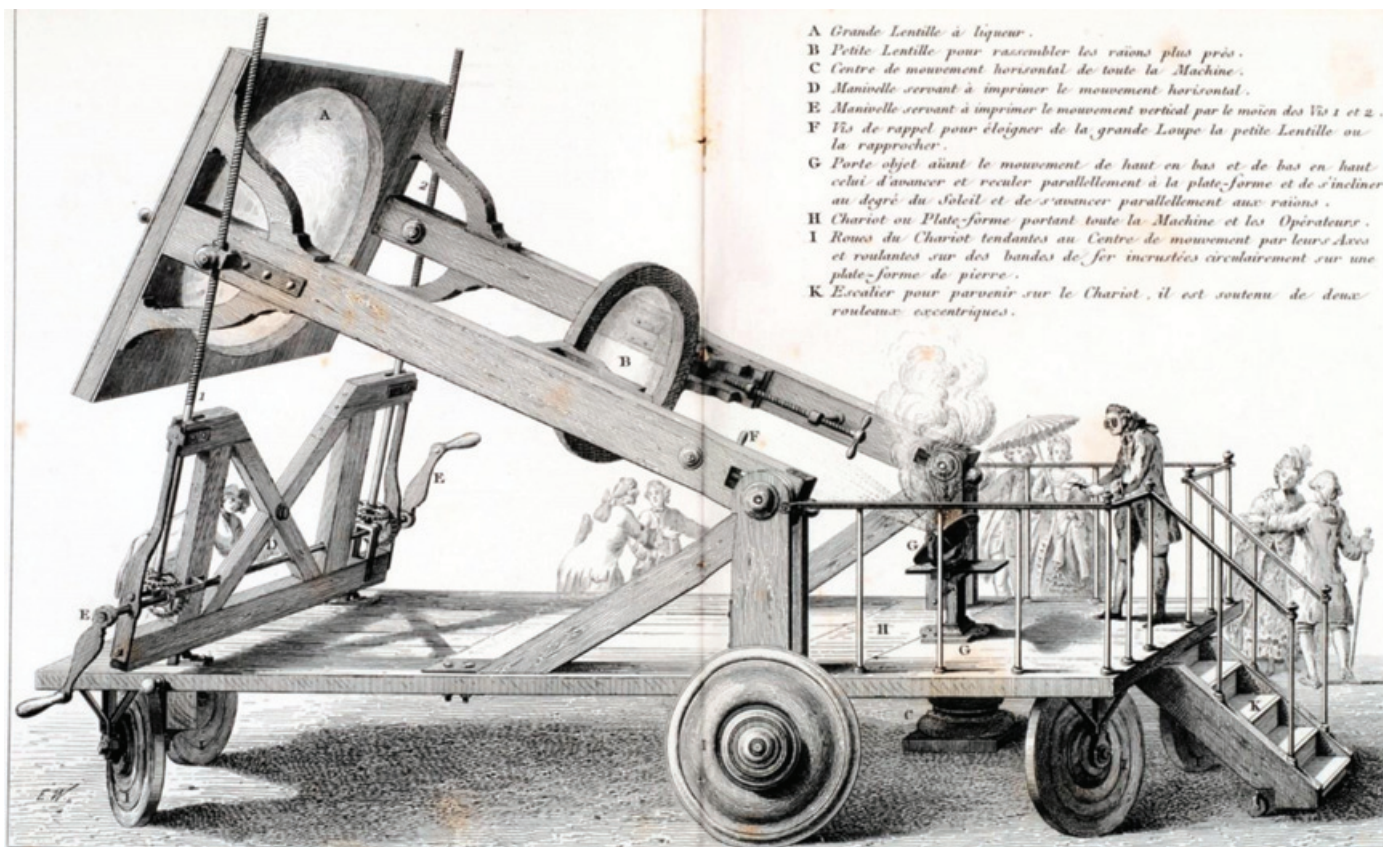


Figure 1 - Le char à cinq roues avec double lentille. Conçu pour être manipulé seul, il permet de faire chauffer tout corps jusqu'à de très hautes températures. Lavoisier consacre une partie de son *Traité élémentaire de chimie* aux systèmes de chauffage et à leur importance (Planche XIII). © Wikicommons.

Combustion, chaleur et lumière au collège : Lavoisier entre en scène

Le programme de chimie de collège possède bien des points communs avec le programme de recherche établi par Lavoisier pour élucider le mystère de la combustion : « Proposer un protocole expérimental pour étudier les propriétés d'un changement d'état, connaître la composition de l'air, distinguer transformation chimique et mélange, avoir étudié la conservation de la masse lors d'une transformation chimique, les combustions ».

Toutes ces compétences et activités peuvent être illustrées à l'aide des propres expériences et investigations qu'a pu faire Lavoisier et ce, dès le début de sa carrière à l'Académie des sciences à partir de 1769 [3]. C'est donc un vaste panorama historico-scientifique qui peut servir de toile de fond au programme de collège avec cette approche assez spectaculaire d'étudier la coûteuse et mystérieuse expérience de la disparition des diamants pour laquelle on ignore s'il s'agit, au sens moderne des termes à l'époque, d'une combustion ou d'une volatilisation (la théorie alchimique des éléments qui a encore cours à Paris propose par exemple de voir le diamant comme transmuté de l'état de terre à l'état d'air).

En 1772, c'est Jean Darcet (1724-1801), futur professeur de chimie au Collège de France à partir de 1774, qui le premier propose des résultats sur la tenue des diamants au feu, et donc sur leur combustion [4]. Le programme initial de Darcet s'intéresse il est vrai aux forts chauffages pour la fabrication de la porcelaine, mais dans l'étude systématique qui est faite de toutes les matières combustibles, les diamants se retrouvent à être eux aussi passés soit sous de fortes chaleurs tirées du feu, soit exposés à des faisceaux concentrés de lumière obtenus

par des lentilles. Darcet initie une vague d'expériences qui se font chez les académiciens les plus distingués, expériences auxquelles assiste Lavoisier avant d'y prendre part lui-même. Ainsi, après une démonstration chez Pierre-Joseph Macquer (1718-1784), Lavoisier assiste à une transformation chez Hilaire-Marin Rouelle (1718-1779). Pour les expériences de Macquer et Rouelle, les diamants sont chauffés à l'air libre avec des fourneaux de puissances différentes. Et le résultat est assez surprenant pour les intéresser car dans ces cas-là, les diamants disparaissent totalement [5].

L'Académie, très intéressée, dépêcha différentes missions. Lavoisier, Darcet et Macquer sont du coup à pied d'œuvre et l'expérience de la distillation des diamants qui se fait en vase clos chez Louis-Claude Cadet de Gassicourt (1731-1799) met cette fois Lavoisier à la paillasse. Il fait d'ailleurs plus que manipuler puisqu'il finance également les expériences en ayant acheté le diamant qui fut brûlé. Encore une fois, les diamants sont mis à feu nu. Darcet et Macquer, en élaborant leurs propres expériences, avaient travaillé avec des récipients en porcelaine et non en verre, mais pour l'expérience de Lavoisier, c'est bien à la cornue que l'on travaille. Les deux programmes d'étude de la combustion, au feu d'une part, à la lumière concentrée d'autre part, vont se développer parallèlement.

À l'Académie des sciences, les autorisations sont obtenues pour utiliser le jardin de l'Infante, situé entre le Louvre et les quais, avec l'assentiment du gouverneur du Louvre. On y monte un hangar où est disposé un grand char à cinq roues surmonté d'une double lentille qui va servir pour la combustion aux rayons du soleil (figure 1). Sur le char, la lentille financée par la famille Trudaine de Montigny est finalement montée en octobre 1774. Elle permet aux académiciens de

réaliser plus de deux cents expériences sur la combustion [6]. Dans un vase clos au travers duquel les rayons du soleil du mois d'octobre 1774 sont concentrés, tous les corps fusibles ou non, réfractaires ou non, sont mis à l'épreuve. Les diamants ainsi calcinés, en atmosphère fermée, ne disparaissent pas totalement. Leur structure est alors analysée au microscope pour comprendre ce qui se passe. Cette période de gestation dans les idées de Lavoisier est digne d'intérêt car elle semble bien préfigurer une grande partie de son travail de recherche ultérieur. Le 29 avril 1772, il rend compte devant l'Académie : « *Ce phénomène ne doit point s'attribuer à une véritable volatilisation comme on le pensait ; mais plutôt à une espèce de combustion* » [7].

De son côté, Lavoisier seul, alors installé à partir de 1771 dans sa maison de la rue Neuve-des-Bons-Enfants où il établit un laboratoire, va poursuivre ses propres expériences sur la combustion. Il publie plus d'une centaine de ses résultats dans son ouvrage rédigé durant l'année 1773, *Opuscules Physiques et Chimiques*, sorti l'année suivante. Dès cet ouvrage, il est possible de constater que Lavoisier s'intéresse autant à cerner la véritable nature de l'air fixe de Joseph Black (1728-1799) (est-ce l'air qui est responsable de la combustion ou produit par celle-ci ?) qu'à comprendre ce qui s'associe dans l'air à un corps combustible durant la combustion ou la calcination pour expliquer les variations de masse qu'il observe. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire pour l'enseignant de se plonger au cœur du travail de Lavoisier pour le comprendre ou le faire diffuser à ses élèves. La simple lecture des titres des mémoires donnés par Lavoisier à cette époque à l'Académie des sciences fait état de ses découvertes ou de ses hypothèses [8].

En classe de troisième : transfert, conservation et formes d'énergie ; chaleur et calorique

En classe de troisième, les élèves sont amenés à étudier la lumière, l'énergie, la transformation d'une forme d'énergie en une autre et la conservation de cette énergie. C'est bien ce que firent Lavoisier et Laplace en étudiant spécifiquement la chaleur au début des années 1780 dont les résultats furent publiés dans les *Mémoires* de l'Académie royale des sciences en 1784. Si la première partie du mémoire tente de décrire la nature véritable des phénomènes de chaleur résultant soit du transfert d'un fluide, soit de l'agitation cinétique de molécules, la quatrième partie montre au final les intentions de Lavoisier et de Laplace, c'est-à-dire pouvoir disposer d'une théorie, d'un appareil de mesure et d'expériences qui vont leur permettre d'élucider la véritable nature des réactions de combustion et l'interprétation de la production de lumière et de dégagement de chaleur au cours de celles-ci. Il est tout à fait possible de montrer que les analyses de Lavoisier et de Laplace sont en accord avec les notions du programme.

Sur la nature de la chaleur, comme cela a déjà été évoqué, Lavoisier et Laplace restent fidèles aux idées des savants⁽¹⁾ de leur époque. Sur ses propriétés, ils sont en mesure d'en cerner les capacités et les limites : la chaleur possède en effet la propriété de se transmettre d'un corps à un autre, mais son observation reste difficile surtout si le système chimique étudié risque d'être sensible à ses effets : « *La connaissance des lois que suit la chaleur, lorsqu'elle se répand dans les corps, est loin de cet état de perfection nécessaire pour soumettre à l'analyse les problèmes relatifs à la communication et aux effets de la chaleur, dans un système de corps inégalement échauffés, surtout quand leur mélange les décompose et forme de nouvelles*

combinaisons » [9]. Pour Lavoisier et les savants donc, déjà, la chaleur se transmet.

Il est clair aussi qu'un changement d'état n'est pas compris comme étant identique à une transformation chimique. Le choix des composés chimiques à étudier doit être « univoque », c'est-à-dire permettre de n'être soumis qu'à un seul effet remarquable qui ne produit qu'une seule transformation (changement d'état ou réaction chimique).

Dans les deux cas, la chaleur peut aussi être considérée comme les manifestations d'une énergie cinétique que l'on qualifie à l'époque de « force vive ». Ces « forces vives », dans l'idée des savants ou des philosophes, se conservent déjà également dans certaines transformations : « *Nous ferons observer que, dans tous les mouvements dans lesquels il n'y a point de changement brusque, il existe une loi générale que les géomètres ont désignée sous le nom de principe de la conservation des forces vives [...]. Dans l'hypothèse que nous examinons, la chaleur est la force vive qui résulte des mouvements insensibles des molécules d'un corps ; elle est la somme des produits de la masse de chaque molécule par le carré de sa vitesse* » [9].

L'idée de transfert et de conservation de la chaleur est donc présente. Cependant, Lavoisier veut plus que des observations qualitatives. Il lui faut réussir à modéliser et calculer. Au final au collège, en utilisant les travaux de Lavoisier et Laplace, l'enseignant aura non seulement à sa disposition plusieurs illustrations du concept de chaleur capables de l'aider à faire cerner l'idée de conservation, de transfert, d'échange, mais aussi des descriptions imparfaites en mesure de susciter le questionnement et l'idée que ces notions décrites au collège demanderont encore à être approfondies au lycée.

En classe de seconde : modélisation et mathématisation

En seconde, il est demandé de « *suivre l'évolution d'une température pour déterminer le caractère endothermique ou exothermique d'une transformation chimique et étudier l'influence de la masse du réactif limitant.* » Mais plus encore, il s'agit de « *faire pratiquer les méthodes et démarches de ces deux sciences [physique et chimie] en mettant particulièrement en avant la pratique expérimentale et l'activité de modélisation* » [10]. Il est ainsi possible de se servir des travaux de Lavoisier et Laplace pour illustrer cette démarche auprès des élèves comme ils l'expliquent : « *Dans l'ignorance où nous sommes sur la nature de la chaleur, il ne nous reste qu'à bien observer ses effets, dont les principaux consistent à dilater les corps, à les rendre fluides, et à les convertir en vapeurs. Parmi ses effets, il faut en choisir un, facile à mesurer, et qui soit proportionnel à sa cause, cet effet représentera la chaleur* » [9].

La démarche d'investigation est à l'œuvre chez les deux académiciens. Pour d'ailleurs développer avec encore plus d'acuité l'idée d'une démarche telle qu'elle a été théorisée et modélisée au début des années 1990 dans l'enseignement scientifique [11], rappelons que Lavoisier et Laplace déploient leurs expériences en s'appuyant sur les recherches de leurs prédécesseurs, Joseph Black et Adair Crawford (1748-1795), qui ont notamment développé leur propre calorimètre pour effectuer des mesures de chaleur [12] (figure 2). Ils poursuivent de plus une idée importante qui est que la chaleur cédée par un corps doit être acquise par l'autre, c'est-à-dire que le transfert de chaleur est conservatif. Pour le prouver, il faut le calculer : « *Quelle que soit la cause qui produit la sensation de la*

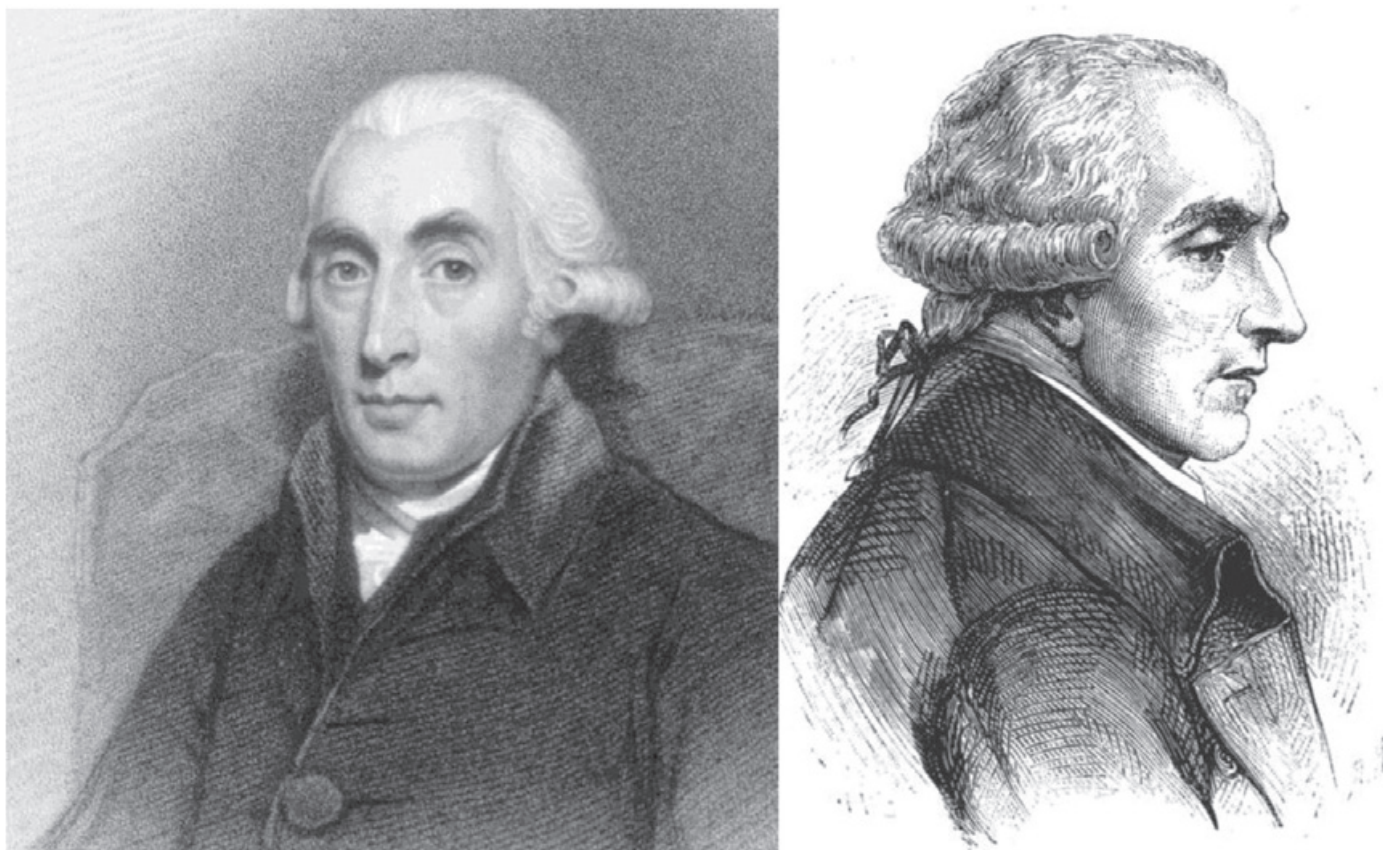


Figure 2 - Joseph Black (1728-1799) et Pierre-Simon Laplace (1749-1827). Black est considéré comme l'un des précurseurs des études calorimétriques même s'il publie tardivement ses travaux. Laplace, tout d'abord réticent à collaborer avec Lavoisier, aide celui-ci à mettre au point une théorie de la chaleur qui sera utilisée et défendue à l'Académie des sciences jusqu'en 1815, date à laquelle l'influence de Laplace commence à décroître. © Wikicommons.

chaleur, elle est susceptible d'accroissement et de diminution, et, sous ce point de vue, elle peut être soumise au calcul » [9].

La démarche scientifique employée est ainsi clairement expliquée : les deux savants posent des hypothèses, réalisent des expériences qu'ils soumettent à la mesure et au calcul. Les calculs doivent leur permettre de valider à la fois leur mise en équation et leurs hypothèses [13]. Ainsi, que ce soit pour des mélanges de corps purs, inertes chimiquement mais en mesure d'échanger une quantité de chaleur ou des réactifs, la mesure de la variation de température d'une part et des quantités introduites d'autre part pourront être reliées mathématiquement entre elles par l'intermédiaire de ce qu'il est question ici de mesurer, à savoir les échanges de quantité de chaleur (en 1784) ou de calorique (en 1789).

Donc si l'on appelle Q la quantité de chaleur et ΔT la variation de température, il devient possible d'écrire un modèle mathématique pour les échanges de chaleur sous la forme : $Q = k \times \Delta T$. Sans vouloir réécrire la relation de la thermochimie à l'époque de Lavoisier (ce qui serait un grave anachronisme), on peut cependant, en étudiant le texte de Lavoisier du point de vue du XXI^e siècle, rapprocher cette écriture et ce modèle d'autres modèles historiques qui se sont construits au fil des époques et qui ont été améliorés au cours du temps. De par sa situation entre la physique et la chimie, entre la chaleur et la lumière, comme nous allons le voir, la théorie du calorique a un rôle à jouer dans l'évocation des modèles imparfaits qui se devraient de faire partie de la culture scientifique des élèves. Il y a d'ailleurs ici moyen d'encourager les élèves à choisir les paramètres qu'ils souhaitent vouloir mettre en relation au cours de leurs expériences, puis à proposer leur modèle mathématique qu'ils pourront ensuite soumettre au calcul.

Au-delà d'étudier la chaleur, il sera possible de leur montrer que cette pratique est significative du travail de plusieurs grands noms de la science qui ont permis par la répétition et la modélisation d'aboutir soit à la détermination d'une loi, soit à la détermination d'une constante fondamentale : la détermination du nombre d'Avogadro, la détermination de la masse d'un électron ou encore l'élaboration de la loi de Joule entre courant et résistance électrique en sont quelques exemples historiques remarquables [14] (voir encadré 2).

Enfin, rappeler que ces formules sont soumises à des conditions d'utilisation, et qu'il est normal de voir apparaître des divergences entre le calcul théorique et la pratique, permettra de souligner le lien entre mesure, théorie, expérience et usage des instruments. Ce lien est d'ailleurs celui d'un fil rouge qui traverse tout le lycée de la seconde à la terminale au travers de l'enseignement de métrologie et des incertitudes.

Mise en valeur de l'erreur et de l'imperfection en science par les modèles

Dans la progression de la transformation des idées, c'est ici qu'intervient la naissance même de la théorie du calorique. Dans le travail et les développements de Lavoisier, à partir de 1787, la chaleur devient un nom qui représente une manifestation physique d'un phénomène de transfert d'un fluide ou d'une matière appelée calorique. Les interrogations que posent Lavoisier et Laplace et que l'enseignant sera en mesure de poser à ses élèves sont : qu'est-ce que la chaleur ? La chaleur se dégage-t-elle ? Se transmet-elle ? Se conserve-t-elle ? Dans l'approche corpusculaire qui fut celle de Lavoisier à partir de 1789, la chaleur est la sensation physique dont sont

Encadré 2

Modélisation expérimentale de la loi de Joule

Dans son article de 1841, *On The heat evolved by metallic conductors of electricity and in the cells of a battery during electrolysis* (Phil. Mag., 1841, XIX (124), p. 260-264), James Joule (1818-1889) utilise ses résultats expérimentaux pour déterminer un modèle mathématique qui relie la quantité de chaleur produite et l'intensité du courant : « *Nous voyons ainsi que quand un courant d'électricité voltaïque se propage le long d'un conducteur métallique, la chaleur dégagée en un temps donné est proportionnelle à la résistance du conducteur multipliée par le carré de l'intensité du courant électrique* ».

Le dispositif de Joule est décrit de la manière suivante : il utilise un galvanomètre dont il peut déterminer l'intensité du courant dans une échelle issue des travaux de Faraday sur l'électrolyse. Par une série d'expériences, Joule trouve que la déviation de l'aiguille de son galvanomètre dévie de 33°5 pour que son montage décompose neuf grains d'eau à l'heure. Il s'attèle ensuite à trouver un dispositif qui lui permet de relier la quantité de courant dans un fil de cuivre à la quantité d'eau solide qu'il est en mesure de faire fondre par la circulation d'un courant dans ce fil. Dans une troisième étape, Joule compare différentes natures de fil de même épaisseur, l'un en fer, l'autre en cuivre, et détermine leur résistance en faisant circuler dans chaque fil la même quantité de courant. Ce qui l'amène à conclure : « *Quand une quantité d'électricité voltaïque est passée au travers d'un conducteur métallique durant un temps donné, la quantité de chaleur dégagée est toujours proportionnelle à la résistance que présente le conducteur, quelle que soit la longueur, épaisseur, forme ou nature du conducteur métallique* ».

D'après ce qui précède, il est donc possible d'établir une formule (au moins) qui a pour expression $Q = k \times I^2$ reliant la quantité de chaleur dégagée à l'intensité du courant mesurée, pour une demi-heure de manipulation. En utilisant le tableau de Joule (colonnes 1 et 2), il est alors possible de calculer le ratio entre la quantité de chaleur et le carré de la quantité de courant électrique (colonne 3) et de « confirmer » son hypothèse :

Quantité de courant électrique exprimée en degré de chaleur Q (que l'on notera I)	Quantité de chaleur dégagée produite en une demi-heure (que l'on notera Q)	Ratio $k = \frac{Q}{I^2}$
0,92 Q	3	3,54
2,35 Q	19,4	3,52
2,61 Q	23	3,38
2,73 Q	25	3,35

responsables les échanges de calorique ; celle-ci étant représentée par un fluide ou une matière, elle devait donc être en mesure de se conserver.

Mais les interrogations que nourrit Lavoisier à propos du calorique sont plus profondes que cela : « *La lumière est-elle une modification du calorique, ou bien le calorique est-il une modification de la lumière ?* » [15]. En posant cette question à laquelle il ne peut répondre une fois de plus en l'état actuel de ses connaissances car « *dans un système où l'on s'est fait une loi de n'admettre que des faits, [...] on évite autant qu'il est possible, de rien supposer au-delà de ce qu'ils présentent* » [15], il rappelle quelles limites il impose à ses travaux et à ses déductions.

Le calorique peut donc s'intégrer à la liste des modèles imparfaits remarquables que les élèves et les étudiants pourront trouver en science au cours de leur apprentissage, et si l'on suit l'ordre chronologique de l'enseignement scientifique, le calorique devrait alors se trouver évoqué en même temps qu'une théorie corpusculaire de la lumière et qu'une modélisation des réactions de combustion à l'aide d'une équation de réaction. Parmi les autres modèles qui font le lien entre le collège et le lycée se trouvent la classification périodique des éléments et quelques modèles remarquables de l'atome. Intégrer le calorique à cette liste de modèles c'est reconnaître à Lavoisier et Laplace la même démarche scientifique et le même pragmatisme que l'on met en exergue chez Dimitri Mendeleïev (1834-1907) ou Niels Bohr (1885-1962). Le calorique est une théorie construite sur deux hypothèses. Le modèle de Bohr créé en 1913 l'est aussi [16]. Bohr, qui « *avait construit son atome en utilisant un capiteux cocktail à base de physique classique et de physique quantique* » [17], ne s'embarrasse pas de démontrer ou de justifier certaines de ses hypothèses : « *Ayant renoncé à cet espoir fallacieux, il est libre de rapprocher la stabilité de l'atome d'autres propriétés*

qui sont également inexplicables en l'état actuel de la science » [18]. Le modèle de Bohr est resté un grand classique de l'évolution d'un modèle de l'atome en transition avant que la physique quantique, sous sa seconde forme, ne voit le jour, « *d'où un modèle hybride, théoriquement critiquable mais qui [...] va rendre des services immenses, en particulier aux chimistes* » [18].

Introduire en science, assez rapidement, l'idée de modèle et de modification de ces modèles sera un moyen d'éviter la déroute que l'on rencontre parfois chez certains apprenants lorsqu'ils doivent apprendre une nouvelle théorie censée remplacer la précédente. Mettre en perspective les avancées scientifiques dans leur contexte, montrer que dans tous les domaines il s'est agi d'évolution et de transformations qui doivent permettre d'accepter et de comprendre la nouveauté, de ne pas figer son esprit sur un savoir péremptoire et indiscutable, sont des exemples de l'utilisation de l'histoire des sciences. Tous ces exemples de modèles historiques et scientifiques, utilisés en leur temps, qui posèrent chacun des problèmes et révélèrent des anomalies dans la manière dont on percevait la science et qu'on en formulait les hypothèses, montrent une part importante de la conception du modèle et de son succès ou de son échec face à l'expérience. Cette mise en évidence de l'évolution des modèles et des théories est aussi un bon moyen de présenter la discussion et la controverse dans le monde scientifique.

Les notions de modélisation, de démarche scientifique et de controverse font partie intégrante des activités scientifiques des élèves de lycée, en première et en terminale où les programmes développent avec encore plus d'importance le concept d'énergie et de son transfert. Le calorique, en tant que modèle historique utile et imparfait, aura pour chacune de ces thématiques encore un rôle à jouer...

(1) Au XVIII^e siècle, les termes de physiciens ou de mathématiciens ne sont pas encore utilisés dans le sens moderne d'aujourd'hui. Le mot physicien désigne un médecin. À l'Académie des sciences, il n'y a pas de mathématiciens mais des géomètres, pas de physiciens mais des mécaniciens. La polyvalence en termes de connaissances de ces personnages les fait généralement dénommer sous le nom de savant, alors répandu à cette époque. Nous utiliserons donc les termes de l'époque, savant ou philosophe (naturel) à la place de physicien.

[1] Programme d'enseignement scientifique de terminale générale, *Bulletin Officiel de l'Éducation Nationale* (https://cache.media.education.gouv.fr/file/SPE8_MENJ_25_7_2019/84/7/spe241_annexe_1158847.pdf).

[2] E. Jacques, Le calorique de Lavoisier, un siècle d'évolution de l'invention à la disparition, *L'Act. Chim.*, **2022**, 470, p. 45-51.

[3] Lavoisier est élu adjoint surnuméraire de la classe de chimie en 1768, adjoint à la disparition de Gabriel Jars (1732-1769) en 1769, associé à la classe de chimie en 1772, puis pensionnaire en 1778. Durant ses premières années à l'Académie, il est très pris par ses travaux pour la Ferme Générale et la Régie des Tabacs pour laquelle il organise des tournées d'inspection en Champagne, dans les Ardennes avec une base d'opération autour de Sainte-Menehould. De retour à Paris en 1770 et marié en 1771, c'est véritablement à partir de cette période qu'il possède plus de temps pour se lancer dans ses campagnes d'expériences ; E. Jacques, *Lavoisier*, Ellipses, Paris, **2019** ; J-P. Poirier, *Lavoisier*, Pygmalion, Paris, **1993**.

[4] Les expériences sont réalisées en 1771 et publiées l'année suivante : Procès-verbal des expériences faites dans le laboratoire de M. Rouelle sur plusieurs diamants et pierres précieuses, par Messieurs Darcet et Rouelle, *Journal d'Observations sur la Physique, sur l'Histoire Naturelle et sur les Arts & Métiers, de M. l'Abbé de Rozier, t. I*, Paris, **1772**, p. 480-488 (archive.org).

[5] Sur la destruction des diamants par le feu, *Œuvres de Lavoisier, t. II*, Imp. imp., Paris, **1862**, p. 38-64 (Gallica).

[6] Voir en particulier les expériences 30, 205, 206, 210, 212, 213, 220. Détail des expériences exécutées au moyen du grand verre ardent, *Œuvres de Lavoisier, t. III*, Imp. imp., Paris, **1865**, p. 284-342 (Gallica).

[7] H. Guerlac, *Lavoisier, The Crucial Year*, Gordon & Breach Science Publishers, Londres, **1990**, p. 87.

[8] E. Grimaux, *Lavoisier, 1743-1794*, J. Gabay, Paris, **1888**, p. 336-348 (Gallica).

[9] P.-S. Laplace, A.-L. Lavoisier, Mémoire sur la chaleur, in *Œuvres de Lavoisier, t. II*, Impr. imp., Paris, **1862**, p. 284-290 (Gallica).

[10] Programme de physique-chimie de seconde générale et technologique, BOEN (https://cache.media.education.gouv.fr/file/SP1-MEN-22-1-2019/98/9/spe634_annexe_1062989.pdf).

[11] Les compétences du référentiel du programme de seconde « Observer, S'approprier, Réaliser, Analyser et Valider des expériences » se trouvent totalement illustrées dans la démarche de Lavoisier et Laplace lors de leurs travaux en calorimétrie.

[12] A. Crawford, *Experiments and Observations on Animal Heat, and the Inflammation of Combustible Bodies*, Murray, Londres, **1779**.

[13] Il existe bien une équation de calcul des transferts de chaleur dans le mémoire de Lavoisier et Laplace : $m \times q \times (a-b) = m' \times q' \times (b-a')$, où a et b représentent des degrés de température, m et m' représentent des masses, et q et q' des quantités de chaleur.

[14] J. Perrin, *Les atomes*, Flammarion, **1991**, p. 283 ; R. Millikan, On the elementary electrical charge and the Avogadro constant, *Phys. Rev.*, **1913**, vol. II, ser. II, p. 108-143.

[15] A.-L. Lavoisier, Traité élémentaire de chimie in *Œuvres de Lavoisier, t. I*, Imp. imp., Paris, **1864**, p. 19-20 (Gallica).

[16] N. Bohr, On the constitution of atoms and molecules, part I, *Phil. Mag.*, **1913**, 26, p. 1-24.

[17] M. Kumar, *Le grand roman de la physique quantique*, Flammarion, **2012**, p. 161.

[18] F. Lurçat, *Niels Bohr et la physique quantique*, Éditions du Seuil, **2001**, p. 83-84.

[19] C. Lécaille, *L'atome, chimère ou réalité ?*, Vuibert, **2009**, p. 121.

Eric JACQUES,

Vice-président du groupe SCF Histoire de la chimie, professeur de chimie en BTS, Lycée Louis-Vincent, Metz, doctorant en histoire des sciences, Archives Henri Poincaré, Université de Lorraine, Unité de recherche Étude sur les Sciences et les Techniques, Université Paris-Saclay, Orsay.

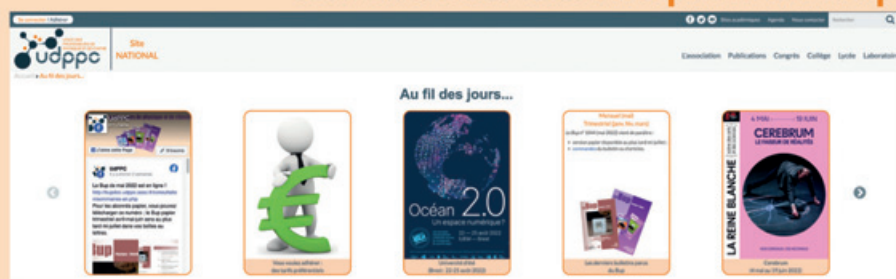
* Eric.Jacques@ac-nancy-metz.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Vous présente

son nouveau site : <http://www.udppc.asso.fr>



L'association	Espaces collège et lycée
L'Udppc ?, Tarifs, Enquêtes,	Actualités, Les journées..., Ressources
Charte graphique, Olympiades,	Espace labo
Partenaires, Positions, Nous soutenons	Actualités, Ressources
Publications	Divers
Le Bup, Nous avons lu,	Agenda, congrès, réseaux sociaux,
L'arpenteur du web, Appel aux auteurs,	Sites académiques
Parus au BO, Ressources	

mais l'Udppc, c'est aussi...

...la publication numérique mensuelle avec impression papier trimestrielle



...la consultation du Bup en ligne par articles et par numéro avec BupDoc

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2022 :
 ♦ Pour tous : 1907 → 2017
 ♦ Pour les abonnés : 2018 → 2022



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

...un congrès organisé chaque année par une académie différente



Prix et distinctions

Denis Spitzer, Médaille de l'innovation 2022

© F. Plas/CNRS Photothèque.



Aujourd'hui, 90% des médicaments, dont près de 40% des médicaments anticancéreux, se dissolvent de manière non satisfaisante, ce qui gêne leur absorption et impose des doses élevées. Face à ce défi, Denis Spitzer a inventé au Laboratoire Nanomatériaux pour les systèmes sous sollicitations extrêmes (CNRS/Institut franco-allemand de recherches Saint Louis/

Université de Strasbourg) deux procédés qui facilitent l'étude, la formulation et la production de particules d'une taille en dessous du micron qu'aucun autre procédé n'atteint. Pour la première fois, ils permettent d'élaborer en continu et en quantités industrielles des composés pharmaceutiques, cosmétiques, agroalimentaires ou pour la transition énergétique (batteries, cellules solaires, etc.). Très polyvalents, ces procédés économiques, sûrs et à impact environnemental restreint, font l'objet de dix-huit brevets et de nombreux partenariats. Denis Spitzer valorise ses découvertes avec la société Spinofrin dont il est le co-fondateur*.

* Source : CNRS, 16/06/2022.

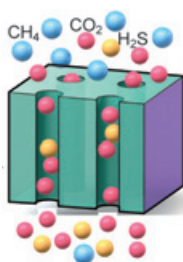
Créée il y a dix ans, cette distinction du CNRS honore des personnalités dont les recherches exceptionnelles ont conduit à des innovations marquantes sur le plan technologique, économique, thérapeutique et social, valorisant la recherche scientifique française.

Retrouvez son portrait en vidéo : www.youtube.com/watch?v=b1LmbQI7A74

* Voir son article dans *L'Act. Chim.* de mai 2021 (462), p. 37.

Recherche et développement

Des membranes hybrides MOF/polymères pour la purification du gaz naturel



© Shuvo Jit Datta.

Dans le contexte énergétique mondial actuel, les alternatives au gaz naturel d'origine fossile, notamment le biogaz, sont très convoitées. Tout comme le méthane d'origine fossile, ces bioressources, générées par méthanisation de déchets organiques, doivent être purifiées pour obtenir un gaz utilisable dans des installations domestiques ou dans l'industrie. Cette étape de purification, qui vise notamment à extraire le plus sélectivement possible des contaminants comme le dioxyde de carbone (CO_2) ou le sulfure d'hydrogène (H_2S) naturellement présents dans le méthane, représente un coût économique et énergétique important dans l'exploitation de cette source d'énergie. Elle s'opère à l'échelle industrielle en utilisant notamment des membranes polymères qui sont plus ou moins sélectives.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'Arabie Saoudite et la Chine, des chimistes de l'Institut Charles Gerhardt Montpellier (CNRS/École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier/Université de Montpellier) viennent de décrire dans *Science* une toute nouvelle famille de membranes hybrides MOF/polymères capables de séparer le CO_2 et le sulfure d'hydrogène

Une rose en l'honneur du savant



Le rosier Louis Pasteur®, aux fleurs parfumées, peut vivre en pot ou s'épanouir au jardin, pour atteindre une hauteur de 1,1 m en pleine terre. © La Star de Doué.

L'année 2022 marque le bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur, qui a vu le jour le 27 décembre 1822 à Dole, dans le Jura. Un anniversaire qui donne lieu à de nombreuses célébrations à l'initiative de diverses institutions et organismes¹.

Ainsi, à l'initiative de Pascale Cossart, secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences, une rose originale a été créée : la Rose Louis Pasteur®. Un rosier de cette nouvelle variété a été planté en mai dernier dans le jardin de la maison du savant à Arbois². Cette maison est depuis 1992 une Fondation de l'Académie des sciences dont Pasteur fut secrétaire perpétuel de 1887 à 1889. Elle a été conservée intacte depuis sa mort et offre un témoignage intime de son quotidien, entre vie familiale et recherche scientifique³.

* Source : Académie des sciences, 21/05/2022.

¹Initiatives à retrouver sur www.pasteur2022.fr

²Il sera disponible en prévente à partir de la mi-octobre sur le site La Star de Doué, pour une livraison au mois de novembre, et sera également en vente à la maison natale de Louis Pasteur.

³www.terredelouispasteur.fr/la-maison-de-louis-pasteur-a-arbois

du méthane avec une sélectivité, une perméabilité et une facilité de mise en œuvre inégalées. Leur prouesse consiste à disperser des MOF (« metal-organic frameworks ») présentant des canaux microporeux parfaitement alignés sous forme de nanocouches dans une membrane polymère déjà commerciale. Ces MOF créent des chemins continus et hautement sélectifs pour les gaz qui permettent d'atteindre des séparations exceptionnelles du dioxyde de carbone et du sulfure d'hydrogène vis-à-vis du méthane dans les conditions opératoires réelles.

Applicables à d'autres mélanges de gaz, ces nouvelles membranes pourraient bien révolutionner la purification moléculaire, un des défis majeurs dans le domaine de l'énergie et de l'environnement (purification de l'air, d'hydrogène...).

* Source : CNRS, 03/06/2022.

Réf. : S. Jit Datta, A. Mayoral, N.M. Srivatsa Bettahalli, P.M. Bhatt, M. Karunakaran, I.D. Carja, D. Fan, P. Graziane M. Mileo, R. Semino, G. Maurin, O. Terasaki, M. Eddaoudi, Rational design of mixed-matrix metal-organic framework membranes for molecular separations, *Science*, 02/06/2022, DOI: 10.1126/science.abe0192

Vers de nouveaux polymères dégradables

Les polymères vinyliques, couramment appelés « plastiques », mettent un temps considérable à se décomposer, entraînant des problèmes environnementaux importants et limitant fortement leur utilisation dans les applications biomédicales. Grâce à une technique de polymérisation permettant de concevoir des macromolécules à l'architecture contrôlée et

homogène, l'équipe de Julien Nicolas, chercheur à l'Institut Galien Paris-Saclay (CNRS/Université Paris-Saclay), a synthétisé un matériau polymère très facilement dégradé. En insérant un monomère fragile dans le polyacrylamide, un polymère couramment utilisé dans de nombreux secteurs industriels, celui-ci peut, selon la nature du monomère ajouté, soit devenir soluble dans l'eau, soit présenter une solubilité ajustable en fonction de la température, notamment aux alentours de celle du corps humain.

Dans l'eau, ces nouveaux polymères peuvent se dégrader à plus de 70 % en l'espace d'une semaine (un temps record), contre plusieurs mois, voire des années, pour les polymères biodégradables de référence actuels – PLA (acide polylactique) ou PCL (polycaprolactone). Grâce à leurs caractéristiques et à leur facilité de synthèse, l'équipe de recherche pense qu'ils pourraient être utilisés pour administrer des médicaments en formulant ces polymères sous la forme de nanoparticules thermosensibles capables de se solubiliser à la température du corps. Cela devrait également permettre de préparer des tensioactifs dégradables pour le traitement des eaux par floculation, un procédé très utilisé dans les usines de potabilisation.

• Source : CNRS, 24/05/2022.

Ces résultats ont été obtenus dans le cadre du projet THERMONANO, porté par Julien Nicolas et financé par le Conseil européen de la recherche (ERC).

Réf. : A. Bossion, C. Zhu, L. Guerassimoff, J. Mougin, J. Nicolas, Vinyl copolymers with faster hydrolytic degradation than aliphatic polyesters and tunable upper critical solution temperatures, *Nat. Commun.*, 24 mai 2022, DOI : 10.1038/s41467-022-30220-y

Transformer le plus puissant gaz à effet de serre en composés d'intérêt



© Anis Tlili.

Lorsque l'on aborde le sujet du réchauffement climatique, les regards sont très souvent tournés vers le dioxyde de carbone (CO₂). Cependant, bien qu'étant l'un des principaux gaz à effet de serre, le CO₂ est loin d'être le plus puissant. Ce titre est en effet détenu par l'hexafluorure de soufre (SF₆), un gaz dont les émissions

doivent être limitées à cause de son potentiel de réchauffement global 23 900 fois plus élevé que celui du CO₂ et sa durée de vie dans l'atmosphère de 3 200 ans. Malgré ces défauts, le SF₆ est un gaz unique dont la forte densité et la grande constante diélectrique lui valent de nombreux intérêts. Il a rapidement trouvé sa place à l'échelle industrielle grâce à sa non-toxicité, son application la plus répandue étant l'isolation électrique des équipements haute-tension qui représente 80 % de tout le SF₆ produit.

Si des alternatives au SF₆ sont à l'étude pour progressivement remplacer ce gaz dans les installations électriques, la valorisation des stocks de SF₆ existants en produits à haute valeur ajoutée plutôt que de le relarguer dans l'atmosphère est un enjeu scientifique majeur. C'est ce que propose une équipe de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1/INSA Lyon/ESCE Lyon) en collaboration avec l'ENS de Lyon et l'Institut de Chimie Radicalaire (CNRS/Aix Marseille université).

Les chercheurs ont développé une nouvelle stratégie d'activation des liaisons du SF₆ dans des conditions douces. Leur procédé, qui repose sur l'activation sous lumière visible du SF₆ par

une amine, permet d'obtenir de nouveaux réactifs directement utilisables pour insérer du fluor ou des groupements fluorés (SF₃) sur des molécules organiques. Ces derniers modifient grandement les propriétés des composés organiques qui les portent et sont très recherchés, notamment dans les domaines agrochimique et pharmaceutique. Le procédé présente un double intérêt environnemental en permettant la valorisation d'un gaz à effet de serre et son utilisation pour former des composés d'intérêt qui auraient autrement nécessité l'emploi de produits généralement nocifs pour être synthétisés.

• Source : CNRS : 24/05/2022.

Réf. : A. Taponard, T. Jarrosson, M. Médebielle, L. Khrouz, J. Broggi, A. Tlili, Metal-free SF₆ activation: a new SF₃-based reagent enables deoxyfluorination and pentafluorosulfanylation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, avril 2022, DOI : 10.1002/anie.202204623

Paname 2022 : dix projets pour étudier la qualité de l'air et le climat urbain



Évolution de la qualité de l'air en zone urbaine et péri-urbaine, impact du changement climatique sur

les villes, contributions des villes aux émissions de gaz à effet de serre, effets des milieux urbains sur les phénomènes météorologiques extrêmes, ou encore liens entre ville et santé de ses habitants ..., ce sont tous ces aspects que vont scruter les dix projets scientifiques réunis au sein de l'initiative Paname 2022 (« Paris region urbaN Atmospheric observations and models for Multidisciplinary rEsearch ») qui rassemble des scientifiques et des laboratoires du CNRS, de Météo-France, de l'Université Paris-Est Créteil, de Sorbonne Université, de l'Institut polytechnique de Paris, de l'École Nationale des Ponts et Chaussées, d'INRAE, de LigAir et d'Airparif.

Quelques mesures initiées, dont certaines ont déjà démarré, ont vocation à perdurer jusqu'à l'horizon des Jeux olympiques Paris 2024, avec l'objectif d'améliorer la prévision de la qualité de l'air ainsi que les prévisions météorologiques. L'ensemble des données collectées seront mises à disposition via le pôle national de données atmosphériques AERIS*. Les résultats pourront aider à repenser la construction des zones urbaines afin de lutter contre plusieurs risques pour la santé humaine : chaleur intense, pollution de l'air et autres phénomènes météorologiques extrêmes. Des enjeux majeurs lorsque l'on sait qu'aujourd'hui, près de 50 % de la population mondiale vit en zone urbaine.

• Source : CNRS, 10/06/2022.

Retrouvez les dix projets : www.cnrs.fr/fr/paname-2022-des-campagnes-pour-etudier-la-qualite-de-lair-et-le-climat-urbain

*<https://paname.aeris-data.fr>

Lancement de 3ALP, un laboratoire dédié à l'aluminium de demain

Le groupe Constellium, un des principaux fournisseurs mondiaux de produits aluminium (des tôles minces pour canettes aux tôles fortes pour les avions en passant par des solutions en aluminium extrudé pour les voitures), le CNRS et l'Université Grenoble Alpes unissent leurs expertises en créant le laboratoire commun 3ALP (« Advanced aluminium alloys partnership »). L'objectif est de développer la recherche sur la recyclabilité et la durabilité de l'aluminium et de travailler sur de nouvelles méthodologies de recherche innovantes et de nouveaux matériaux à base d'aluminium. Pièces toujours plus résistantes, procédés plus économiques et avec moins d'impact sur l'environnement... tels sont les enjeux de

la métallurgie dans tous ses secteurs d'application, et en particulier pour l'automobile, l'emballage et l'aéronautique dont le groupe industriel Constellium est l'un des principaux fournisseurs mondiaux. 3ALP s'appuiera sur l'expertise du laboratoire de recherche Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés (SIMAP-CNRS/UGA) en matière de conception d'alliages métalliques et de procédés innovants comme la fabrication additive.

La création de 3ALP fait suite à une collaboration de plus de 40 ans entre SIMAP et C-TEC, le centre R&D de Constellium implanté à Voreppe près de Grenoble. Pour les scientifiques, la coopération avec C-TEC est l'opportunité de lever les freins auxquels est confronté le secteur métallurgique, de développer les axes sur lesquels recherche fondamentale et problématiques industrielles se rencontrent, mais aussi d'orienter certains programmes de recherche vers des développements appliqués. Se dessinent plus particulièrement deux objectifs ambitieux et complémentaires : le développement durable, en particulier l'extension de la recyclabilité de l'aluminium à toutes ses applications, ainsi que le développement de nouvelles méthodes de design d'alliages assistées par l'intelligence artificielle.

• Source : CNRS, 06/05/2022.

Le Cefic fête son 50^e anniversaire



Trente-quatre professeurs de chimie renommés et vingt-et-un jeunes scientifiques européens réunis* pour le « remake » de l'image emblématique Solway de 1927. © Cefic.

Pour marquer le 50^e anniversaire du Conseil européen de l'industrie chimique (Cefic), trente-quatre professeurs de chimie, dont deux lauréats du prix Nobel (B. L. Feringa et J.-M. Lehn), et vingt-et-un jeunes scientifiques européens se sont réunis le 30 mai dernier à l'hôtel Bruxelles Métropole pour recréer la photo emblématique réalisée en 1927 lors de la célèbre Conférence internationale Solway sur les électrons et photons. Cette photo de renommée mondiale montrait l'apogée du leadership scientifique de cette époque : dix-sept des vingt-neuf participants ont été ou sont devenus lauréats du prix Nobel, dont Marie Curie, qui seule parmi eux, avait remporté des prix Nobel dans deux disciplines scientifiques distinctes.

Vingt-cinq PDG et directeurs techniques (CTO) des principaux fabricants européens de produits chimiques ont rejoint les professeurs et les jeunes scientifiques, avec pour objectif de renforcer l'alliance entre la science et l'industrie pour garantir que le progrès scientifique et l'innovation contribuent au « Green Deal » de l'Union européenne.

• Source : Cefic, 30/05/2022.

*Liste des participants :

https://cefic.org/app/uploads/2022/06/Honour-Science-and-Chemistry-event_participants-list_30052022.pdf

DIADEM : un programme liant matériaux et IA

Face aux enjeux sociétaux autour de l'énergie, du transport, des transitions énergétiques ou numériques, ou encore de la santé, la découverte de nouveaux matériaux est indispensable. Co-piloté par le CNRS et le CEA, en partenariat avec sept partenaires académiques (Université Paris-Saclay, Sorbonne Université, Institut Polytechnique de Paris, Université Grenoble-Alpes, Université de Lorraine, Université de Bordeaux, Université de Lyon), le programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) DIADEM (« Dispositifs intégrés pour l'accélération du déploiement de matériaux émergents ») vise à développer des matériaux innovants, performants, durables et issus de matières premières non critiques et non toxiques, en utilisant la puissance de l'intelligence artificielle (IA). Lancé en juin dernier, il est doté d'un budget de près de 85 millions d'euros sur huit ans, financé dans le cadre du PIA4.

Ce PEPR s'appuiera sur quatre plateformes combinant modélisation, simulation numérique, méthodologies associées à l'IA, technologies de synthèse/criblage et caractérisation à haut débit, qui permettront la découverte de matériaux clés avec des approches novatrices.

• Source : CNRS, 07/06/2022.

Industrie

Partenariat Axens/Toray Films Europe pour une nouvelle usine de recyclage du PET en France

Axens (filiale d'IFP Energies nouvelles), fournisseur mondial de technologies, produits et services, et Toray Films Europe*, leader du marché des films plastiques techniques, ont annoncé leur collaboration pour l'étude d'une installation de recyclage chimique du PET (polytéréphtalate d'éthylène) sur le site de production de Toray Films Europe à Saint-Maurice-de-Beynost dans l'Ain. De nouvelles unités basées sur la technologie Rewind® PET d'Axens seront intégrées à l'usine de polymérisation existante de Toray afin de recycler annuellement 80 000 tonnes de déchets PET difficiles à valoriser. Ces déchets post-consommateur, qui ne peuvent pas être recyclés mécaniquement et sont actuellement réutilisés pour des applications de moindre qualité, incinérés ou mis en décharge, seront convertis en PET de haute qualité avec un nombre infini de recyclages.

Le procédé Rewind® PET, développé par IFPEN, Axens et JEPLAN, implique une dépolymérisation optimisée du PET par glycolyse associée à des étapes de purification spécifiques visant à éliminer tous les composés organiques et inorganiques présents dans les déchets, y compris les colorants et pigments. Le produit, le monomère BHET (bis(2-hydroxyéthyl) téréphtalate) purifié, sera ensuite traité dans l'unité de polymérisation de Toray pour produire jusqu'à 100 % de PET recyclé transparent pour diverses applications (films, fibres, bouteilles aptes au contact alimentaire). Les études d'ingénierie du projet sont en cours et le démarrage de l'unité Rewind® PET, permettant la production de 30 000 tonnes par an de PET recyclé, est prévu pour fin 2025. Cet investissement créera de nombreux emplois directs et indirects pour le site industriel de Saint-Maurice-de-Beynost.

• Source : Axens, 12/05/2022.

*Toray Films Europe appartient au groupe japonais Toray Industries Inc., leader du marché des films plastiques (PET et OPP) avec huit sites de production dans le monde (Japon, Chine, Corée, Malaisie, États-Unis et France).

ChemTech : la France compte plus de 250 startups de la chimie



En France, un véritable écosystème de startups a émergé dans le secteur de la chimie qui offre de multiples opportunités pour les jeunes pousses industrielles dans des domaines variés : santé, mobilité, habitat, alimentation, consommation et production responsable... Convaincus qu'il représente un vivier d'excellence scienti-

fique et d'innovation, Bpifrance et France Chimie se sont associés pour recenser ces jeunes entreprises et les aider à réaliser tout leur potentiel à travers la communauté de la ChemTech. Six mois après son lancement, cette communauté compte désormais 80 membres auxquels France Chimie et Bpifrance offrent notamment des mises en relation privilégiées avec les PME, ETI et grands groupes de la chimie en France, un accès aux dispositifs financiers et d'accompagnement proposés par Bpifrance, des décryptages sur les réglementations françaises et européennes les concernant, etc.

Pour encourager d'autres startups à les rejoindre et mieux mesurer le développement de cet écosystème dans notre pays, Bpifrance et France Chimie ont réalisé une cartographie des startups de la chimie, qui a permis d'identifier plus de 250 entreprises (dont les 80 ayant déjà rejoint la ChemTech) évoluant dans les domaines suivants : chimie biosourcée et biotech industrielles, solutions pour batteries et électrolyseurs, recyclage chimique et valorisation du CO₂, applications pour la santé, solutions digitales pour la chimie, mesure, surveillance et optimisation des procédés.

Réunies en mai dernier au Hub de Bpifrance dans le cadre du premier événement leur étant dédié, les startups de la ChemTech ont pu rencontrer des PME, ETI, grands groupes de la chimie, investisseurs, et bénéficier de leurs témoignages et expériences. France Chimie et Bpifrance organiseront prochainement d'autres événements destinés à favoriser leur développement.

• Source : France Chimie, 10/05/2022.

Enseignement

Palmarès des 38^e Olympiades de la chimie

Organisées depuis 1984*, les Olympiades nationales de la chimie (ONC) visent à susciter l'intérêt des lycéens et lycéennes pour la chimie et à faire connaître la contribution de cette discipline à l'évolution de la science et des techniques. Elles se présentent aujourd'hui sous la forme de deux concours (concours scientifique et « Parlons chimie ») qui s'adressent respectivement aux élèves de Terminale scientifique (S et STL) et aux élèves de première et Terminale (toutes séries).

Cette année, parmi plus de 2 500 jeunes de toute la France et des lycées français de l'étranger entrés en compétition dans leur académie respective, ce sont 36 lycéens sélectionnés qui ont participé aux épreuves finales du concours scientifique (travail collaboratif et manipulation en laboratoire) les 31 mai et 1^{er} juin 2022 au lycée d'Arsonval de Saint-Maur (Val-de-Marne) sur le thème « **Chimie et cosmétique** ».

Après deux ans d'interruption, le palmarès de cette 38^e édition a été dévoilé en présentiel le 2 juin dernier à la Maison de la Chimie, lors d'une cérémonie toujours aussi sympathique :



Remise des prix à la Maison de la chimie (Paris, 2 juin 2022). (© ONC).

Concours scientifique

- 1^{er} prix : **Antoine Mignon** (Lycée Louis Le Grand, Académie de Paris).

- 2^e prix : **Béréenice Leturcq** (Lycée Mariette, Boulogne sur Mer, Académie de Lille).

- 3^e prix : **Clément Cayron** (Lycée Pierre Paul Riquet, Saint-Orens-de-Gameville, Académie de Toulouse).

Les deux premiers lauréats seront, comme habituellement, reçus à l'automne à l'Académie des sciences.

Concours « Parlons chimie »

Parmi les vingt-neuf dossiers de communication présentés cette année, huit ont été sélectionnés mais un seul a reçu l'unanimité du jury :

- 1^{er} prix : « **On vous met au parfum ?** », projet représenté par Taïs Thomas et Julia Benhamou (Lycée de Valbonne, Académie de Nice).

Un grand merci aux organisateurs, professeurs, préparateurs et encadrants qui ont permis la réussite de cette 38^e édition.

• Retrouvez toutes les vidéos des concours sur www.olympiades-chimie.fr

*Partenaires historiques : France Chimie, ministère chargé de l'Éducation nationale, Société Chimique de France (SCF), Fondation de la Maison de la Chimie, Union des professeurs de physique et de chimie (UdPPC).

Du côté des Olympiades internationales

Sélectionnée au mois de mai, l'équipe française sera constituée de Juline Bernard, Adrien Castelo, Ève Coscoy et Guillaume Guiard. Ces quatre étudiants sont tous scolarisés à Paris en PCSI. Organisé par la Chine en juillet 2022, la 54^e édition des IChO se tiendra une nouvelle fois à distance.

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

Un nouveau Mastère spécialisé Hydrogène-Énergie

L'Université de technologie de Belfort-Montbéliard (UTBM) ouvre le premier Mastère spécialisé Hydrogène-Énergie en France*. Ce diplôme (niveau bac + 6), labellisé par la Conférence des grandes écoles, est né des besoins croissants de l'industrie en spécialistes du domaine de l'hydrogène, un des leviers de décarbonation. Cette formation doit permettre d'acquérir une expertise, une double compétence dans le domaine de l'hydrogène-énergie ou d'approfondir ce domaine dans un souci d'évolution de carrière en couvrant à la fois les aspects théoriques et les aspects terrain.

À travers plus de vingt ans de recherches sur l'hydrogène, l'UTBM est un acteur majeur dans l'écosystème hydrogène du Nord Franche-Comté, où de nombreuses entreprises se développent dans ce domaine, qu'il s'agisse de startups ou de grands groupes.

*www.utbm.fr/formations/mastere-specialise-hydrogene-energie



Le marathon du messenger Histoire des vaccins à ARN messenger

J. et N. Lemonnier
248 p., 22 €
EDP Sciences, 2022

Encore un livre sur la découverte des vaccins à ARN me direz-vous ! Certes, mais celui-ci aborde bien des aspects dont on a peu parlé.

Articulé en trois parties – l'ARN messenger, son rôle et ses enjeux ; les études préliminaires et les essais cliniques des vaccins à ARN ; le triomphe de l'ARN messenger –, ce livre se propose de rétablir comme vérité le rôle essentiel des Européens dans cette découverte révolutionnaire. Selon les auteurs, revues scientifiques et leaders d'opinion américains donnent une vision déformée de l'histoire de ces nouveaux vaccins, ne rendant pas à César ce qui lui appartient.

Pour soutenir leur thèse, les auteurs s'appuient essentiellement sur les travaux développés au sein de la firme allemande CureVac, une pionnière en la matière, dont ils décrivent de manière très détaillée l'engagement dans ce domaine. Toutefois, force leur est de reconnaître dans un chapitre suivant que des trois firmes engagées dans la compétition – CureVac, BioNTech et Moderna –, seules les deux dernières ont vu leurs efforts aboutir. Ceci grâce à l'apport de solutions pour optimiser l'ARNm, pour perfectionner ses méthodes de purification, mais également pour procéder à une meilleure stabilisation de l'ARNm. À ceci ajoutons que le dosage, le mode et site d'administration furent plutôt mieux

maîtrisés chez BioNTech, avec le choix des nanoparticules lipidiques.

L'échec de CureVac, toujours d'actualité, dans la mise au point d'un vaccin reste difficile à comprendre, même si les auteurs invoquent des moyens financiers supérieurs chez BioNTech grâce à l'accord avec Pfizer ou chez Moderna par une subvention de l'État américain. Quoi qu'il en soit, l'absence de l'industrie pharmaceutique européenne au final est à déplorer. Et pourtant tout est parti, insistent les auteurs, de l'Europe, dont la France. Ainsi en est-il de la découverte de l'ARNm qui fut due, en 1961, aux biologistes français Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff, et en 1992 au développement du premier vaccin à ARNm ciblant la grippe chez la souris par l'équipe de Pierre Meulien de l'hôpital Cochin.

Avant d'en venir au triomphe de l'ARN messenger vaccinal et des différents essais cliniques, les auteurs se sont attachés à détailler les différentes études préliminaires concernant l'optimisation de l'ARNm, puis à évoquer le choix d'un ARNm modifié ou non, selon la stratégie vaccinale ou thérapeutique recherchée, c'est-à-dire en fonction d'une réponse immunitaire ou non. La sérendipité va, comme très souvent, jouer un rôle décisif dans la conception des ARNm modifiés non immunostimulants, clés du succès actuel.

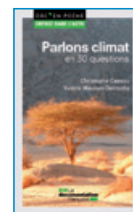
Bien d'autres aspects sont évoqués dans ce livre qui regorge de données qui captiveront le lecteur. Ainsi, outre l'aspect vaccinal déjà évoqué, sont abordés les autres champs d'application des ARNm comme celui des protéines de remplacement générées par ces ARNm, de la lutte contre des maladies génétiques, de la médecine régénérative, et enfin de certains dysfonctionnements hormonaux.

Deux postfaces, l'une de Chantal Pichon, spécialiste des formulations lipidiques, l'autre de Steve Pascolo, ancien directeur

scientifique de CureVac, ainsi que glossaires, listes de références de brevets, d'articles scientifiques et médicaux complètent cet ouvrage dont je recommande fortement la lecture, pour qui veut comprendre le cheminement qui a abouti à cette révolution thérapeutique.

Claude Monneret

À signaler



Parlons climat en 30 questions

C. Cassou,
V. Masson-Delmotte
110 p., 5,90 €
La documentation
Française, 2022

Les bouleversements écologiques sont aujourd'hui inéluctables. Le dernier rapport du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) publié en août 2021 est formel : chaque région du monde est aujourd'hui touchée par le réchauffement climatique, plus rapidement que prévu, et l'activité humaine en est responsable.

Cet ouvrage permet de comprendre les enjeux cruciaux de limiter l'ampleur du réchauffement climatique et d'adapter nos sociétés à ces bouleversements. Deux experts, physiciens et climatologues – l'un chercheur CNRS au Cerfacs, l'autre chercheuse CEA au Laboratoire des sciences du climat et de l'environnement (LSCE) –, répondent de manière claire et synthétique aux questions sur l'histoire du climat, le cycle de l'eau, les variations dues au changement climatique, les événements extrêmes, l'effet des activités humaines sur le cycle du carbone.

Un ouvrage indispensable pour comprendre les nouvelles réalités de l'urgence climatique.

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° 1044 (mai 2022)

- La mesure du taux de CO₂ : un outil pédagogique pour évaluer la qualité de l'aération, par B. Semin, J.-M. Courty, F. Elias, S. Faure, B. Maury et F. Pétrélis.
- Ampère, 200 ans. Partie 2 : la découverte de l'électrodynamique, par H. Fischer.
- Intérêt de la méthode des ajouts dosés en spectrofluorimétrie : application aux boissons Tonic. Partie 1 : étude des propriétés acido-basiques de la quinine, par J. Piard et S. Sripathy.
- Simulations de chemins auto-évitant en langage Python, polymères et lois d'échelle, par S. Grollau.



N° 1045 (juin 2022)

- Variabilité de l'utilisation de la verrerie en chimie en seconde générale - Proposition d'activité expérimentale, par M. Champion, M. Melzani et K. Moris.
- Intérêt de la méthode des ajouts dosés en spectroscopie UV-visible d'absorption et d'émission : application aux boissons Tonic. Partie 2 : limites de la méthode de la droite d'étalonnage externe, par J. Piard et S. Sripathy.

• Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr

Agenda

17-22 juillet 2022

ICOMC 2022

29th International conference
on organometallic chemistry

Prague (Rép. Tchèque)

www.icomc2022.cz

23-24 juillet 2022

Green chemistry

Gordon research seminar

Castelldefels (Espagne)

www.grc.org/green-chemistry-grs-conference/2022

27-29 juillet 2022

GEET-20

2nd International conference on green
energy and environmental technology

Rome (Italie)

<https://greenenergy-europe.eu>

22-26 août 2022

JMC 2022

Journées de la matière condensée

Lyon

<http://jmc2022.univ-lyon1.fr/fr>

23-27 août 2022

ECM33

33rd European crystallographic meeting

Versailles

www.ecm33.fr

28-30 août 2022

11th Barrande-Vltava French-Czech chemistry meeting

Dijon

Voir p. 67.

<https://barrande-vltava.sciencesconf.org>

28 août-2 septembre 2022

GECO 62

62^e édition du Groupe d'études
en chimie organique

Carry-le-Rouet

Voir *L'Act.Chim.*, 473-474, p. 118.

<https://geco62.sciencesconf.org>

31 août-2 septembre 2022

R³C 2022

2^e Rencontres « Rayonnement
Radio-Chimie »

Nice

Voir p. 67.

<https://r3c-nice2022.cnrs.fr>

3 septembre 2022

11^e Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Paris & visioconférence

Voir p. 68.

<https://culturesciences.chimie.ens.fr/evenements/colloque-de-la-recherche-a-l-enseignement-2>

5-8 septembre 2022

Analytics 2022

Nantes

www.analytics2022.fr

5-9 septembre 2022

9th ICGC

International conference
on green chemistry

Athènes (Grèce)

<https://greeniupac2022.org>

8-9 septembre 2022

EFMC-YMCS 2022

9th EFMC young medicinal chemist
symposium

Nice

www.efmc-ymcs.org

8-9 septembre 2022

2nd Annual innovative flow chemistry conference

Valence (Espagne)

<https://curtiswyss.com/event/3>

11-14 septembre 2022

27th National meeting in medicinal chemistry

Bari (Italie)

www.nmmc2022.com

11-16 septembre 2022

24th Radiocarbon conference & 10th ¹⁴C & archaeology conference

Zurich (Suisse)

<https://radiocarbon24.ethz.ch>

14-15 septembre 2022

6^e Colloque Fibres naturelles et polymères

Troyes

www.f-r-d.fr/colloque-fibres-naturelles-et-polym%C3%A8res



18-22 septembre 2022

WCPT9

9th World congress
on particle technology

Madrid (Espagne)

<https://wcpt9.org>

19-20 septembre 2022

Forum Labo

Lyon

www.forumlabo.com/lyon/fr-fr/le-salon.html

20-23 septembre 2022

5th Congrès Natural products & biocontrol

Perpignan

<https://biocontrol2022.com>

20-23 septembre 2022

Glasstec 2022

Düsseldorf (Allemagne)

www.glasstec-online.com

27-28 septembre 2022

Ressources et usages du sous-sol dans la transition énergétique

Paris

www.brgm.fr/fr/evenement/colloque/ressources-usages-sous-sol-transition-energetique

27-30 septembre 2022

Italian-French international conference on magnetic resonance

Milan (Italie)

<https://iupac.org/event/italian-french-international-conference-on-magnetic-resonance-2>

29-30 septembre 2022

Les procédés au service de la chimie durable

Reims

Voir p. 68.

<https://jcd2022.sciencesconf.org>

2-7 octobre 2022

MetBio

FrenchBIC summer school

Carry-le-Rouet & Marseille

Voir p. 68.

<http://frenchbic.cnrs.fr/2021/01/25/3rd-frenchbic-summer-school-on-methods-for-studying-metals-in-biology>

Prix des entités 2022

Division Catalyse

Prix Innovation

Ce nouveau prix est mis en place cette année par la DivCat pour récompenser des personnalités dont les recherches ont conduit à des innovations marquantes sur le plan technologique ou économique, valorisant la catalyse française.



• Bertrand Guichard

Bertrand Guichard est ingénieur de recherches au sein de la division « Catalyse, Biocatalyse et Séparation » de l'IFPEN depuis 2007. Il est ingénieur diplômé de l'ENSCP-Chimie ParisTech et a soutenu sa thèse en 2007 à l'Université

Claude Bernard Lyon 1 sur le vieillissement des catalyseurs d'hydrotraitement.

La DivCat lui a attribué ce prix pour son apport à différentes technologies nouvelles développées en catalyse, et notamment le développement des catalyseurs de la gamme Impulse®, commercialisés par Axens et comprenant plus de cent références industrielles.

Prix Jeune chercheur



• Prince Nana Amaniampong

Prince Amaniampong est chargé de recherche CNRS au Laboratoire IC2MP (Poitiers) depuis 2019. Après avoir soutenu sa thèse en 2016 sur la catalyse d'oxydation à l'Université de Singapour, il a réalisé un postdoctorat à l'IC2MP, où

il a par la suite été recruté.

Ce prix, sponsorisé par IFPEN, lui est attribué pour ses travaux et développements déjà remarquables sur la catalyse hétérogène assistée par sonochimie, ainsi que la valorisation de la biomasse.

Prix de thèse



• Gabriel Durin

Gabriel Durin a soutenu sa thèse en 2021 à l'Université Paris-Saclay sous la direction de Thibault Cantat (CEA Saclay). Il est actuellement chercheur postdoctoral au « Max-Planck Institut für Chemische und Energiekonversion » dans le département du Pr. Leitner.

Ce prix, sponsorisé par BASF, lui a été attribué pour ses travaux remarquables dans le domaine de la catalyse moléculaire et le développement de nouvelles voies de synthèse des hydro-

silanes.

Les prix ont été remis lors du congrès FCCat 3 organisé par la DivCat et le GECat à Ronce-les-Bains (30 mai-3 juin 2022) où les trois lauréats ont donné une conférence.

Subdivision Électrochimie

Prix annuels L3, M1 et M2

Appel à candidatures

La subdivision Électrochimie décerne chaque année trois prix annuels pour stimuler et soutenir la recherche scientifique dans les domaines de l'électrochimie au niveau de son enseignement en Licence et Master. Ces prix récompensent les meilleurs travaux de fin d'étude, présentés, pendant l'année académique en cours, par des Licence 3 et Masters M1 et M2, étudiants d'universités et de grandes écoles françaises. Les travaux de recherche dans toutes les thématiques de l'électrochimie fondamentale ou appliquée seront pris en considération. Les prix sont dotés de 150 € pour les L3, 200 € pour les M1 et 250 € pour les M2. Le jury pourra décerner jusqu'à trois prix par catégorie, en fonction de la qualité des dossiers.

Date limite d'envoi des dossiers de candidatures : 5 septembre 2022.

• <https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/electrochimie/prix-annuels-l3-m1-et-m2>

Groupe Chimie supramoléculaire

Prix André Collet



• Anne-Marie Caminade

Directrice de recherche de classe exceptionnelle au CNRS, Anne-Marie Caminade est depuis 2021 directrice adjointe du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, Toulouse). Son nom est immédiatement associé au domaine

des dendrimères, dans lequel elle a été et reste la personne la plus productive au monde. Elle est à l'origine des dendrimères phosphorés, sur lesquels elle a su développer dans un premier temps une recherche fondamentale très importante et de qualité pour ensuite montrer l'étendue très large des applications de ces espèces dans des domaines aussi variés que la catalyse (métallique ou organique), la science des matériaux et la biologie/nanomédecine. Une grande partie de ses activités est liée à la chimie supramoléculaire, sous divers aspects : phénomènes liés à la multivalence, associations électrostatiques, interactions par π -stacking ou liaisons hydrogène.

Outre sa production scientifique remarquable, elle est co-inventrice de dix-huit brevets, trois étant à la base de la création de deux startups (Dendris et IMD-Pharma).

Elle a déjà été honorée par la SCF par le prix de la division Chimie organique en 2006, et par le Grand Prix Achille Le Bel en 2021.



• Paolo Samori

Paolo Samori est professeur à l'Université de Strasbourg, directeur de l'Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS) et directeur du Laboratoire de nanochimie.

Après l'obtention en 1995 d'une Laurea (maîtrise) en chimie industrielle à l'Université de Bologne et d'un doctorat en chimie à l'Université Humboldt de Berlin (Prof.

J. P. Rabe) en 2000, il a été chercheur permanent à l'« Instituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività du Consiglio Nazionale delle Ricerche » de Bologne avant de rejoindre ISIS.

Il a publié plus de 400 articles sur la nanochimie, les sciences supramoléculaires, la chimie des matériaux et la microscopie à balayage, avec un accent particulier sur le graphène et d'autres matériaux 2D ainsi que sur les nanomatériaux organiques/polymères et hybrides fonctionnels pour des applications en optoélectronique, énergie et détection.

Il est membre étranger de plusieurs académies et membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF).

Ses travaux lui ont valu de nombreux prix : Médaille d'argent du CNRS (2012), prix Catalán-Sabatier (2017), Médaille Blaise Pascal en science des matériaux (2018), prix Pierre Süe de la SCF (2018), ERC Advanced Grant (2019), prix « Étoiles de l'Europe » (2019), ERC Proof of Concept Grant (2020), RSC/SCF Joint Lectureship in Chemical Sciences (2020).

Prix Christine Dietrich-Buchecker



• Thomas Hermans

Thomas Hermans est professeur de chimie à l'Université de Strasbourg et directeur du Laboratoire des systèmes complexes sans équilibre. Il a étudié le génie chimique et la chimie à l'Université de technologie d'Eindhoven (2000-2006), puis a obtenu un doctorat à la Faculté de génie biomédical (dir. E.W. « Bert » Meijer (2006-2010)). Il a ensuite rejoint le groupe de Bartosz Grzybowski à la Northwestern University en tant que chercheur postdoctoral (2010-2013).

L'objectif principal du groupe de recherche est d'obtenir des matériaux adaptatifs, autoréparables, autoreproduits et finalement vivants en utilisant l'auto-assemblage moléculaire dans des conditions loin de l'équilibre. Thomas Hermans est également cofondateur et directeur technique de Qfluidics, une entreprise qui travaille sur la fluidique sans paroi pour la chimie des flux et le pompage magnétostatique à faible cisaillement pour le transport de produits biologiques délicats.

Il a reçu l'ERC Starting Grant (2017), le Thieme Chemistry Award (2018), le prix Guy Ourisson (2018), la Mercator Fellowship (2020), le Prix Forcheur Jean-Marie Lehn (2022), et a été Young Scientist au World Economic Forum et à la World Laureates Association (2019-2020).

Les lauréat(e)s seront invité(e)s à présenter leurs travaux lors de Supr@Paris en 2023.

Groupe français des glycosciences

Prix du GFG

Ce prix (2 300 €) récompense un(e) jeune scientifique (moins de 40 ans), ayant effectué l'essentiel de ses recherches dans le domaine des glycosciences.



• Guillaume Pierre

Guillaume Pierre est maître de conférences HDR à l'Université Clermont Auvergne. Ses recherches sont focalisées sur les procédés d'obtention et la caractérisation structurale de polysaccharides issus de plantes, d'algues et de micro-organismes, ainsi qu'à l'étude de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques. Il participe également au développement d'approches chimio-enzymatiques originales

pour concevoir de nouveaux matériaux biosourcés et des molécules actives. Depuis 2020, Guillaume Pierre est responsable du Département de Génie biologique de Polytech Clermont. Il est impliqué dans de nombreux réseaux de recherche et partenariats internationaux.

Prix Bernard Fournet-André Verbert

Ce prix (800 €) est destiné à permettre la participation de jeunes chercheurs (fin de doctorat ou postdoctorat) à un congrès international sur les glycosciences où ils/elles devront présenter leurs travaux.



• Morgane de Robichon

Actuellement en stage postdoctoral à l'Université de Munich (All.), Morgane de Robichon a obtenu son doctorat à CY Cergy Paris Université sous la direction de Jacques Uziel et d'Angélique Ferry. Ses travaux de thèse combinent glycochimie et réactions organométalliques pour développer de nouvelles approches synthétiques de glycosides non naturels via des méthodes catalytiques.



• Josip Šafran

Josip Šafran a effectué sa thèse sous la direction de Jérôme Pelloux à l'Université de Picardie Jules Verne et réalise actuellement un stage postdoctoral dans la même université. À l'interface de la biologie structurale et de la biochimie, ses travaux s'intéressent aux enzymes de dégradation de la pectine, une classe importante de polysides d'origine végétale.

Manifestations

28-30 août 2022

11th Barrande-Vltava French-Czech chemistry meeting
Dijon

Organisé par la section régionale Bourgogne Franche-Comté et l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, le colloque se tiendra dans les locaux de l'ESIREM sous les auspices de l'Ambassade de France en République Tchèque. Sont prévus au programme dix conférences plénières, dix conférences invitées, 18 communications orales et une présentation d'affiches qui aborderont tous les aspects des sciences chimiques : chimie organique, (bio)inorganique, chimie de coordination, organométallique et catalyse, électrochimie, photochimie, chimie physique et théorique, méthodologie de synthèse (substances naturelles), reconnaissance moléculaire et détection, chimie supramoléculaire, matériaux moléculaires et nanomatériaux, électronique moléculaire et photonique, biochimie et chimie médicinale.

• <https://barrande-vltava.sciencesconf.org>

31 août-2 septembre 2022

R³C 2022

2^e Rencontres « Rayonnement Radio-Chimie »
Nice

Organisées par l'équipe Radiochimie humaine et environnementale de l'Institut de Chimie de Nice (Université Côte d'Azur),

ces rencontres réuniront des chercheurs des laboratoires académiques et industriels, avec une attention particulière à l'accueil des jeunes chercheurs, doctorants et postdoctorants. Huit thématiques seront abordées: Effets primaires des rayonnements ionisants; Chimie sous rayonnement; Chimie des radioéléments; Amont et aval du cycle électronucléaire; Environnement; Radiobiologie; Santé; Applications industrielles.

• <https://r3c-nice2022.cnrs.fr>

3 septembre 2022

11^e Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Paris & visioconférence

Ce colloque réunit depuis sa création des conférenciers de haut niveau récemment primés (nomination à l'IUF, médaille du CNRS, prix de l'Académie, de la SCF...) pour présenter leurs domaines de recherche aux professeurs de chimie enseignant principalement en classes préparatoires et BTS.

Au programme de cette 11^e édition qui se tiendra à l'Institut Pierre-Gilles de Gennes :

- Xavier Bantreil (membre junior de l'IUF 2021) : Les technologies innovantes pour un accès facilité aux biomolécules.
- Anne-Marie Caminade (prix Le Bel 2021 de la SCF) : Un exemple de chimie dans le monde nano : les dendrimères.
- Hélène Olivier-Bourbigou (prix Pierre Sue 2021 de la SCF) : Exemples de recherche et innovation en catalyse pour répondre aux défis sociétaux de la transition énergétique.
- Philippe Poulin (Médaille d'argent 2020 du CNRS) : La mémoire des polymères.
- Joanna Wencel-Delord (Médaille de bronze 2020 du CNRS) : Activation de liaisons C-H et composés hypervalents originaux : vers une synthèse durable de structures novatrices.

Participation gratuite mais inscription obligatoire.

• <https://culturesciences.chimie.ens.fr/evenements/colloque-de-la-recherche-a-l-enseignement-2>

29-30 septembre 2022

Les procédés au service de la chimie durable

Reims

Organisées par la division Chimie durable, ces journées ont pour but de rassembler des scientifiques académiques et industriels de différents secteurs. Après Lyon en 2019, cette deuxième édition mettra l'accent sur le développement de procédés propres et durables, enjeu stratégique incluant les aspects liés à la transformation chimique, au fractionnement et l'apport essentiel des sciences analytiques et/ou de la chémo-informatique. Cette évolution attendue est rendue plus pressante par la demande sociétale ainsi que par les contraintes réglementaires à venir sur les substances à risques sanitaires et environnementaux.

Précédent la journée scientifique, une visite du site de la bioraffinerie de Pomacle-Bazancourt est proposée le 29 septembre (sur réservation).

Les doctorant(e)s et postdoctorant(e)s sont invité(e)s à participer au travers de posters et/ou de communications orales, avec l'opportunité d'enrichir leur réseau tant académique qu'industriel et de mieux appréhender l'éventail des postes dans ce domaine en plein essor. Chacune des quatre sessions qui jalonnent la journée débutera par une conférence plénière.

Trois prix seront décernés : prix de la division, de la meilleure communication orale, et du meilleur poster.

• <https://jcd2022.sciencesconf.org>

2-7 octobre 2022

MetBio

FrenchBIC summer school

Carry-le-Rouet & Marseille

Cette école, qui se déroulera en anglais, permettra à quarante jeunes chercheurs/chercheuses (du doctorat aux premières années après le recrutement chercheur/ingénieur) de se former aux méthodes d'études des métaux en biologie (cours et TP). Le petit nombre de participants permettra d'organiser des TP en groupes de cinq et de favoriser les interactions avec les enseignants.

• <http://frenchbic.cnrs.fr/2021/01/25/3rd-frenchbic-summer-school-on-methods-for-studying-metals-in-biology>

Chimie & Terroir :

osez l'expérience

(Guéret, 19-21 mai 2022)



La 12^e édition de Chimie & Terroir devait se tenir en 2020... nous l'avons reportée deux ans de suite mais, pugnace, l'équipe d'organisation, sous la houlette de Michel Métrot, le correspondant de « Chimie et Société »* pour le Limousin, et l'équipe de Récréosciences, le CCSTI de Limoges, ont su motiver la ville de Guéret, le département de la Creuse et la Région Aquitaine pour l'organiser cette année.

Depuis la première édition en 2008 à Brive-la-Gaillarde, la SCF a soutenu cette aventure et cette année encore, elle était à nos côtés.

Les élèves de la Creuse (plus de 500) ont profité les jeudi et vendredi des quinze stands de démonstration et des cinq ateliers destinés aux plus jeunes. Les démonstrations les ont emmenés des matériaux aux escargots, fabuleux chimistes, en passant par le thé, au goût différent suivant le lieu où on le déguste, aux saveurs de la cuisine, sans oublier les matières et les couleurs utilisées pour la tapisserie d'Aubusson. Un « afterwork » a permis le jeudi soir, après la présentation historique des tapisseries d'Aubusson, de rencontrer une peintre-cartonnière, une teinturière et une chimiste, qui ont éclairé la trentaine d'auditeurs et d'auditrices sur le pourquoi et le comment de la teinture des fibres utilisées par les tapisseries.

Comme les autres années, nous sommes venus – chercheurs, enseignants-chercheurs, doctorants, postdoctorants, ingénieurs, techniciens, en activité ou à la retraite – de toute la France pour animer ces stands et ateliers. Et comme chaque année, nous avons eu la joie de retrouver le samedi des jeunes qui revenaient accompagnés de leurs parents pour leur montrer les expériences auxquelles ils avaient assisté et pour découvrir celles qu'ils n'avaient pas pu faire. Plus de trois cents personnes sont ainsi venues ce samedi-là. Et un jeune est même passé de l'autre côté de la table pour animer et expliquer une démonstration à sa mère ! Ce sont de tels moments qui nous motivent et qui nous font dire : « À l'année prochaine, en Isère ! ».

Marie-Claude Vitorge

*Commission créée en 2001 au sein de la Fondation internationale de la Maison de la Chimie (www.chimieetsociete.org).

La désorption en température programmée des oxydes d'azote (DTP-NO_x)

Une méthode originale pour la caractérisation de surfaces d'oxydes

Le développement de nouvelles méthodes de caractérisation de surfaces d'oxydes est du plus grand intérêt dans le domaine de la catalyse où ces matériaux peuvent être utilisés comme supports de catalyseurs et/ou en tant que catalyseurs. Si les méthodes de chimisorption de molécules sondes telles que H₂ ou CO sont communément utilisées pour caractériser les surfaces de métaux supportés, la caractérisation de surfaces d'oxydes demeure particulièrement difficile en raison de la multiplicité des espèces présentes (groupes OH, anions (O²⁻) et cations). Les surfaces d'oxydes multiples sont généralement caractérisées à l'aide de méthodes physico-chimiques traditionnelles telles que la spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS) ou la spectroscopie de diffusion d'ions (ISS), la microscopie électronique à transmission à haute résolution (HRTEM) ou la diffraction des rayons X (XRD). Certaines de ces méthodes sont cependant inadaptées à la caractérisation d'oxydes déposés dans un support poreux et/ou lorsque la taille des domaines cristallins des oxydes constitutifs est trop faible. De plus, la caractérisation d'oxydes par adsorption de molécules sondes classiques telles que CO ou CO₂, même pour les plus « simples » comme la zircone (ZrO₂), peut être problématique [1]. En effet, Pokrovski *et al.* ont montré que les quantités de CO ou CO₂ adsorbés étaient sensibles à la nature du polymorphe de ZrO₂ [1]. L'originalité de la méthode décrite ici repose sur la caractérisation de surfaces d'oxydes par désorption en température programmée [2] d'oxydes d'azote (DTP-NO_x).

Principe de la méthode et description du dispositif expérimental

La méthode a initialement été développée pour permettre la détermination de la surface accessible de ZrO₂ à la fois dans le cas de zircons tungstés (WO_x-ZrO₂) mais aussi pour des nanoparticules de ZrO₂ localisées dans la mésoporosité d'une silice SBA-15 [3]. La figure 1a décrit le déroulement d'une expérience DTP-NO_x. Après un prétraitement oxydant (18 % O₂/He) à 500 °C destiné à l'obtention d'une surface pratiquement exsangue de contaminants (H₂O, nitrites/nitrates et carbonates), la première étape consiste en une adsorption des oxydes d'azote (NO_x = NO + NO₂) sous flux réalisée à température ambiante (400 ppm NO_x - 8 % O₂ - He) pendant le temps nécessaire à ce que la concentration initiale en NO_x soit recouverte après contact avec l'échantillon. Cette étape d'adsorption est suivie d'une étape de balayage de l'échantillon sous flux (8 % O₂ - He ou He) dont le but est d'éliminer les espèces NO_x en faible interaction avec le matériau. La dernière étape consiste en l'enregistrement des profils de désorption de NO_x en température programmée (3 °C/min) sous flux (8 % O₂ - He ou He) jusqu'à la désorption complète. Le dispositif expérimental utilisé est présenté sur la figure 1b.

Description qualitative des profils de désorption de NO_x

Comme illustré sur la figure 1a, dans le cas de ZrO₂, les oxydes testés (Al₂O₃, CeO₂, Ce_{0,68}Zr_{0,32}O₂, TiO₂) font apparaître deux pics de désorption à basse

et à haute température, dont l'intensité relative ainsi que la composition en NO_x peuvent varier selon les cas. Dans la contribution à basse température (80 °C), la présence de NO a été attribuée à la désorption d'ions nitrosonium (NO⁺) et/ou la décomposition de nitrites (NO₂⁻), alors que celle de NO₂ peut être attribuée à la décomposition de nitrates (NO₃⁻) [3]. NO et NO₂ peuvent également résulter de la décomposition de N₂O₃ [3]. Dans la contribution à haute température (410 °C), la présence de NO₂ et de NO a été attribuée à la décomposition de nitrates et au fait que NO₂ soit moins stable thermodynamiquement que NO à haute température (2 NO₂ = 2 NO + O₂).

L'introduction de tungstates sur ces oxydes conduit à une modification des propriétés acido-basiques de ces derniers et il a été montré que la très forte acidité générée dans le cas des zircons tungstés présentait un intérêt pour les réactions d'isomérisation des paraffines linéaires [4]. Dans le cas de la caractérisation par DTP-NO_x des oxydes ZrO₂, Al₂O₃, Ce_{0,68}Zr_{0,32}O₂ ou CeO₂ tungstés, il a été observé que l'introduction de tungstates conduisait à une diminution significative de l'intensité du pic de désorption à haute température, alors que le pic à basse température était peu affecté par un tel ajout [3, 5-7]. Ces données indiquent que les NO_x se chimisorbent sélectivement sur ces oxydes et non sur les tungstates.

Description quantitative des profils de désorption de NO_x

La figure 2a montre que, dans le cas de ZrO₂ non tungstée, la quantité totale de NO_x désorbés (μmol/g) est remarquablement proportionnelle à la surface spécifique et que la densité surfacique en NO_x obtenue dans ces conditions est égale à 6 μmol NO_x/m²ZrO₂ (pente de la droite sur la figure 2a et ordonnée à l'origine de la figure 2b). Pour les zircons tungstés (WO_x-ZrO₂, figure 2b), la quantité de NO_x désorbés diminue linéairement pour les densités surfaciques en W comprises entre 0 et 4 W/nm²ZrO₂ avant de demeurer constante [8]. La présence d'un pic résiduel à basse température pour des densités surfaciques en W supérieures à 4 W/nm²ZrO₂ traduit le fait que la couverture de l'oxyde par les tungstates n'est jamais complète. La pente négative de la droite permet de déduire que l'introduction d'un atome de W inhibe l'adsorption d'environ 0,8 molécule de NO_x sur ZrO₂ [8]. La densité surfacique maximale en W, au-delà de laquelle la quantité de NO_x désorbés demeure constante, définit la densité surfacique en W pour laquelle une pseudo-monocouche de tungstates recouvre la surface de ZrO₂. La figure 2b montre que les densités surfaciques maximales en NO_x (2-6 μmol NO_x/m²) des oxydes seuls et en W pour l'obtention d'une pseudo-monocouche de tungstates (3-5 W/nm²oxyde) varient selon l'oxyde étudié.

L'utilisation de la méthode DTP-NO_x sur le système WO_x-ZrO₂ a en outre permis d'apporter les premiers arguments scientifiques sur le fait que la densité surfacique en W devait être rapportée par unité de surface de ZrO₂, et non à partir de la surface spécifique des matériaux WO_x-ZrO₂ déterminée par la méthode BET [9] comme cela est cependant principalement effectué dans ce domaine, et ainsi de réconcilier des résultats rapportés antérieurement pouvant apparaître comme incohérents à première vue [8].

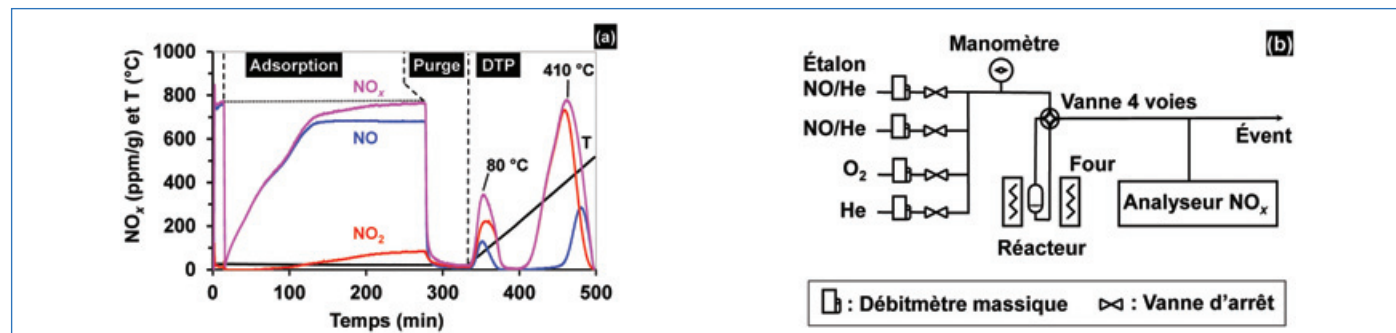


Figure 1 - (a) Profils de concentrations en NO_x et de température lors du déroulement d'une expérience DTP-NO_x sur 0,5 g de ZrO₂ sous flux (230 mL/min) ; (b) représentation schématique du montage expérimental utilisé.

Apport de la méthode DTP-NO_x à l'établissement de corrélations structure-activité en catalyse

La réduction sélective des NO_x par différents réducteurs a fait l'objet de recherches intensives dans le domaine de la dépollution des sources fixes (centrales thermiques) et mobiles (automobiles). Parmi les procédés étudiés, une attention particulière a été apportée à la réduction catalytique sélective des NO_x par les hydrocarbures (HC-SCR) pour la réduction des émissions des moteurs thermiques d'automobiles fonctionnant en excès d'oxygène (moteur diesel). Parmi les catalyseurs les plus étudiés pour ce procédé, le système Ag/Al₂O₃ a fait l'objet de nombreuses investigations. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence des corrélations structure (DTP-NO_x)-activité (HC-SCR) pour des catalyseurs à base d'argent supporté sur Al₂O₃ modifiée [5] ou non [13-14] par ajout de tungstates comme promoteurs potentiels de la réaction. Ainsi, la diminution des performances catalytiques pour la réaction n-C₁₀-SCR avec l'introduction de tungstates a pu être attribuée à l'interaction préférentielle de Ag avec les tungstates établie par DTP-NO_x et ainsi à l'importance de la proximité de Ag et de Al₂O₃ pour la réaction catalytique (figure 3a) [5].

Les expériences DTP-NO_x réalisées dans une seconde étude, concernant des catalyseurs Ag/Al₂O₃ à teneur croissante en Ag, ont révélé une diminution linéaire des quantités de NO_x adsorbés jusqu'à une teneur de l'ordre de 2 % massique en Ag avant stabilisation (figure 3b). Ces données ont permis d'attribuer l'existence de l'optimum d'activité catalytique en C₃H₆-SCR pour le catalyseur présentant environ 2 % massique d'Ag (figure 3b) à la teneur maximale pour laquelle le caractère hautement dispersé de Ag était préservé [13].

Les travaux réalisés jusqu'à présent ont permis de mettre en évidence que certains oxydes auroraient la chimisorption des NO_x (Al₂O₃, CeO₂, Ce_{0,68}Zr_{0,32}O₂, TiO₂, ZrO₂) alors que d'autres (SiO₂, WO₃, MoO₃) n'y étaient pas sensibles. La méthode DTP-NO_x a permis de caractériser des oxydes complexes pour lesquels les méthodes traditionnelles sont peu adaptées. La caractérisation d'autres oxydes, et d'oxydes complexes pour lesquels les deux oxydes seraient en mesure de chimisorber des NO_x, mériterait d'être étudiée. La méthode DTP-NO_x pourrait également être envisagée plus généralement pour la caractérisation de métaux de transition supportés sur oxydes et, d'un point de vue plus qualitatif, pour la localisation de métaux nobles sur des oxydes complexes [6, 15-16].

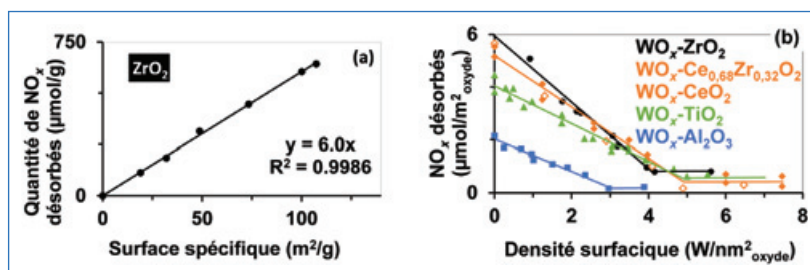


Figure 2 - Quantité de NO_x désorbés en fonction de (a) la surface spécifique de ZrO₂ (adapté de [3] avec permission ; © 2010 American Chemical Society), et (b) la densité surfacique en W pour différents oxydes supports (● WO_x-ZrO₂ [8], ◆ WO_x-Ce_{0,68}Zr_{0,32}O₂ [6], ◇ WO_x-CeO₂ [7], ▲ WO_x-TiO₂, ■ WO_x-Al₂O₃).

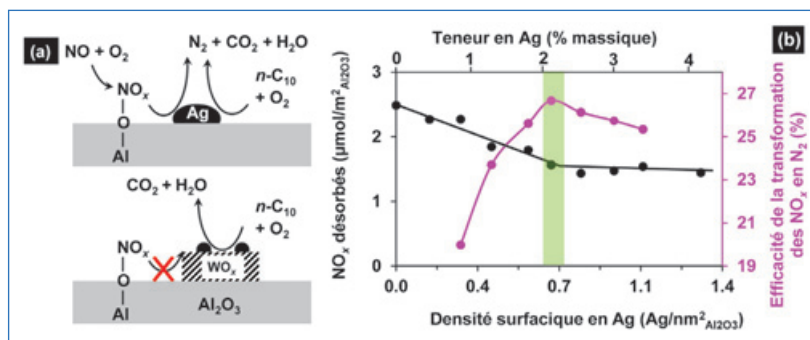


Figure 3 - (a) Représentation schématisée de l'influence de la localisation de Ag sur des supports WO_x/Al₂O₃ pour la réaction n-C₁₀-SCR (adapté de [5] avec permission ; © 2013 Springer Nature) et (b) corrélation DTP-NO_x - C₃H₆-SCR sur catalyseurs Ag(x % massique)/Al₂O₃.

Apport de la méthode DTP-NO_x à la compréhension de matériaux complexes

La connaissance de la densité surfacique en NO_x de ZrO₂ [8] a été mise à profit pour la caractérisation de matériaux à base de ZrO₂ supporté sur SiO₂ mésoporeuse [3, 10]. Étant donné que SiO₂ ne chimisorbe pas les NO_x, les profils de désorption obtenus par DTP-NO_x ont permis de quantifier la surface accessible de ZrO₂ dans ces matériaux, alors que l'obtention d'une telle donnée ne peut être obtenue par les méthodes de caractérisations physico-chimiques traditionnelles.

La caractérisation par la méthode DTP-NO_x d'un matériau Zr-SiO₂, synthétisé dans des conditions décrites comme conduisant à la formation de particules SiO₂@ZrO₂ de type coeur@coquille, a permis d'écartier l'obtention de cette morphologie. En effet, la comparaison de la densité surfacique en NO_x du matériau (0,17 µmol NO_x/m²_{Zr-SiO₂}) avec celles de ZrO₂ (6 µmol NO_x/m²_{ZrO₂}) [8] et ZrSiO₄ (0,43 µmol NO_x/m²_{ZrSiO₄}) [10] a permis de mettre en évidence que la surface exposée correspondait plus vraisemblablement à l'obtention de particules de SiO₂ recouvertes d'une couche de silicate de zirconium (ZrSiO₄) [11].

Des nanoparticules de ZrO₂ et WO_x-ZrO₂ supportées sur des nanotubes de carbone constitués de plusieurs murs (« multi-walled carbon nanotubes », MWCNT) ont également été caractérisées par DTP-NO_x [12]. En considérant la quantité de NO_x désorbés (2 874 µmol/g_{ZrO₂}), la densité surfacique en NO_x de ZrO₂ (6 µmol/m²), la densité de ZrO₂ (5,8 10⁶ g/m³) et en faisant l'hypothèse que les nanoparticules de ZrO₂ se trouvent sous une forme sphérique, ces travaux ont montré que la taille des nanoparticules estimée par DTP-NO_x (2,2 nm) était en excellent accord avec celle estimée par microscopie électronique à transmission. Les données DTP-NO_x ont également permis d'estimer que le taux de couverture par les tungstates des nanoparticules de ZrO₂, sans dépôt carboné, variait de 40 à 77 % lorsque la teneur en W augmentait. Aucune autre méthode ne peut, à la connaissance de l'auteur, fournir une caractérisation de la couverture de nanoparticules de ZrO₂ par des tungstates avec ce niveau de détail pour ce type de matériau complexe.

- [1] K. Pokrovskij, K.T. Jung, A.T. Bell, Investigation of CO and CO₂ adsorption on tetragonal and monoclinic zirconia, *Langmuir*, **2001**, *17*, p. 4297-303.
- [2] J.-P. Joly, A. Perrard, Désorption thermoprogrammée (DTP), Fiche Catalyse n° 50, *L'Act. Chim.*, **2007**, *314*, p. 51-52.
- [3] H.Y. Law, J. Blanchard, X. Carrier, C. Thomas, NO_x-TPD as a tool to estimate the accessible zirconia surface of ZrO₂-containing materials, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, p. 9731-38.
- [4] S. Kuba, P. Lukinskas, R.K. Grasselli, B.C. Gates, H. Knözinger, Structure and properties of tungstated zirconia catalysts for alkane conversion, *J. Catal.*, **2003**, *216*, p. 353-361.
- [5] J. Blanchard, R.P. Doherty, H.-Y. Law, C. Méthivier, C. Thomas, On the detrimental effect of tungstates on the n-C₁₀-SCR of NO_x on Ag/Y-Al₂O₃, *Topics Catal.*, **2013**, *56*, p. 134-139.
- [6] T. Bonnotte, C. Thomas et al., Insights into the WO_x coverage-dependent location and oxidation state of noble metals supported on tungstated oxides: the case of Rh/WO_x-Ce_{0,62}Zr_{0,38}O₂, *J. Phys. Chem. C*, **2014**, *118*, p. 7386-97.
- [7] J. Miller, C. Thomas et al., Successive strong electrostatic adsorptions of [RhCl₆]³⁻ on tungstated-ceria as an original approach to preserve Rh clusters from sintering under high-temperature reduction, *J. Phys. Chem. C*, **2021**, *125*, p. 25094-111.
- [8] C. Thomas, Should W surface density of WO_x-ZrO₂ catalysts be calculated with respect to the specific surface area of the sample or that of ZrO₂ only?, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, *115*, p. 2253-56.
- [9] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller, Adsorption of gases in multimolecular layers, *JACS*, **1938**, *60*, p. 309-319.
- [10] M. Ogura, C. Thomas et al., Insights into the accessibility of Zr in Zr/SBA-15 mesoporous silica supports with increasing Zr loadings, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2016**, *225*, p. 440-449.
- [11] C.-H. Liu, C. Thomas et al., Hydrothermally stable Pd/SiO₂@Zr core@shell catalysts for diesel oxidation applications, *Chem. Eng. J.*, **2021**, *130637*.
- [12] P.R. Kelleher, G.L. Haller, S. Casale, C. Méthivier, C. Thomas, Assessing carbon or tungstates coverage of ZrO₂ nanoparticles supported on MWCNT via NO_x-TPD, *Nano-Struct. Nano-Obj.*, **2018**, *16*, p. 110-119.
- [13] T. Chaieb, L. Delannoy, C. Louis, C. Thomas, On the origin of the optimum loading of Ag on Al₂O₃ in the C₃H₆-SCR of NO_x, *Appl. Catal. B: Environmental*, **2013**, *142*, p. 780-784.
- [14] T. Chaieb, C. Thomas et al., Insights into the influence of the Ag loading on Al₂O₃ in the H₂-assisted C₃H₆-SCR of NO_x, *Appl. Catal. B: Environmental*, **2014**, *156*, p. 192-201.
- [15] M.-Y. Kim, C. Thomas et al., Enhancing low-temperature activity and durability of Pd-based diesel oxidation catalysts using ZrO₂ supports, *Appl. Catal. B: Environmental*, **2016**, *187*, p. 181-194.
- [16] T. Chaieb, C. Thomas, S. Casale, C. Louis, L. Delannoy, Selective catalytic reduction of NO_x over Au/Al₂O₃: influence of the gold loading on the promoting effect of H₂ in H₂-assisted C₃H₆-SCR of NO_x, *Catal. Lett.*, **2018**, *148*, p. 539-546.

Cette fiche a été réalisée par **Cyril THOMAS**, chargé de recherche CNRS au Laboratoire de Réactivité de Surface (UMR 7197), Sorbonne Université, Paris (cyril.thomas@sorbonne-universite.fr).

Les fiches « Catalyse » sont coordonnées par Franck LAUNAY (franck.launay@sorbonne-universite.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

De l'étude de la Lune à la maladie d'Alzheimer

Qu'est-ce que la cosmochimie ?

La cosmochimie isotopique est la mesure et l'utilisation de l'abondance isotopique de certains éléments dans des matériaux extraterrestres tels que des météorites ou des échantillons lunaires pour étudier l'origine du système solaire et des planètes. Les avancées récentes des techniques analytiques permettent aujourd'hui de mesurer avec une précision jusqu'ici inégalée les compositions isotopiques naturelles des métaux, par exemple pour étudier l'origine de la Lune [1]. Les produits de désintégration d'éléments radioactifs sont par exemple utilisés pour dater des événements comme la formation des premiers grains solides du système solaire ou l'âge de formation du noyau terrestre [2-3]. La variation des abondances d'isotopes stables naturels permet quant à elle d'étudier certains processus comme l'évaporation ou la condensation qui produisent des effets isotopiques distincts. Ce sont ces variations de rapports d'isotopes stables qui vont nous intéresser ici.

Quelques principes de cosmochimie isotopique

Les isotopes d'un élément se distribuent de manière hétérogène entre différentes phases dans lesquelles l'élément a des environnements de coordination différents [3-4]. Même au minimum de leur énergie potentielle, les liaisons chimiques ne sont jamais au repos ; l'état d'énergie le plus bas est appelé l'énergie du point zéro. Comme l'énergie d'une liaison dépend de la masse M des atomes qui se lient, l'énergie du point zéro et les niveaux d'énergie successifs diffèrent pour les isotopes d'un même élément : par exemple, une molécule X liée à un isotope de ^{66}Zn aura une énergie de point zéro différente de celle liée à l'isotope de ^{64}Zn (figure 1). C'est l'origine du fractionnement des isotopes stables en fonction de leur masse.

Le fractionnement isotopique est aussi dépendant de la différence de masse relative entre les isotopes, c'est-à-dire que pour un élément avec deux isotopes de masses m_1 et m_2 , le fractionnement est proportionnel à $(m_2 - m_1)/(m_2 \times m_1)$. En règle générale, le fractionnement isotopique est donc beaucoup plus grand pour les éléments légers que pour les éléments lourds. Cet effet de la différence de masse implique aussi que pour un même élément ayant par exemple trois isotopes, de masses m_1 , m_2 , et m_3 , les fractionnements isotopiques entre les rapports m_2/m_1 et m_3/m_1 sont proportionnels, avec comme coefficient de proportionnalité : $(m_3 - m_1)/(m_2 - m_1) \times (m_2/m_3)$. Il suffit donc de représenter l'abondance isotopique pour un couple seul d'isotopes. Par exemple, pour une même réaction, le fractionnement entre le ^{68}Zn et le ^{64}Zn (différence de masse de 4) sera environ deux fois plus grand que pour le couple ^{66}Zn et ^{64}Zn (différence de masse de 2). Il a été démontré beaucoup plus tard que certaines réactions ne suivent pas ce principe de proportionnalité et peuvent créer des fractionnements indépendants de la masse [3]. Cette dépendance en masse implique que le fractionnement isotopique est, en règle générale, beaucoup plus petit pour des éléments lourds que légers. Il a ainsi fallu attendre les années 2000 pour atteindre une précision instrumentale suffisante pour observer des variations isotopiques naturelles pour des métaux tels que le fer ou le cuivre. Un deuxième fait marquant en géochimie fut le retour d'échantillons lunaires ramenés par les missions

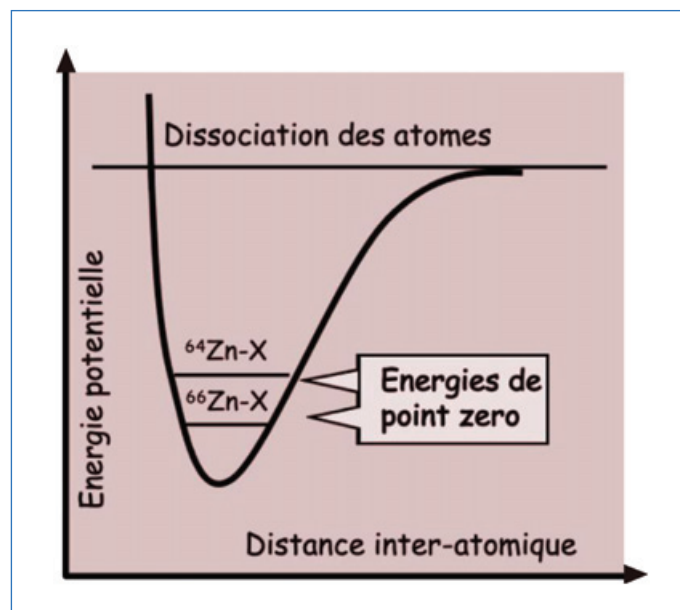


Figure 1 - Représentation schématique de l'énergie potentielle de la liaison du ^{64}Zn et du ^{66}Zn avec un ligand X , en fonction de la distance inter-atomique. L'énergie de la liaison $^{64}\text{Zn-X}$ est différente de celle de $^{66}\text{Zn-X}$, ce qui représente le fondement du fractionnement isotopique.

américaines Apollo. La préparation de l'étude chimique de ces échantillons a entraîné de nombreux développements en spectrométrie de masse afin de diminuer les quantités de matériels nécessaires aux mesures et d'améliorer les précisions. Ces développements ont traditionnellement perduré en cosmochimie avec l'étude d'autres échantillons ramenés par des missions spatiales comme les particules d'astéroïdes ramenées par la mission japonaise Hayabusa2 en 2020 et pour les futurs retours d'échantillons martiens dans les années 2030. À l'Institut de Physique du Globe de Paris, nous repoussons les limites de ces mesures de rapports isotopiques pour étudier ces précieux échantillons et comprendre leur histoire. Nous avons, par exemple, mis en place des mesures isotopiques de métaux les plus volatils (i.e. ceux qui s'évaporent à plus basse température lors de la fusion d'une planète, comme Cu et Zn) pour étudier les mécanismes d'appauvrissement par évaporation de la Lune en composés volatils par rapport à la Terre, quantifier les températures régnant lors de ces phénomènes et utiliser ces résultats pour développer des scénarios de formation de la Lune.

Pourquoi appliquer les méthodes de cosmochimie à l'étude de la maladie d'Alzheimer ?

La mise en place de telles mesures, qui sont à l'heure actuelle uniquement réalisées dans des laboratoires de géo/cosmochimie, nous a conduits à mesurer les rapports isotopiques des métaux dans des milieux biologiques afin d'étudier le stockage et les mécanismes de transport des métaux dans les êtres vivants. En géochimie, comme les rapports isotopiques absolus ne peuvent pas être déterminés avec une précision suffisante pour observer des variations naturelles, les abondances isotopiques sont mesurées et reportées relativement à un standard international commun à tous les laboratoires.

Comme expliqué précédemment, lors d'une réaction chimique, les isotopes d'un même élément vont se distribuer de manière hétérogène entre les réactifs et les produits en fonction de l'environnement de liaison. Le cuivre et le zinc se distribuent dans différentes protéines, au sein desquelles ils forment des liaisons différentes. Ils devraient donc être fractionnés isotopiquement entre les organes et les fluides corporels contenant ces différentes protéines. Nous avons mis cela en évidence en étudiant l'abondance isotopique de différents organes (cerveau, foie) et fluides corporels (sang, urine) d'une vingtaine de souris et confirmé que chaque organe est caractérisé par un rapport isotopique distinct en Cu et Zn, en accord avec des calculs théoriques tenant compte de l'environnement de liaison du cuivre et du zinc. Il y a autant de variations des abondances isotopiques du cuivre et du zinc au sein d'une souris qu'entre la Terre et la Lune !

Les maladies affectant l'abondance des métaux, en modifiant leur spéciation, peuvent donc changer la composition isotopique des métaux contenus dans les organes affectés et, par effet de réservoir, celle des métaux contenus dans les autres organes. La maladie d'Alzheimer (MA) est associée au développement de plaques peptidiques de bêta-amyloïdes (A β) qui sont extrêmement riches en métaux tels que Cu, Fe ou Zn pour lesquels les environnements de liaison sont très différents par rapport aux cerveaux sains. Par exemple, le zinc dans les plaques d'A β se lie à des résidus d'histidine (acide aminé azoté), alors que dans le cerveau sain, le zinc est principalement lié à de la cystéine (acide aminé sulfuré). L'accumulation de plaques A β devrait donc induire des changements des environnements de liaison et donc de la composition isotopique du zinc dans le cerveau atteint par la MA. À partir de calculs *ab initio*, nous avons estimé la différence de rapport isotopique du zinc et du cuivre liés à de l'histidine et à de la cystéine. Les résultats montrent que par exemple le zinc lié à l'histidine est enrichi en isotopes lourds d'environ 0,5 ‰ à 37 °C par rapport au zinc lié à la cystéine. Des calculs similaires prévoient un enrichissement en isotopes légers du cuivre dans les cerveaux MA. Notre avons donc testé si le développement de plaques A β enrichit le cerveau MA en isotopes lourds de Zn et légers de Cu par rapport au cerveau sain.

Nous avons commencé par travailler sur la composition isotopique du cuivre et du zinc de cerveaux de souris modèles génétiquement modifiées pour développer des plaques d'amyloïde bêta après huit mois de la maladie d'Alzheimer [5-7]. Les cerveaux des souris ayant développé les plaques A β ont des compositions isotopiques du zinc et du cuivre différentes des cerveaux de souris contrôles du même âge, confirmant nos hypothèses.

Nous avons ensuite démarré une étude sur vingt échantillons de cerveaux humains, dix atteints par la maladie d'Alzheimer et dix sains, pour lesquels les abondances isotopiques de Zn et Cu ont été mesurées [8]. Les patients avaient des âges (entre 22 et 97 ans) et sexes différents, ce qui a permis de vérifier que ni l'âge ni le sexe n'affectent les compositions isotopiques des cerveaux. Le degré d'évolution de la maladie avait été préalablement caractérisé en utilisant la classification de Braak (échelle de 0 à VI) basée sur la distribution des lésions cérébrales, avec un stade zéro pour les cerveaux sains et des stades jusqu'à VI pour les cerveaux les plus atteints par la MA. Nous avons découvert que les cerveaux humains affectés par la MA comportaient bien des rapports

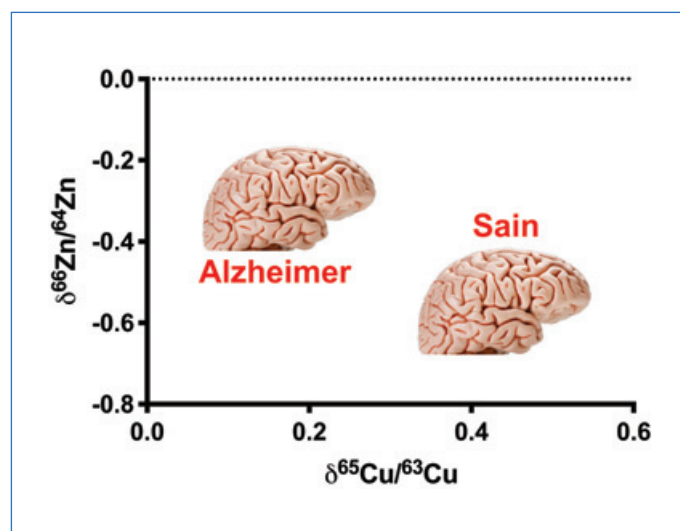


Figure 2 - Rapport isotopique du Zn, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, en fonction de celui du Cu, $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, en unité delta, utilisée en géochimie, et qui représente la déviation en pour mille du rapport isotopique par rapport à un standard. Le cuivre et le zinc des cerveaux des patients atteints par la maladie d'Alzheimer ont des compositions isotopiques distinctes des patients sains.

isotopiques du cuivre et du zinc différents de ceux des cerveaux sains contrôles. Les cerveaux MA sont enrichis en isotopes lourds du zinc (i.e. des rapports $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ plus haut) et légers du cuivre ($^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ plus bas) que les cerveaux sains contrôles (figure 2). De plus, les changements de rapports isotopiques de Cu et Zn dans les cerveaux affectés par la MA sont corrélés avec les stades de l'échelle de Braak, les stades les plus avancés (VI) étant les plus fractionnés isotopiquement. Ces travaux démontrent donc que le développement de la maladie d'Alzheimer entraîne une modification de la composition isotopique des métaux dans le cerveau, indépendamment de l'âge et du sexe du patient. Ces changements de la composition isotopique sont en accord avec le changement de spéciation des métaux associé au développement de la maladie [8]. La prochaine étape sera d'étudier si ces changements isotopiques affectent les fluides corporels (liquide céphalo-rachidien, sang), dans l'optique d'avoir un nouvel outil diagnostique de la maladie.

[1] R.C. Paniello, J.M. Day, F. Moynier, Zinc isotopic evidence for the origin of the Moon, *Nature*, **2012**, 490, p. 376-379.

[2] C.C. Patterson, The $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ age of some stone meteorites, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **1955**, 7, p. 151-153.

[3] F. Albarede, *La Géochimie*, Gordon and Breach, **2001**.

[4] H.C. Urey, The thermodynamic properties of isotopic substances, *J. Chem. Soc. (Londres)*, **1947**, p. 562-581.

[5] F. Moynier *et al.*, Serum and brain natural copper stable isotopes in a mouse model of Alzheimer's disease, *Sci. Rep.*, **2019**, 9, art. 11894.

[6] F. Moynier *et al.*, Zinc isotopic behavior during Alzheimer's disease, *Geochem. Perspect. Lett.*, **2017**, 3, p. 142-150.

[7] F. Moynier *et al.*, Heterogeneous distribution of natural zinc isotopes in mice, *Metallomics*, **2013**, 5, p. 693-699.

[8] F. Moynier *et al.*, Copper and zinc isotopic excursions in the human brain affected by Alzheimer's disease, *Alzheimers & Dementia*, **2020**, 12, e12112.

Cette fiche a été préparée par **Frédéric MOYNIER**, professeur à l'Université Paris Cité, responsable du thème « Origines » à l'Institut de Physique du Globe de Paris (moynier@ipgp.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

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**	France / Étranger	
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, Royaume-Uni 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 :

- Le fer en catalyse : un élément d'avenir (mai-juin 2022) : 32 €
- Répondre aux menaces : explosifs, déminage et management de crises (avril 2022) : 20 €
- La chémobiologie explore le vivant (décembre 2021) : 20 €
- Hydrogène décarboné (octobre 2021) : 20 €
- De la chimie du solide aux batteries de demain (juillet-août 2021) : 20 €
- Substances naturelles et chimie durable (mai 2021) : 20 €
- Radiochimie et chimie sous rayonnement (mars-avril 2021) : 32 €
- Le jubilé du Groupe Français d'Études & d'Applications des Polymères (nov.-déc.-janv. 2020-2021) : 32 €
- 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 €



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

Dernières parutions :

- Chimie et énergies nouvelles (mars 2022) : 25 €
- Chimie et lumière (janv. 2021) : 25 €
- Chimie et nouvelles thérapies (sept. 2020) : 25 €
- 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 €



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



Chemistry the Central Science

EuChemS

Chemistry Congress

28 August to 1 September
2022 · LISBON.PT

www.euchems2022.eu

Discover the future of Chemistry

Stay connected

Innovate to Build

ABSTRACT CALL:

- **Deadline for Oral Communications Presenters:**
30th March, 2022
- **Notification of Oral Communications Acceptance:**
29th April, 2022
- **Deadline for Poster Communications Presenters:**
29th April, 2022
- **Notification of Poster Communications Acceptance:**
31st June, 2022
- **Deadline for Student Grant Application:**
29th April, 2022

REGISTRATION:

- **Standard Registration deadline:**
17th June, 2022
- **Late registration deadline:**
5th August, 2022

PLENARY LECTURERS

- Cristina Nevado** (Organic Synthesis/Medicinal Chemistry)
University of Zurich, Switzerland
- Dame Carol Robinson** (EuChemS Gold medal 2022)
University of Oxford, UK
- Hanadi Sleiman** (Chemistry and Biology)
McGill University, Canada
- Joanna Aizenberg** (Materials)
Harvard University, USA
- João Rocha** (Materials and Solids)
University of Aveiro, Portugal
- John C. Warner** (August Wilhelm von Hofmann Denkmünze 2022)
Warner Babcock Institute for Green Chemistry, USA
- Lutz Ackermann** (Catalysis)
University of Göttingen, Germany
- Michele Parrinello** (EuChemS Gold medal 2020)
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Switzerland
- Nicola Armaroli** (Energy and Sustainability)
National Research Council, Italy
- Paul Anastas** (August Wilhelm von Hofmann Denkmünze 2022)
Yale University, USA
- Takuzo Aida** (Polymer and Supramolecular Chemistry)
The University of Tokyo, Japan

twitter.com/EuChemS_Congres
facebook.com/EuChemS2022

