

N° 491 - JANVIER 2024

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

**CHIRALITÉ
ET CATALYSE**

**COLLOQUE
ÉCORESPONSABLE**

**RMN
DES PROTÉINES**

"Made in Europe for the World" Oui, avec vos contributions !

Analytical and Bioanalytical Chemistry



L'Actualité Chimique



Société Chimique de France

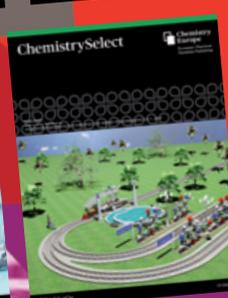
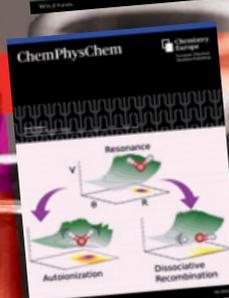
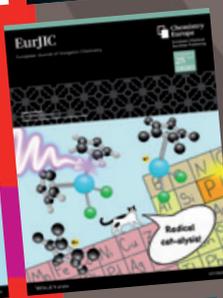
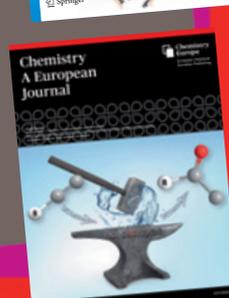
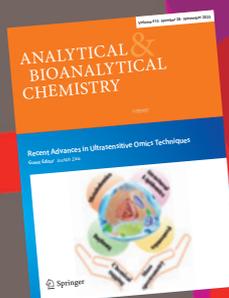
Les journaux de Chemistry Europe*

*Chemistry Europe regroupe 16 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry - A European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry (EurJIC)
- European Journal of Organic Chemistry (EurJOC)
- Analysis & Sensing
- Analytical Sciences Advances (ANSA)
- Batteries & Supercaps
- Chemistry Europe
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhotoChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- Electrochemical Science Advances (ELSA)
- ChemSusChem
- ChemSystemsChem
- Chemistry - Methods
- ChemistryOpen
- ChemistrySelect
- ChemViews



WILEY-VCH



**Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications.**

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

Rédacteurs en chef adjoints : Roselyne Messal et Malik Agina

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, K. Cariou, P. Colomban, K. Fajrwerger, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Gérard, E. Gras, N. Griffete, C. Houée-Levin, J. Lalande, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, P. Moisy, C. Monneret, X. Montagne, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, 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 2024 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : janvier 2024

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.



Les années passent, la science avance, L'Actualité Chimique est toujours là...

Roselyne Messal, notre rédactrice de *L'Actualité Chimique*, va profiter de sa retraite après un quart de siècle passé au service de la SCF et de sa revue, et Malik Agina qui vient d'intégrer la Rédaction va la remplacer. Le numéro que vous allez découvrir est issu de cette collaboration, avec bien sûr la participation de tous les auteurs.

La chimie invente, produit, modifie nos modes de vie

De fait, ce sont les chimistes qui sont à l'œuvre. Ils et elles sont en quête d'améliorer notre quotidien, soigner et sauver des vies, franchir les frontières de l'infiniment grand et petit, entretenir les terres, maîtriser l'énergie, anticiper et lutter contre les catastrophes... La chimie nous fait du bien et nous sommes des milliards dans le monde à vivre avec en harmonie.

« Regarder loin, c'est regarder tôt »

Cette célèbre citation de l'astrophysicien Hubert Reeves est extraite de son livre *Patience dans l'azur*.

Nos auteurs et nos lecteurs savent que tout n'est pas parfait et ils s'efforcent de comprendre, modifier et créer, car nous savons tous que rien ne garantit qu'une civilisation entretienne une activité scientifique.

Lavoisier a écrit « *Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme* ». A-t-il encore raison ? À chacun sa réponse.

Ce qui nous importe, c'est que les articles dans chacun des numéros que nous vous proposons vous fassent découvrir un sujet, un auteur et, parfois, un coup de cœur ! Il vous arrive de nous écrire : continuez et, même, mettez-nous à l'épreuve ! En 2023, aucun courrier critique n'a été enregistré mais, si vous avez des souhaits ou des suggestions, c'est le moment de les formuler à Malik qui vient de nous rejoindre, après plus de douze ans passés à éditer des manuels scolaires en sciences pour l'enseignement général et professionnel.

Quelques pépites

À la SCF, nous veillons sur les équilibres, les influences et tensions. Nous espérons être en phase et harmonie avec tous nos lecteurs. Nous avons convié des chefs cuisiniers, des prix Nobel, des explorateurs, des médecins, des artistes, mais la chimie étant omniprésente, nous devons en séduire d'autres. Nous comptons sur vous.

En attendant, la Rédaction vous adresse ses meilleurs vœux et vous souhaite une bonne année 2024 !

Patricia Pineau
Rédactrice en chef



Mettez vos talents au service de la chimie et de la SCF !

Au moment où je rédige ces lignes, il s'est écoulé près de deux ans depuis que le Conseil d'administration que je préside a pris en charge la gestion de notre Société, et il est déjà temps d'établir notre bilan. Depuis janvier 2023, Olivia Pradel a rejoint notre équipe pour dynamiser la communication au sein de notre Société, tandis que depuis décembre 2023, Malik Agina prend la relève de Roselyne Messal, qui a fait valoir ses droits à la retraite après de nombreuses années de service, assurant ainsi la continuité de *L'Actualité Chimique*. Martine Maman reste notre interlocutrice pour ce qui concerne l'adhésion à notre Société et la gestion des salles de réunion au 250 rue Saint-Jacques. Ces espaces sont gracieusement mis à votre disposition pour des réunions, tant internes qu'externes à la SCF, à condition que la majorité des participants soient membres de la Société. Ainsi, en 2023, nous avons accueilli les concours de la section 13 du CoNRS et, en 2024, nous prévoyons d'accueillir ceux des sections 13, 14 et 5.

L'année 2024 sera une année particulière pour la SCF puisque, pour la première fois, nous aurons l'occasion de renouveler simultanément les Bureaux de toutes les sections régionales, ceux de toutes les divisions, ainsi que les membres du Conseil d'administration de la SCF et du Bureau national du Réseau des jeunes chimistes. Toutes ces élections se dérouleront simultanément au deuxième trimestre et les résultats seront proclamés et validés lors de notre Assemblée générale ordinaire prévue le 26 juin 2024. Ensuite, les Bureaux des divisions et des sections régionales se réuniront pour élire leurs présidents, trésoriers, secrétaires généraux, etc. Le nouveau Conseil d'administration sera convoqué le 12 juillet 2024 pour procéder à l'élection du Bureau national dont le mandat prendra effet immédiatement. Axel Löfberg a été désigné par le Bureau national pour superviser le processus électoral ; n'hésitez pas à le contacter pour toute question relative aux élections. Engagez-vous en tant que candidat et mettez vos idées, vos talents et votre énergie au service de la SCF !

Aujourd'hui, je tiens à saluer le travail de fond effectué au cours de ces deux dernières années par notre trésorier, Christophe Innocent, et notre secrétaire général, Stéphane Coussan. Il faut en effet beaucoup de courage et de travail pour modifier nos habitudes et faire évoluer nos pratiques, afin de tirer le meilleur parti des outils modernes de gestion et de pilotage des associations, tout en préservant notre patrimoine et notre héritage. Au cours de ces deux dernières années, nous avons

dû changer nos prestataires informatiques, téléphoniques, de gestion comptable, etc. Nous avons dû faire face à des inondations, sécuriser et rénover le toit et sauvegarder les façades sur cour. Actuellement, le Conseil d'administration a mandaté un architecte pour étudier et, le cas échéant, planifier la rénovation du sous-sol, du rez-de-chaussée et du premier étage de nos locaux rue Saint-Jacques. Parmi les options envisagées, ces travaux pourraient conduire à transformer le sous-sol en local d'archives, convertir le bureau d'accueil du rez-de-chaussée en bibliothèque, changer la salle du conseil en une salle de conférence hybride (présentiel/distanciel) et entièrement réhabiliter le premier étage. Sur la base de l'étude de l'architecte, le Conseil d'administration déterminera les priorités en veillant à la fois à préserver et valoriser le patrimoine immobilier légué à la SCF par Joseph Achille Le Bel, ainsi que la mémoire historique de tous nos prédécesseurs, tout en mettant à la disposition de nos membres des outils modernes au service de la promotion de la chimie. Enfin, et non des moindres, il s'agira d'offrir aux salariés de l'Association un environnement de travail moderne, sûr et stimulant.

Au-delà des questions internes à l'Association, comme un grand nombre d'entre nous je regrette, au moment où je rédige ces lignes, que la chimie soit absente des préoccupations de nos dirigeants lors de l'établissement de la liste des membres du Conseil présidentiel de la science. Nos dirigeants semblent oublier que sans chimie, il n'y aura pas de transition énergétique, écologique, numérique, ni de réindustrialisation de la France... Si la chimie est considérée comme une science mineure, on peut se demander ce qui a pu pousser Alfred Nobel à vouloir récompenser les femmes et hommes qui font vivre les sciences chimiques !

Je souhaite conclure en exprimant ma gratitude envers les six-cents chimistes qui ont participé au congrès SCF23 à Nantes, ainsi qu'envers nos lauréats des Grands Prix nationaux et binationaux pour la qualité scientifique de leurs interventions. Un grand merci aux comités pour leur implication et à Bruno Bujoli pour cette magnifique réussite !

Je souhaite à toutes et tous une merveilleuse année 2024 !
Vive la chimie !

Stanislas Pommeret
Président de la SCF

| | |
|--|-----------|
| ÉDITORIAL | 1 |
| Les années passent, la science avance, <i>L'Actualité Chimique</i> est toujours là... , par P. Pineau | 1 |
| Mettez vos talents au service de la chimie et de la SCF!, par S. Pommeret | 2 |
| CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE | 4 |
| À propos de la warfarine, par P. Avenas | 4 |
| LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF | 5 |
| La réunion annuelle du Réseau des jeunes chimistes de la SCF, par S. Halbert, J. Dhainaut et M. Rossato | 5 |
| À PROPOS DE | 7 |
| Conseil de la science : n'oublions pas la chimie, par P. Lemaire et B. Meunier | 7 |
| Comment faire face aux revues scientifiques prédatrices ?, par F. Massol | 9 |
| Retour d'expérience sur l'organisation d'un congrès écoresponsable, par J. Casetta, M. Cahu, R. Platel, C. Floutier et U.B. Demirci | 11 |
| Des peintures réfléchissantes colorées pour conjuguer économie d'énergie avec esthétique, par B. Valeur | 16 |
| RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT | 18 |
| Les [2.2]paracyclophanes : de nouvelles dimensions à explorer, par E. Benedetti, M.-L. Delcourt, S. Felder, S. Wu, J. Brom et L. Micouin | 18 |
| Réduction de liaisons C-C multiples par électrocatalyse moléculaire : des hydrogénations sans hydrogène, voire sans hydrures, par N. Kaeffer | 26 |
| La catalyse coopérative, une synergie très positive !, par A. Clerc | 32 |
| Principes et substances actifs | |
| Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et actualités des substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris | 37 |
| ENSEIGNEMENT ET FORMATION | 40 |
| Les effets non linéaires en catalyse asymétrique, par T. Thierry, J. Frey, Y. Geiger et S. Bellemin-Laponnaz | 40 |
| EN BREF | 51 |
| LIVRES ET MÉDIAS | 57 |
| AGENDA | 58 |
| ACTUALITÉS DE LA SCF | 59 |
| UN POINT SUR | 63 |
| Fiche n° 111 : La RMN des protéines de haute masse moléculaire : importance du marquage isotopique, par F. Henot et B. Vibert | 63 |



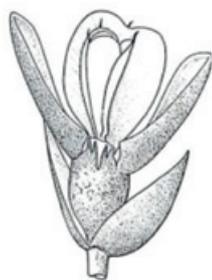
Couverture :
© Ezume Images.
Conception graphique : magdesign.fr

À propos de la warfarine

Voilà encore un mot qui n'apparaît pas en français dans les dictionnaires, mais qui est présent en anglais, *warfarin*, dans l'*Oxford English Dictionary* ou le grand *Webster*. On trouve cependant le mot *warfarine* sur la boîte du médicament vendu en France sous le nom de *Coumadine*[®], ou *warfarine sodique*, et connu dans les pays anglo-saxons sous le nom de *Warfarin*. Le principe actif de ce médicament est un dérivé de la coumarine, substance découverte dans la fève tonka, produite par un arbre nommé *coumarou*, par lequel il faut donc commencer cet article.

De la fève tonka à la coumarine

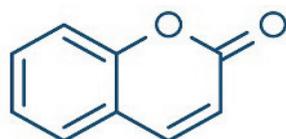
Dans la première édition (1820) de son *Histoire abrégée des drogues simples*, le pharmacien français Guibourt écrit : « L'arbre qui produit la semence Tonka croît dans les forêts de la Guyane, et a été décrit par Aublet sous le nom de *Coumarouna odorata*. » Ensuite, Guibourt décrit l'odeur douce et agréable de cette fève tonka et il ajoute : « Cette odeur me paraît due à une substance que l'on trouve souvent cristallisée entre les deux lobes de l'amande, qui n'est ni de l'acide benzoïque ni du camphre, et qui devra prendre rang parmi les produits immédiats des végétaux ». Il contredit ainsi le chimiste allemand Vogel pour qui la substance en question avait « toutes les propriétés qui sont particulières à l'acide benzoïque ». Enfin dans la deuxième édition (1826) de son ouvrage, Guibourt confirme la nouveauté de la substance. Il la nomme *Coumarime*, corrigé ensuite en *coumarine*, d'où en anglais *coumarin* (attesté en 1830), à partir de *coumarou*, le nom le plus courant donné à l'arbre produisant la fève tonka (*coumarou* et *tonka* sont des noms amérindiens). Le nom de genre retenu finalement pour cet arbre est *Dipteryx* (du grec *di* + *pteryx*, « deux ailes ») qu'avait donné, à cause de la forme de sa fleur, le botaniste allemand Schreber dans la 8^e édition (posthume, 1789-1791) du *Genera plantarum* de Linné.



Fleur du coumarou (*Dipteryx odorata*)



Fèves tonka produite par le coumarou



Coumarine

La structure chimique de la coumarine est publiée en 1870.

Quelques années plus tard, la coumarine de synthèse était utilisée dans l'industrie des parfums.

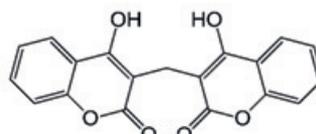
De la coumarine du coumarou au dicoumarol du mélilot



Mélilot (*Melilotus arvensis*) (Atlas des plantes de France, 1891).

Au début des années 1920, une pathologie hémorragique des bovins est apparue dans les élevages du nord des États-Unis et au Canada. Les vétérinaires ont compris que cela était dû à l'ingestion par le bétail de fourrage avarié de mélilot, une sorte de trèfle (en anglais, *mélilot* ou *sweet clover*, « trèfle doux »).

Quel rapport entre le mélilot et le coumarou ? Tout simplement leur appartenance à la même famille botanique, celle des fabacées (anciennement nommées *légumineuses*), d'où la possible existence de substances chimiques voisines dans les deux plantes.

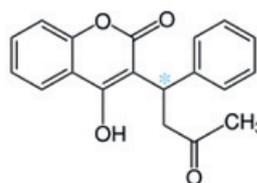


Dicoumarol ou dimère de l'hydroxy-coumarine

En l'occurrence, on a constaté en effet que le responsable des hémorragies était un dérivé coumarinique, le dicoumarol.

Du dicoumarol à la warfarine

On a d'abord pensé à utiliser le dicoumarol lui-même comme anticoagulant, puis on a cherché une molécule plus performante. C'est une équipe américaine, de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), une sorte de start-up d'innovation associée à l'*University of Wisconsin-Madison*, qui a mené cette recherche, et est arrivée à un nouveau dérivé de la coumarine, le *coumaphène*, nommé aussi *warfarin* en 1948 aux États-Unis, où le produit (incidemment efficace comme raticide) a été commercialisé comme anticoagulant, plus largement qu'en France sous le nom



Coumaphène (* = carbone asymétrique) de : *couma*(rine) et *phén*(yle)

Coumadine[®].

Depuis une dizaine d'années, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont privilégiés.

Épilogue

Le nom *warfarin* semble bien formé de *WARF* + (coum)arin. Cela rappelle un peu l'idée d'interpréter le nom *ribose* comme *RIB* + *ose* (*Rockefeller Institute of Biochemistry*), mais pour le ribose, c'est une fausse information qui a beaucoup circulé avant d'être démentie (cf *La prodigieuse histoire du nom des éléments*, EDP Sciences/SCF, 2018, p. 146) alors que pour la warfarine, c'est bien la vérité.

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

La réunion annuelle du Réseau des jeunes chimistes de la SCF

La réunion annuelle du RJ-SCF s'est tenue en novembre dernier au siège de la SCF et a rassemblé des membres du Bureau national du RJ-SCF et de huit Bureaux régionaux (Aquitaine, Auvergne, Bretagne-Pays de la Loire, Bourgogne-Franche-Comté, Hauts-de-France, Île-de-France, Occitanie, Rhône-Alpes). Cet événement annuel a pour but de favoriser une collaboration dynamique au sein de notre communauté de jeunes chimistes.



Réunion annuelle du RJ-SCF (24 novembre 2023) avec de gauche à droite Ileana-Alexandra Pavel Licsandru (Bourgogne-Franche-Comté), Luna Cartayrade (Hauts-de-France), Jérémy Dhainaut (vice-président du RJ-SCF), Alexandra Doussot (Aquitaine), Cyril Hachemi (Rhône-Alpes), Chloé Billiaux (Bretagne-Pays de la Loire), Stéphanie Halbert (secrétaire du RJ-SCF), Fanny Coumes (Île-de-France), Lucie Arnaud (Auvergne), Nébewia Griffette (responsable relation *L'Actualité Chimique*/RJ-SCF) et Maxime Rossato (président du RJ-SCF) et Rafael. Il manque sur la photo Roselyne Jeanne-Brou (responsable réseaux et emploi du RJ-SCF).

L'un des sujets qui ont été abordés est le renouvellement des Bureaux régionaux. L'élection des antennes régionales du RJ, prévue entre décembre et janvier, est annuelle et suit une procédure électorale propre au RJ-SCF. Ce principe d'annualité est une conséquence de la précarité des postes de nos jeunes chimistes, la plupart de nos membres étant doctorants, en contrat pendant trois ans. En 2023, cinq Bureaux régionaux RJ-SCF n'ont pas été renouvelés. Nous appelons donc les jeunes qui souhaitent s'investir à la SCF dans leur région à se rapprocher du Bureau national RJ et de la section régionale « senior ». Le Bureau régional RJ a une enveloppe attribuée de 750 € pour l'aider à mener des actions. De plus, le Bureau national du RJ-SCF souhaite remercier les sections régionales seniors qui participent à la formation de nouveaux Bureaux jeunes, en encourageant des jeunes chimistes à s'engager avec eux pour diffuser, promouvoir la chimie et la SCF. La communication avec les Bureaux régionaux seniors est un soutien indéfectible envers les jeunes chimistes et une reconnaissance importante de leur implication dans la dynamique globale de notre société savante.

Un des points d'orgue de cette réunion annuelle a été la présentation de l'ensemble des actions menées par les RJ régionaux. Le Bureau RJ Aquitaine (créé en juin 2023) a organisé un « Café Chem » en collaboration avec l'École doctorale des

sciences chimiques de Bordeaux sur le thème « Intégrer une start-up après la thèse ». Le Bureau RJ Auvergne participe à de nombreux événements de promotion de la chimie et de la SCF au sein de l'Université Clermont Auvergne (journée de l'École doctorale, des alumni et d'associations étudiantes), mais également auprès du grand public en proposant un « escape game » sur la chimie (Fête de la Science, Nuit européenne des chercheurs). Ces activités pour promouvoir la chimie et la SCF sont aussi fortes dans la région Bourgogne-Franche-Comté, qui a notamment organisé une conférence grand public « Est-il possible de concilier chimie et préservation de la biodiversité ? » et a contribué au populaire festival « Pint of Science ». La région RJ Bretagne-Pays de la Loire a été particulièrement investie dans le week-end grand public du congrès SCF23 organisé à Nantes, en proposant des expériences de chimie. Le Bureau RJ Hauts-de-France a organisé une Journée des masters, dans laquelle les étudiants de master présentaient leurs résultats de stage dans une ambiance conviviale. De plus, des prix de meilleure présentation ont été remis.



Week-end grand public du congrès SCF23 avec la participation du Bureau régional RJ Bretagne-Pays de la Loire.



Journée des masters organisée par le Bureau régional RJ Haut-de-France.

Le Bureau RJ Île-de-France organise régulièrement des webinaires sur un domaine de la chimie (le dernier en chimie organique a été suivi par une cinquantaine de participants), lors desquels les jeunes chimistes présentent leurs travaux de recherche.



Webinaire organisé par le Bureau régional RJ Île-de-France.

Les 11^e Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs (JMJC), manifestation scientifique reconnue, a été organisée par la région Occitanie-Méditerranée et a réuni 70 participants autour de trois conférenciers internationaux. Le Bureau régional RJ Rhône-Alpes organise des séminaires sur le devenir de nos jeunes chimistes, en abordant notamment la soumission de bourses ou le recrutement dans le secteur académique avec retours d'expériences de jeunes récipiendaires, d'enseignants-chercheurs ou chercheurs dans les comités de sélection. Ces diverses actions sur la promotion de la chimie et de la SCF, sur la communication de résultats scientifiques par et pour nos jeunes chimistes, sur la carrière de chimistes en entreprise et dans la fonction publique, démontrent la mobilisation et la vitalité du Réseau des jeunes chimistes de la SCF. Si vous souhaitez organiser des actions, notamment de présentation de la SCF, n'hésitez pas à prendre contact avec le Bureau des jeunes de votre région (tout est sur le site de la SCF).

Le Bureau national a également partagé ses actions, mettant en lumière les initiatives prises pour soutenir et promouvoir la chimie. Le RJ-SCF a participé au congrès SCF23 en proposant plusieurs sessions scientifiques, avec des conférences plénières sur le thème « Chimie et couleur », des communications orales ouvertes aux jeunes chimistes, et en animant une table ronde sur le thème des startups et de la prise en compte de la diversité et de l'inclusion. Les prix Jeune docteur-e et Jeune étudiant-e ont également été décernés lors de ce congrès à Madeline Vauthier et Manon Pujol sur leurs travaux scientifiques, mais également sur leur contribution dans des thèmes transverses, tels que l'égalité, la diversité, la vulgarisation des sciences... Dans un autre registre, un webinaire sur la chimie durable a été organisé avec la participation d'entreprises engagées sur ce thème. Le Bureau du RJ-SCF soutient également financièrement des manifestations scientifiques, comme les JMJC ou la Journée Grand Sud-Ouest organisée en 2024. Nos jeunes membres sont également mobilisés pour le prix Pierre Potier des lycéens avec notre partenaire France Chimie, en présentant leur métier auprès des lycéen-ne-s et en participant à la cérémonie annuelle des prix en décembre dernier.

Le RJ-SCF est également très actif dans la diffusion de la chimie par l'intermédiaire des « Grains de sel » de *L'Actualité Chimique* mais également par la création de podcasts « Vis ma chimie » en partenariat avec la Fédération Gay-Lussac. La diffusion de ces événements, nationaux et régionaux, est proposée sur la newsletter du RJ, mais également sur les réseaux sociaux (LinkedIn, Facebook, X).

Cependant, cette réunion annuelle a mis en lumière certaines faiblesses et défis auxquels le réseau RJ-SCF et la SCF sont confrontés. La mobilisation de jeunes chimistes est un frein dans certaines régions et nuit au renouvellement des Bureaux régionaux et aux actions locales ; certaines régions étendues ont plusieurs sites localisés dans différentes villes éloignées géographiquement, créant des difficultés pour fédérer et organiser des événements regroupant tous les jeunes chimistes de la région. Le manque de reconnaissance pour nos jeunes chimistes est également un obstacle, car ce travail bénévole n'est pas reconnu par toutes les écoles doctorales comme heures de formation pour les doctorants. Un travail de diffusion auprès des étudiants de licence et de masters est également à faire pour inciter nos futurs chimistes à adhérer gratuitement à notre société savante. La nécessité de maintenir et de renforcer des échanges réguliers entre le Bureau national et les Bureaux régionaux est donc crucial pour continuer à stimuler le dynamisme des jeunes chimistes sur le terrain.

L'attractivité d'un réseau jeune et dynamique est un processus continu qui exige une réflexion constante et des ajustements au fil des mandats. Une transition harmonieuse vers une nouvelle équipe dirigeante lors de l'élection du nouveau Bureau RJ-SCF en 2024 est donc une étape essentielle pour son avenir.

Le renouvellement du Bureau national en 2024 suivra la procédure et le calendrier électoral de la SCF. Le RJ-SCF actuel est composé de dix jeunes et deux délégués EYCN (European young chemist's network). L'organisation actuelle du RJ se décompose en différentes équipes : communication, relation avec *L'Actualité Chimique*, secteur privé, réseaux et emploi, conférences scientifiques et secteur académique et entités SCF. Chaque responsable d'une équipe a plusieurs membres, qui appartiennent généralement à des Bureaux régionaux. Nous appelons donc tous les membres jeunes de la SCF (âgés de moins de 36 ans) qui souhaitent s'investir lors de la prochaine mandature à nous contacter pour échanger sur l'organisation actuelle et les projets futurs de la communauté des jeunes chimistes de la SCF.

En conclusion, la réunion annuelle du Réseau des jeunes chimistes de la SCF a démontré non seulement l'énergie, l'engagement des jeunes chimistes dans notre société savante, mais aussi la volonté collective de créer une communauté forte et collaborative. Ces échanges annuels sont la pierre angulaire d'un réseau jeune et dynamique, catalysant l'avenir de la chimie en France.

Stéphanie HALBERT, secrétaire du RJ-SCF, **Jérémy DHAINAUT**, vice-président du RJ-SCF, et **Maxime ROSSATO**, président du RJ-SCF.

* presidence.rjscf@societechimiquedefrance.fr

<https://new.societechimiquedefrance.fr/le-reseau/entites/reseaux-des-jeunes-chimistes>

Conseil de la science : n'oublions pas la chimie

En décembre dernier, le Président de la République a reçu de nombreux chercheurs pour annoncer une « transformation » de la recherche française. Un Conseil présidentiel de la science a été installé à cette date dans lequel on peut regretter l'absence de chimistes. Plusieurs objectifs sont annoncés pour les dix-huit prochains mois : simplifier le système d'évaluation, en réduire le nombre et la fréquence, transformer les grands organismes de recherche en de vraies agences de programme, aller vers une spécialisation de ces agences. Les universités devront prendre une place centrale pour organiser et gérer la recherche scientifique de leur territoire. Le discours est consultable sur le site du Collège des sociétés savantes [1], et la composition du Conseil présidentiel de la recherche sur le site du CNRS [2].

Une « révolution » de la recherche en dix-huit mois est irréaliste

Président du Collège des sociétés savantes académiques de France, le biologiste Patrick Lemaire réagit à la « vision pour l'avenir de la recherche française » présentée le 7 décembre 2023 par le Président de la République. Voici ses propos recueillis par Hervé Morin dans *Le Monde* [3] :

Votre collège de sociétés savantes a formulé, dans une tribune au Monde, une proposition de conseil. Que pensez-vous de la formule retenue par Emmanuel Macron ?

Cela n'a simplement aucun rapport. Le fait que ce Conseil n'interagisse qu'avec lui, mais pas avec les ministres ou avec quiconque, en fait simplement un gadget. Rien dans l'intervention du Président de la République n'avait pour but d'améliorer la prise en compte des connaissances scientifiques par les politiques. C'est resté un angle mort complet de son discours. Même lorsqu'il a souligné l'importance du grade de docteur, il a insisté sur leur entrée dans les entreprises, pas dans les ministères ou les administrations pour appliquer des politiques inspirées par les sciences. Au vu des incertitudes politiques pour la suite, on se dit que cela aurait pu être le moment d'instituer une autorité indépendante qu'on ne peut faire taire facilement. C'est un peu une occasion ratée.

La création de ce Conseil n'était pas au centre de son allocution...

Il a balayé les sujets de manière très large, utilisant à plusieurs reprises le terme « révolution ». Mais penser révolutionner l'organisation de la recherche en dix-huit mois, tout le monde sait que c'est irréaliste. La simplification principale concerne le pilotage stratégique pour des recherches qui, je dirais, amènent à un retour sur investissement, très orientées public-privé. Même l'allusion aux sciences humaines et sociales dénotait une vision très utilitariste de celles-ci. J'ai le sentiment qu'on part d'un projet idéologique de réforme du système, et qu'on cherche pour cela tout ce qui pourrait le justifier, tout le contraire d'une démarche scientifique. C'est tout de même un peu choquant.

Le Président ne propose-t-il pas d'alléger l'évaluation, qui pèse sur les chercheurs ?

Son raisonnement est de dire qu'il faut moins d'évaluations, qu'elles soient pertinentes et suivies de conséquences. Très bien ! C'est dommage que ce ne soit pas le cas pour l'évaluation des politiques publiques, dans le soutien à l'innovation, dans le crédit d'impôt recherche des entreprises. Ne devrait-on pas évaluer aussi les chaires de professeur junior ou les programmes et équipements prioritaires de recherche ? Et en tirer les conséquences ?

Avez-vous compris en quoi consistent les agences de programme ?

Ce n'est défini nulle part. Si on considère des organismes thématiques – comme l'Inserm sur la santé –, il n'est pas très clair que cela change quoi que ce soit pour eux. Par contre, pour le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), ça va changer beaucoup de choses parce qu'il y a des pans entiers de son activité qui vont passer sous le contrôle d'autres agences. Et le but c'est clairement de limiter les chevauchements entre organismes. C'est donc l'organisme qui a le plus à perdre.

Le PDG du CNRS ne semble pas trop inquiet de ces possibles évolutions...

Rappelez-moi, a-t-il été élu ou a-t-il été nommé ?

Patrick Lemaire

Conseil de la science : n'oublions pas la chimie

Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de pharmacie, Bernard Meunier à son tour a réagi le 13 décembre dans *Les Echos* [4] :

La création d'un nouveau Conseil scientifique par le Président de la République est une très bonne nouvelle. Il est en effet urgent de remettre la science au cœur des décisions de l'État. En revanche, il est étonnant que la chimie, science fondamentale majeure, ait été oubliée dans l'éventail des compétences dont bénéficiera ce Conseil. La chimie est devenue invisible aux yeux de l'opinion publique au point que d'aucuns imaginent s'en dispenser. Qui sait qu'un téléphone portable contient plus de 70 éléments chimiques différents ? Ces magnifiques machines, devenues indispensables dans notre vie quotidienne, n'existeraient tout simplement pas sans chimie. Les futures pales d'éoliennes seront en matériaux recyclables. Les belles chaussures de sport portées dans la vie quotidienne ne sont que des produits chimiques de haute qualité. Pas de batteries électriques sans chimie.

Quelle que soit leur taille, nous en avons un besoin croissant. De nombreux polymères recyclables rentrent dans la fabrication des véhicules pour les rendre plus légers. Les pare-chocs en plastique sont déformables et bien moins dangereux que les modèles en acier chromé des années 1960. Plus de 50 %

des nouveaux médicaments créés chaque année sont des molécules chimiques qui permettent de soigner la plupart des maladies communes à des prix abordables. Ce sont ces médicaments que l'on trouve dans nos pharmacies et ils gardent leur place dans l'arsenal thérapeutique à côté des biopharmaceutiques prescrits principalement dans les hôpitaux. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont en partie dues au fait que notre pays et d'autres pays européens ont délocalisé des unités de production hors des frontières de l'Union.

Comment rendre plus efficace la production des produits chimiques sans de nouveaux procédés capables de transformer la matière de manière sélective et à basse température, afin d'éviter la formation de déchets polluants et réduire la dépense d'énergie ? Les matériaux composites, légers et robustes, rentrent dans la création de nombreuses machines ou objets de notre vie quotidienne.

Oui, mais la pollution chimique ? Toutes les émissions de polluants lors des procédés de fabrication ont été fortement réduites, grâce aux efforts des chimistes eux-mêmes. Une grande partie des émissions de dioxine provient des incendies de forêts et de moins en moins des installations industrielles. Les nouvelles méthodes de recyclage et la valorisation de la biomasse en biocarburant pour se libérer de l'emprise des énergies fossiles ne sont que le résultat de recherche en chimie. La production d'hydrogène vert à partir de l'eau est dépendante de l'électrochimie.

Certains veulent faire sortir la chimie de notre pays ou l'ostraciser. C'est possible, mais ce sera se mettre sous la dépendance

des pays qui vont garder une recherche chimique forte, et de facto, une industrie innovante qui produira les composés et les intermédiaires chimiques des objets et des médicaments que nous aurons à importer. La crise sanitaire nous a montré que la dépendance extrême vis-à-vis des produits importés conduit à des difficultés en approvisionnement en produits essentiels. La recherche et l'innovation ne se font qu'en interaction étroite des différentes disciplines. La chimie est un maillon essentiel entre la physique et la biologie. Dans la chaîne de la création scientifique, on ne peut oublier un des maillons sans affaiblir l'ensemble. Seuls les pays qui sauront garder cet ensemble pluridisciplinaire seront capables de rester dans la course de l'innovation.

Oublier la chimie au moment d'élaborer l'avenir de notre pays n'est pas anecdotique ; ce serait une faute sur le plan économique et social et une erreur difficile à rattraper. Il est toujours plus facile de faire disparaître des savoir-faire que d'en créer. Il faut une recherche forte en chimie pour contribuer aux innovations essentielles afin de rester dans la compétition internationale.

Bernard Meunier

[1] <https://societes-savantes.fr/wp-content/uploads/2023/12/Discours-du-PR-recherche-2023-12-07.pdf>

[2] www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/un-nouveau-conseil-presidentiel-de-la-science

[3] www.lemonde.fr/sciences/article/2023/12/08/patrick-lemaire-biologiste-une-revolution-de-la-recherche-en-dix-huit-mois-est-irrealiste_6204588_1650684.html

[4] www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-conseil-de-la-science-noublions-pas-la-chimie-2041121



Comment faire face aux revues scientifiques prédatrices ?

THE CONVERSATION

Cet article paru le 14 septembre 2023 dans *The Conversation France* (<https://theconversation.com/comment-faire-face-aux-revues-scientifiques-predatrices-206639>) est republié sous licence Creative Commons.

Le système de publication scientifique est sous tension : l'accès aux publications doit être libre et gratuit, mais publier a un coût. Historiquement, ce coût revenait aux lecteurs. Désormais, il incombe souvent aux auteurs, permettant un accès gratuit aux lecteurs, avec en 2019 31 % de tous les articles scientifiques publiés qui étaient accessibles à tous [1]. La note, souvent réglée avec de l'argent public, peut atteindre plus de 10 000 euros par article [2]. Ce marché juteux, avec des marges bénéficiaires pouvant atteindre 40 % [2], a conduit nombre de scientifiques à ne plus accepter que des maisons d'édition profitent d'un travail intellectuel qu'elles ne financent et ne rémunèrent pas [3].

Simultanément, le système d'évaluation conventionnel des scientifiques, fondé notamment sur le nombre de publications en général et dans des périodiques à haut facteur d'impact (IF [4], correspondant au nombre moyen annuel de citations des articles d'un périodique parus les deux années précédentes) en particulier, est remis en question [5] depuis la Déclaration sur l'évaluation de la recherche de San Francisco (DORA) [6]. DORA est une déclaration collective internationale, initialement élaborée lors d'une réunion annuelle de la Société américaine de biologie cellulaire en 2012, et qui a été progressivement ratifiée par nombre d'universités et d'organismes de recherche, par exemple en France le CNRS et le CEA.

La collision de ces deux changements débouche sur de nouveaux questionnements :

- Quels impacts ces transformations ont-elles sur la qualité de la science ?
- Peut-on raisonner l'usage fait de l'argent public dans la publication académique ?

L'émergence des revues prédatrices

La transition actuelle [7] du système lecteur-payeur vers le système auteur-payeur s'est accompagnée de l'émergence de maisons d'édition scientifique qualifiées « de prédatrices » [8]. Développant des démarches commerciales agressives [9], notamment via quantité de numéros spéciaux [10], leur objectif principal étant de « faire du profit » en imposant des coûts de publication démesurés (*article-processing charges* ou APC) [11], et non de promouvoir une science de qualité.

En effet, le processus d'évaluation des articles y est souvent médiocre (brefs délais d'évaluation, évaluateurs peu compétents), parfois inexistant, conduisant à une pollution massive de la littérature par des résultats mal, voire pas vérifiés [12]. En 2015, déjà un cinquième de la production scientifique mondiale paraissait dans des maisons d'édition prédatrices [13].

Un effet secondaire est l'érosion de la confiance des scientifiques dans le processus d'évaluation par les pairs, pourtant robuste et éprouvé depuis plus d'un siècle [14].

À la racine du problème, un cercle vicieux : les chercheurs sont engagés dans une course frénétique à la publication et les évaluateurs disponibles, non rémunérés pour ce travail d'évaluation et devant eux-mêmes publier, deviennent une ressource limitante [15].

Quand des périodiques traditionnels s'échinent à dénicher des évaluateurs compétents [16] et disponibles, les prédateurs se contentent d'évaluateurs peu compétents qui, contre des rabais sur des APC futurs, écriront de brefs rapports justifiant d'accepter au plus vite un article. Couper le robinet des évaluateurs et refuser d'y soumettre ses travaux, soit par décision personnelle, soit collectivement, permettrait de contrer l'émergence et le développement de ces maisons d'édition prédatrices.

Mais la volonté d'aller dans ce sens est-elle là ? Reconnaître les travers de ce système prédateur est nécessairement lent, en particulier lorsqu'on y a largement contribué.

Il est difficile de définir le caractère prédateur d'un éditeur et certaines revues vont donc se situer dans une zone grise [17], à la limite de la prédation. De plus, si l'objectif des revues prédatrices est avant tout le profit, le montant des APC n'est pas une condition suffisante pour qualifier un périodique de prédateur – les APC de revues liées à des sociétés savantes (à but non lucratif) sont parfois élevés, mais tout ou partie de ces APC leur sert à développer leur mission dont l'utilité sociale est avérée.

Couper les ailes de l'édition prédatrice passe aussi par une évaluation différente de l'activité des scientifiques [18], en s'écartant d'une évaluation actuellement trop quantitative, car largement fondée sur le nombre d'articles et sur l'IF des revues (une métrique mesurant leur audience et non leur qualité) [19].

Un appel collectif pour de meilleures pratiques

DORA et l'appel de Paris [20] vont dans ce sens en proposant la fin de l'utilisation de l'IF, mais aussi du nombre de publications, comme métriques centrales de l'évaluation. Ainsi, des institutions françaises, dont le CNRS, INRAE, l'ANR et l'Hcéres, demandent non pas la liste exhaustive des productions, mais une sélection que la personne évaluée souhaite mettre en avant, avec une explication détaillant les qualités, la signification et la portée de cette sélection dans son projet. Ce changement d'évaluation, simple à mettre en œuvre, permet de limiter une course aux publications faciles et coûteuses. Ces initiatives de réforme du système d'évaluation académique fleurissent dans d'autres pays, par exemple aux Pays-Bas et au Canada [21], ou encore au niveau européen avec la coalition CoARA [22].

Bien entendu, il est peu probable que les chercheurs évaluateurs des dossiers ou des projets de collègues jettent les indicateurs aux orties, IF ou autres [23], surtout quand

l'évaluation, qui prend un temps considérable lorsqu'elle est menée sérieusement, est si mal valorisée en tant qu'activité dans l'évaluation des chercheurs. Mais combiner évaluation quantitative et qualitative à d'autres critères [24] tels le prix des APC, les profits et leurs usages, la durabilité numérique, la transparence des évaluations ou la reproductibilité des résultats publiés, est souhaitable.

Les comités d'évaluation des chercheurs, par exemple au niveau national le Conseil national des universités et au Comité national de la recherche scientifique, doivent se saisir de ces nouveaux critères, les expliciter et les rendre publics. Il serait aussi souhaitable qu'ils statuent sur les maisons d'édition prédatrices ou semi-prédatrices, ou à la manière de la conférence des doyens des facultés de médecine, sur les maisons d'édition non prédatrices [25].

Ils doivent se saisir au plus vite de la question de l'articulation entre modèles de publication et évaluation des chercheurs, pour ne pas se faire devancer par les maisons d'édition susceptibles de proposer elles-mêmes des outils d'évaluation ou de faire changer les règles du jeu [26].

Dans le contexte actuel de pénurie d'évaluateurs, les périodiques à IF élevé et coûteux jouent sur le prestige supposé d'être évaluateur. Un levier permettant d'attaquer cette situation serait l'assurance que les « lignes de CV » concernant l'évaluation des manuscrits ne soient pas appréciées à l'aune du prestige de périodiques coûteux par les comités d'évaluation de l'activité des chercheurs. De cette manière, un scientifique aurait a priori autant intérêt à évaluer pour tout périodique qu'il estime de qualité, et non pas prioritairement pour le peloton de tête de l'IF.

Ainsi, on tarifierait l'offre en évaluateurs pour ces périodiques [27]; ces évaluateurs seraient alors plus disponibles pour des périodiques aussi sérieux, mais moins onéreux. De plus, un processus d'évaluation transparent (c'est-à-dire public) permettrait la valorisation des évaluations, et aux comités de jauger qualitativement l'implication des scientifiques dans ce processus.

Contre la monétarisation de la publication scientifique, il faut séparer l'impératif de l'accès libre [28] et le système de publications en accès libre avec APC obligatoires : les scientifiques doivent rendre leurs publications accessibles, mais sans payer pour cela [29]. L'utilisation de plates-formes de textes non évalués [30] pour rendre accessibles les travaux est une option possible. Cela permettrait de piéger les éditeurs prédateurs au jeu de leur argument de choc (« rendre accessible une publication sans restriction »). Reste alors à imaginer des modèles alternatifs, tels que *Peer Community In* [31], proposant un système d'évaluation transparent, exigeant et gratuit à partir d'articles déposés sur des serveurs en accès libre.

Nos actions, via le choix d'un support de publication ou de notre modèle d'évaluation, s'inscrivent dans un contexte politique national et européen parfois contradictoire : certains établissements suggèrent aux chercheurs d'éviter les APC [29, 32], tout en prônant l'accès libre à toutes les publications sortant de leurs laboratoires. D'autres initiatives, comme la création de *Open Research Europe* par l'Union européenne [33], révèlent en creux le poids de certains lobbys puisque les projets européens pourront de ce fait publier en accès libre tous leurs résultats dans des périodiques *ad hoc* et financés par l'UE [34]. L'injonction à une « science ouverte » devrait plutôt encourager à l'utilisation des plates-formes de textes non évalués [30]. Elle ne doit pas être un argument pour justifier la publication dans des revues avec APC, souvent

prédatrices. Autrement dit : ne sacrifions pas la qualité sur l'autel de l'accès libre, et les plates-formes de textes non évalués sont là pour ça.

À nous, chercheurs, de retourner le jugement d'Yves Gingras pour démontrer que nous sommes capables d'actions collectives [35]. Avec quelques règles, de la pédagogie et un système de valorisation pluriel de la qualité des périodiques scientifiques, nous pouvons endiguer le phénomène des maisons prédatrices.

Auteurs associés à cet article : Loïc Bollache (Université de Bourgogne), Denis Bourguet (INRAE), Antoine Branca (Université Paris-Saclay), Christopher Carcaillet (EPHE-PSL), Julie Crabot (Université Clermont-Auvergne), El Aziz Djoudi (Brandenburgische Technische Universität), Elisabeth Gross (Université de Lorraine), Philippe Jarne (CNRS & Université de Montpellier), Béatrice Lauga (Université de Pau et des Pays de l'Adour), Joël Meunier (CNRS & Université de Tours), Jérôme Moreau (Université de Bourgogne), Mathieu Sicard (Université de Montpellier), Julien Varaldi (Université Claude Bernard-Lyon 1).

[1] www.biorxiv.org/content/10.1101/795310v1

[2] <https://zenodo.org/records/7212922>

[3] <https://journals.publishing.umich.edu/ptpbio/article/id/3363>

[4] <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/202114>

[5] <https://yvesgingras.uqam.ca/en/publications/books/les-derivees-de-levaluation-de-la-recherche-du-bon-usage-de-la-bibliometrie>

[6] <https://sfdora.org>

[7] <https://link.springer.com/article/10.1007/s12109-016-9486-z>

[8] www.nature.com/articles/489179a; <https://f1000research.com/articles/7-1001/v2>

[9] <https://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/1554>; <https://academic.oup.com/jsm/article-abstract/13/12/1830/6940354?redirectedFrom=fulltext&login=false>; <https://mitpress.mit.edu/9780262537933/gaming-the-metrics>

[10] <https://paolocrosetto.wordpress.com/2021/04/12/is-mdpi-a-predatory-publisher>

[11] <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/21676>

[12] www.science.org/doi/10.1126/science.2013.342.6154.342_60

[13] <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0469-2>

[14] www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08989621.2020.1869547

[15] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/leap.1392>

[16] <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296814563883>

[17] <https://themetanews/mdpi-zone-grise-de-ledition-scientifique>

[18] <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2019.2047>

[19] www.bmj.com/content/314/7079/497.1; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257340>; www.cambridge.org/core/journals/industrial-and-organizational-psychology/article/abs/prestige-does-not-equal-quality-lack-of-research-quality-in-highprestige-journals/6A5D6B32D1AD917AB2C3260704CD74E2

[20] <https://osec2022.eu/fr/appel-de-paris>

[21] <https://sfdora.org/2019/11/14/quality-over-quantity-how-the-dutch-research-council-is-giving-researchers-the-opportunity-to-showcase-diverse-types-of-talent>; <https://sfdora.org/2023/07/03/the-dora-movement-in-canada-working-together-to-advance-assessment-of-research-excellence>

[22] <https://coara.eu>

[23] <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.08-107938>

[24] <https://dafnee.isem-evolution.fr>

[25] <https://conferencedesdoyensdemedecine.org/danger-des-revues-predatrices>

[26] <https://knowledgegap.org/index.php/sub-projects/rent-seeking-and-financialization-of-the-academic-publishing-industry/preliminary-findings>

[27] <https://blphillipsresearch.wordpress.com/a-letter-to-the-editor>

[28] www.coalition-s.org

[29] www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/il-ny-pas-de-raison-que-les-scientifiques-fassent-une-cession-exclusive-gratuite-de-leurs

[30] <https://hal.science>

[31] <https://peercommunityin.org>

[32] www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/le-cnrs-encourage-ses-scientifiques-ne-plus-payer-pour-etre-publies; www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/il-ny-pas-de-raison-que-les-scientifiques-fassent-une-cession-exclusive-gratuite-de-leurs

[33] <https://open-research-europe.ec.europa.eu>

[34] <https://sciencebusiness.net/news/Universities/leaked-eu-member-states-set-out-reform-scientific-publishing>

[35] <https://themetanews/yves-gingras-les-chercheurs-sont-incapables-dactions-collectives>

François MASSOL,

Directeur de recherche en écologie, Université de Lille.

François Massol a été membre de la section 67 du Conseil National des Universités (2019-2023). Dans le cadre de ses recherches, il a reçu des financements de l'Agence Nationale de la Recherche et du CNRS. Depuis 2018, il dirige la publication de *Peer Community In Ecology*.

* <https://theconversation.com/profiles/francois-massol-1420166>

Retour d'expérience sur l'organisation d'un congrès écoresponsable

Du 19 au 23 juin 2023, nous avons accueilli à Montpellier le congrès international ISIEM 2023 (International symposium on inorganic and environmental materials) [1], organisé sous l'impulsion de la Société japonaise des matériaux inorganiques (Society of Inorganic Materials [2]). Cette société savante sollicite traditionnellement une université étrangère pour organiser conjointement ce symposium⁽¹⁾.

Dès le début, nous avons souhaité que ce congrès soit écoresponsable ; ceci n'a été possible que par la mise en place d'un groupe de travail spécifiquement dédié à cette tâche. Ce groupe, bien que partie intégrante du comité local d'organisation, a travaillé de façon transversale et avec une certaine autonomie dès que des questions liées à l'écoresponsabilité se sont posées. Quatre objectifs essentiels ont ainsi été fixés : viser le zéro déchet, minimiser notre empreinte carbone, optimiser les ressources naturelles consommées, privilégier les produits issus d'un commerce local et/ou équitable. Avec la progression de l'organisation, un cinquième objectif s'est imposé : sensibiliser les congressistes à notre démarche. Ce dernier point s'est concrétisé par deux opérations : l'inauguration le premier jour d'un néflier japonais planté pour symboliser notre démarche écoresponsable dans le cadre d'un événement international (figure 1), et un bilan de nos actions écoresponsables lors de la cérémonie de clôture. Sur le plan purement organisationnel, notre fil directeur – l'écoresponsabilité – a concerné la communication, le lieu d'organisation, la restauration, les achats et le programme social.

Une communication dématérialisée

La communication autour du congrès a d'emblée été essentielle, d'une part pour que la participation et la qualité scientifique du congrès soient élevées, et d'autre part pour que les participants potentiels soient informés de l'organisation écoresponsable mise en place. Des sept principaux canaux

Les « 4 + 1 » objectifs écoresponsables du congrès

- Viser le **zéro déchet** à tous les niveaux de l'organisation.
- Minimiser l'**empreinte carbone**.
- Optimiser et donc réduire la consommation des **ressources naturelles**.
- Privilégier les produits issus d'un **commerce local**, départemental à régional, et/ou **équitable**, et plus largement la fabrication à l'échelle nationale.
- **Sensibiliser** les participants à notre démarche écoresponsable et à ses bénéfiques.

de communication⁽²⁾, seuls quatre nous étaient facilement accessibles : la construction d'un site internet (en utilisant la plateforme de gestion de conférences scientifiques Sciences-Conf [3]), les réseaux sociaux X [4] et LinkedIn [5], l'envoi de courriers électroniques, les supports papiers.

Concernant les supports papiers, notre première action a été de bannir la plaquette « papier » et de privilégier la version digitale (PDF), ce qui a permis en outre des mises à jour régulières sans besoin de réimpression. Celle-ci a donc été diffusée au moyen du site internet par l'envoi de courriers électroniques (trois campagnes) et à travers les deux réseaux sociaux auxquels nous avons souscrit. La même rigueur a été appliquée pour les prospectus des sponsors et ceux des participants souhaitant promouvoir un prochain congrès.

Le site internet a été le principal canal de communication, avec des mises à jour régulières. L'envoi de courriers électroniques a été privilégié pendant les six mois précédant la date de clôture des résumés, puis il s'est restreint aux participants inscrits en les invitant à suivre en ligne les dernières nouvelles du congrès. L'utilisation des réseaux sociaux a été régulière, avec en moyenne un message par semaine sur une période d'environ dix mois.

L'objectif « zéro impression » a ensuite concerné les documents destinés aux participants : le guide pratique (contenant toutes les informations utiles, le programme social et notre démarche écoresponsable), le programme dans sa version simplifiée puis détaillée, le livret des résumés (avec liste des participants)⁽³⁾ et l'attestation de présence (figure 2). Ceux-ci ont été mis à la disposition des participants en version digitale après information par courrier électronique et, pour faciliter leur accès, des QR codes ont été créés, accessibles sur site sur deux écrans géants (et sur roulettes).

Mis à part une banderole indiquant l'entrée du site du congrès, aucune affiche n'a été imprimée. Toute notre communication a été réalisée au moyen d'un troisième écran géant, diffusant par exemple la liste des sponsors et des partenaires.

Malgré tous nos efforts, nous n'avons pu nous tenir à l'objectif de zéro impression, pour deux raisons principales : la première est liée aux participants qui n'ont pas su ou voulu « jouer le jeu ». Bien que chacun disposait d'au moins un outil informatique récent, nous avons été contraints d'imprimer les QR codes. De plus, la majorité des présidents de session ont souhaité, avec insistance, l'impression du programme de la



Figure 1 - Le néflier japonais, notre symbole d'un congrès international écoresponsable, arrosé par Umit B. Demirci lors de la journée d'inauguration. © ISIEM 2023.

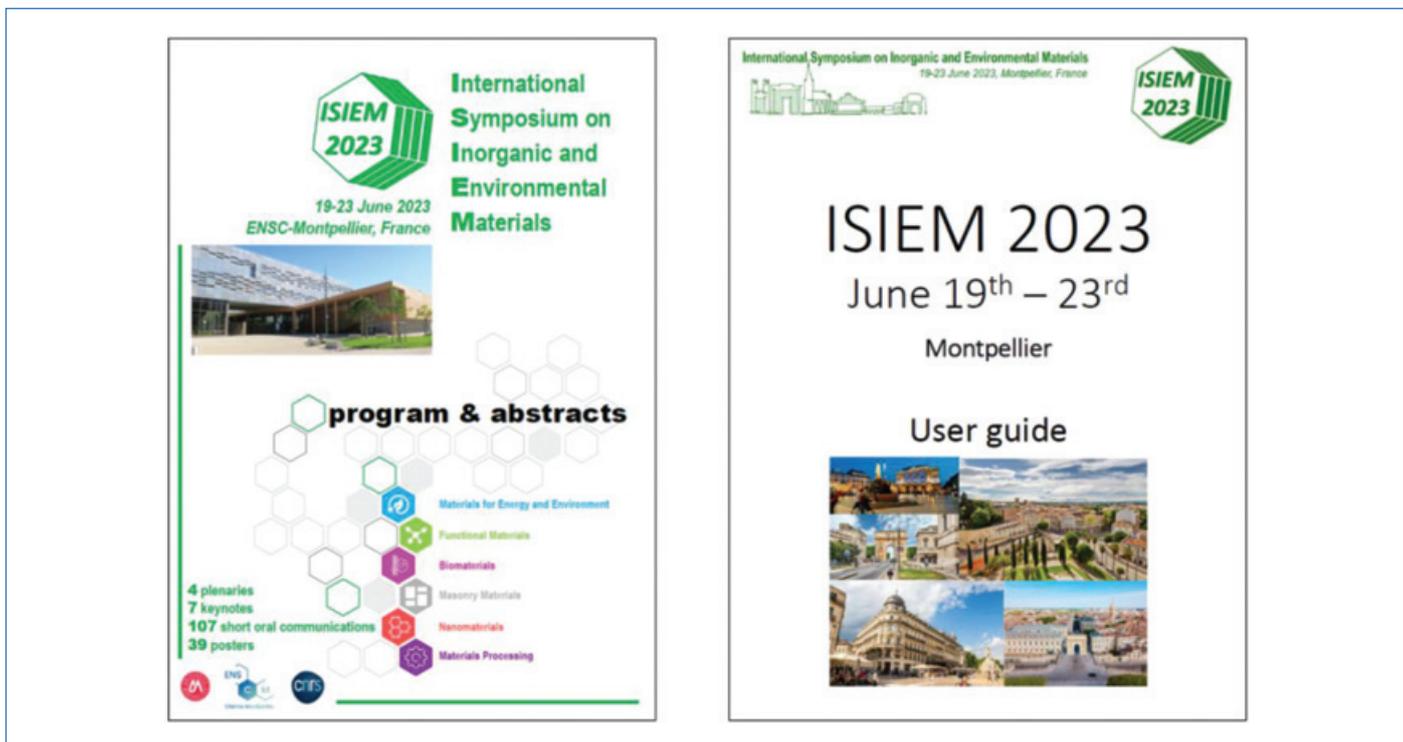


Figure 2 - Couverture du livret des résumés incluant la liste des participants au congrès et couverture du guide pratique, tous deux distribués en format PDF aux participants par l'intermédiaire du site internet du congrès.

session qu'ils présidaient, ce qui a engendré près d'une centaine d'impressions et donc des déchets papiers que nous avons collectés pour les déposer dans un bac de recyclage. La seconde raison est la décision du comité d'imprimer les certificats donnés aux lauréats des prix du congrès. Toutefois, l'impression de six certificats sur feuilles A4 restait raisonnable. Le choix d'une communication dématérialisée a cependant une contrepartie : celle de l'empreinte carbone numérique due à l'utilisation d'équipements électroniques, le traitement et le stockage de données et l'utilisation de réseaux. Pour minimiser notre empreinte carbone numérique, nous avons décidé, pour la fin de l'année 2023, de supprimer nos deux profils de réseaux sociaux et d'alléger le site web (qui sera conservé plusieurs années) en supprimant un maximum de données. Notons toutefois que l'empreinte carbone numérique est minime en comparaison aux autres sources de dioxyde de carbone [6] ; d'après nos estimations [7], les émissions de dioxyde de carbone liées à l'utilisation des réseaux sociaux et de l'internet n'ont représenté que 0,01 % des émissions du congrès.

Un lieu accessible en transport collectif

Le choix du lieu du congrès s'est imposé par lui-même. De construction récente et proposant un équipement de qualité et économe en énergie, l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM) [8], située sur le campus de l'Université de Montpellier au nord de la ville, est facilement accessible en transport collectif (tramway et/ou bus). Les participants en ont été informés avant leur venue sur site par courrier électronique et au moyen d'un guide pratique. Les participants non locaux ont été informés que le comité d'organisation leur fournirait une carte de transport de dix trajets.

La ville de Montpellier, accessible par autoroute et route, train (avec deux gares) et avion (aéroport au sud de la ville), reste cependant mal desservie lorsqu'il s'agit d'accueillir des voyageurs venant de l'étranger et souhaitant voyager sans

escale. Il y avait donc ici un levier potentiel – que nous n'avons pas priorisé et finalement pas actionné – pour que l'empreinte carbone liée aux transports des participants soit réduite [9]. Nous aurions pu par exemple, au moyen d'une sensibilisation et communication efficace, inciter les participants à utiliser le train, voire la voiture, au détriment de l'avion⁽⁴⁾ quand cela était possible (par exemple pour un voyage entre les aéroports parisiens et Montpellier pour les voyageurs venant de l'étranger).

Une restauration engagée

La restauration prévoyait une pause-café par demi-journée, les déjeuners, une dégustation de glace la première soirée, un apéritif dînatoire dans le cadre de l'inauguration du congrès, et une session poster agrémentée de rafraîchissements. Elle a, sans aucun doute, été la tâche la plus importante de notre organisation, mais aussi la plus fastidieuse. Nous avons d'abord veillé à ce que chaque participant soit satisfait des prestations offertes, tout en respectant nos quatre principaux objectifs, ce qui a été possible grâce à l'implication de prestataires locaux, engagés et à l'écoute.

Viser le « zéro déchet » a été possible en excluant le jetable et en priorisant la vaisselle, les couverts, les nappes et les serviettes lavables, les bouteilles recyclables et les fûts réutilisables, une fontaine à eau branchée sur le réseau d'eau potable, les glaces sur cornet en gaufrette. Cela a aussi été possible en calibrant les prestations au plus juste du nombre des participants (205 pour les déjeuners, 203 inscrits). Nos commandes ont donc été passées en léger excès, et en amont, nous avons pris contact avec la Croix-Rouge française pour que les excédents de repas soient récupérés tous les jours pour être redistribués (figure 3). En parallèle, nous avons prévu un bac de récupération pour les aliments souillés et/ou entamés que nous transférons dans un composteur à disposition sur le site. En visant le zéro déchet, nous avons en plus



Figure 3 - Bénévole de la Croix-Rouge française récupérant des excédents de repas lors du congrès. © ISIEM 2023.

été en mesure de respecter l'objectif sur l'optimisation des ressources naturelles consommées.

Pour minimiser l'empreinte carbone, nous avons fait appel à des prestataires locaux, situés dans un rayon de 70 km du lieu du congrès. Ces derniers ont tous respecté leurs engagements en privilégiant des produits locaux, équitables et de saison, nous permettant ainsi d'atteindre l'objectif associé. Ces prestataires ont en outre proposé des menus équilibrés et variés, avec un choix de plats et boissons permettant à chaque participant, quel que soit son régime alimentaire, de manger et boire en toute sérénité.

Pour atteindre nos objectifs, nous avons pris le temps nécessaire pour discuter avec tous les prestataires contactés afin de veiller à ce que chacun des aspects de la prestation soit en adéquation avec nos attentes. Une complication complémentaire aurait pu être le budget limité, mais au final, cela n'en a pas été une et notre organisation a été une réussite sur ce plan.

Des achats et cadeaux durables, réutilisables et/ou recyclables

Le succès d'un congrès passe aussi par des achats tels que badge, tour de cou, sac du congrès, petits cadeaux estampillés au logo du congrès, prix pour les meilleures présentations (figure 4). La tâche peut sembler simple au regard des sites marchands spécialisés dans les ventes de produits pour congressistes, mais elle ne l'est pas tant que ça quand la motivation de l'achat est impulsée par l'écoresponsabilité et que le budget n'est pas extensible. Dans notre cas, la tâche s'est avérée prenante car nous avons veillé à ce que chaque achat potentiel respecte nos objectifs. Nos recherches ont priorisé les produits de production locale (miel, grisettes de Montpellier, sel de Camargue, sachets de lavande) ou des objets de production nationale (gourdes de 50 cl, perles de céramique pour purifier l'eau), ceux produits à partir de ressources locales ou européennes (stylos en bois d'olivier français, sacs du congrès en coton du Portugal, savons à base de fruits impropres à la consommation), et ceux conçus à partir de matériaux recyclables (porte-badges en papier cartonné) ou biodégradables (cartes ensemencées pour les badges).

Concernant l'impression sur le sac du congrès, nous avons opté pour une communication visant à la sensibilisation à l'environnement au lieu de privilégier la visibilité du congrès. Nous avons opté pour un design élaboré par un membre du comité local d'organisation⁽⁵⁾ et basé sur une image de la



Figure 4 - Cadeaux offerts aux participants, avec notamment le sac du congrès en arrière-plan. © ISIEM 2023.

Terre et d'un message percutant, « THERE'S NO PLANET B », dont la lettre O a été remplacée par le logo du congrès (figure 4).

Comme précisé précédemment, la communication par affichage a privilégié l'utilisation de trois écrans, mais nous n'avons toutefois pas pu nous affranchir de la fabrication et de l'achat d'une banderole, nécessaire à l'indication du lieu du congrès et à l'information auprès des personnes de passage. Nous avons opté pour une bache enduite de fabrication française et en poly(chlorure de vinyle), un matériau recyclable, imprimé avec des encres à base végétale fabriquées avec des matières premières renouvelables (sans solvant), et proposée par une société locale ayant le label Imprim'Vert (figure 5).

En congrès, il est de coutume de distribuer aux participants des objets publicitaires portant le logo d'un sponsor ou d'un partenaire. Pour ce congrès, nous avons fait le choix de ne pas en distribuer pour deux raisons principales : nous n'avons pas souhaité perdre du temps en cherchant à connaître la nature de l'objet (provenance et matériaux utilisés) et distribuer des objets qui n'auraient eu que peu ou pas d'utilité (casquette, chapeau de paille, tour de cou estampillé...). Nous avons toutefois fait une exception avec des bloc-notes en papier (donc recyclables) et des stylos, mais seulement à la demande du participant.

Bien que cette tâche associée aux cadeaux se soit avérée chronophage, nous en avons tiré une pleine satisfaction. Nous avons pu constater qu'aujourd'hui, même pour un congrès de plus de 200 personnes, il est possible de faire des achats d'objets durables, réutilisables et/ou recyclables à partir de matière première locale, nationale, européenne, neuve ou recyclée, tout en respectant un budget défini. Concernant les objets publicitaires de sponsors ou de partenaires, nous souhaitons leur passer un petit message constructif : il serait opportun de fournir l'origine des objets afin d'évaluer leur impact environnemental (en amont et en aval de leur production) à défaut d'investir dans des objets écoresponsables.

Un programme social réfléchi

Il est d'usage qu'un congrès propose un dîner de gala et une excursion et nous n'avons pas dérogé à cette règle, d'autant que nous souhaitons faire découvrir les spécialités locales aux participants.



Figure 5 - La banderole et les participants au congrès ISIEM 2023 (parvis de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 21 octobre 2023). © ISIEM 2023.

Le département de l'Hérault offre de nombreuses options de visites et de restauration, mais c'est le bord de mer qui a semblé être le choix le plus attractif et le plus judicieux. Pour minimiser notre empreinte carbone, nous avons opté pour une visite à une distance de 30 à 40 kilomètres, et avons combiné l'excursion et le dîner de gala le même jour et quasiment au même endroit. L'excursion a ainsi été organisée à Sète le 22 juin à partir de 14 heures, et le dîner le soir même à 7 km de là, à Frontignan (figure 6). Cela a nécessité toute une logistique, mobilisant quatre cars de transport avec des horaires différents (certains participants ne souhaitant pas aller en excursion et d'autres déclinant le dîner de gala).

L'excursion a consisté en une visite guidée, en car, de la ville de Sète, d'une heure de balade pédestre en centre-ville, et d'une promenade en bateau (au nombre de deux) de 45 minutes. Le dîner de gala a été organisé dans un restaurant en bord de mer avec des produits de saison et locaux, dont le menu avait été discuté et décidé en amont afin de respecter nos objectifs d'écoresponsabilité et aussi tenir compte des régimes alimentaires des participants.

La location de quatre cars à moteur thermique pour se rendre sur les lieux de l'excursion et du gala ainsi que de deux bateaux à moteurs pour visiter la ville de Sète sur l'eau peut paraître contradictoire par rapport à l'idée générale d'écoresponsabilité. Cependant, les autres choix disponibles pour les transports (train, transports départementaux ou personnels) et pour la visite de la ville (visite pédestre ou à vélo) ne permettaient pas d'envisager l'excursion dans les meilleures conditions (financières et temporelles). Une autre option aurait été de restreindre ce programme social à la ville de Montpellier favorisant l'utilisation du réseau de transports urbains et en proposant aux participants une visite guidée de la ville de Montpellier, au détriment de la découverte du bord de mer local.

Un bilan très positif et des perspectives encourageantes

Avant toute chose, et c'est bien là l'objectif premier d'un colloque, le congrès ISIEM 2023 a été un franc succès, aussi bien en termes de nombre de participants (203 pour

200 attendus) que pour la qualité scientifique unanimement saluée. Ce succès a été conforté par une organisation presque parfaite. Outre la satisfaction de la mission accomplie, nous avons la fierté d'avoir réussi à mettre en place un congrès écoresponsable. Nous avons poussé nos exigences aussi loin que notre temps (hors recherche et enseignement) et notre budget nous l'ont permis. Les actions menées n'ont pas toujours été simples, nous n'avons pas été avares de déceptions et d'obstacles, mais notre volonté est restée intacte. Nous tirons de cette première expérience un bilan très positif et avons la conviction que nous ferons encore mieux la prochaine fois, c'est-à-dire encore plus écoresponsable. D'ici là, nous serons ravis de partager notre expérience avec des collègues qui se sont engagés dans une telle aventure.

Le budget reste le critère prédominant dans les choix à faire. Pour certains achats, il nous a contraint à trouver une alternative, comme ce fut le cas pour le sac du congrès offert aux participants que nous voulions 100 % français mais qui finalement a été un modèle fabriqué en France avec du coton du Portugal. Au final, nous avons pu concrétiser la très grande majorité des achats et des prestations initialement souhaitées. Cela a évidemment nécessité un investissement en temps (pour s'assurer que le produit ou le service est proposé de façon écoresponsable, chercher un autre fournisseur et négociateur), mais le retour sur investissement est plus que satisfaisant.

Nous avons réalisé des estimations des émissions de dioxyde de carbone liées aux différents aspects du congrès [7]. Sans surprise, les trajets en avion des 80 participants (tous venant de l'étranger) concernent 98 % des émissions liées aux transports. Pour les participants nationaux, nous insistons sur la nécessité de privilégier le train à la voiture, puisque l'empreinte carbone de onze participants ayant opté pour la voiture est vingt fois plus élevée que celle des 69 participants ayant pris le train. Par rapport aux cadeaux offerts aux participants, les cadeaux à consommer et fabriqués dans la région (par exemple, miel, grisettes, et savon) émettent trois fois moins de dioxyde de carbone que les cadeaux réutilisables fabriqués en France (par exemple, le sac en coton et la gourde).



Figure 6 - (a) Visite de Sète avec une escale au Mont Saint-Clair. (b) Promenade en bateau sur les canaux de Sète et l'étang de Thau. (c) Apéritif sur la plage du restaurant choisi pour le dîner de gala à Frontignan. (d) Participants se baignant à l'heure de l'apéritif. © ISIEM 2023.

Le bilan du congrès est que chaque participant a émis 1,4 tonne équivalent CO₂ (t_{éq}CO₂). Cette donnée doit toutefois être relativisée puisque, pour notre congrès, les transports ont concentré plus de 85 % des émissions de dioxyde de carbone. Si nous négligeons la contribution des trajets en avion, alors les émissions se retrouvent à 0,2 t_{éq}CO₂, ce qui est plus acceptable pour respecter les accords de Paris (soit 0,8-2 t_{éq}CO₂ par personne et par an [10]).

Par ce témoignage, nous avons souhaité partager une belle expérience et présenter nos réflexions et actions visant à limiter l'empreinte carbone d'un congrès rassemblant plus de 200 participants. Nous espérons que ces idées inspireront d'autres collègues engagés dans la préparation d'un congrès écoresponsable. Précisons pour finir qu'il y a encore une marge de progression dans l'écoresponsabilité puisque, faute de temps – nous avons assumé l'organisation en plus de notre temps de travail de recherche et/ou d'enseignement –, nous n'avons pu activer les deux leviers que sont l'hébergement (en proposant une liste d'hôtels à proximité, engagés et avec une certification écoresponsable) et le transport inter-urbain/national (en communiquant pour encourager à privilégier les trajets en train). Il existe sûrement d'autres leviers que nous n'avons pas encore identifiés, et nous sommes impatients de les découvrir au travers des témoignages de collègues se lançant dans cette aventure.

(1) Édition 2004 à l'Université d'Eindhoven (Pays-Bas), édition 2013 à l'Université de Rennes, édition 2018 à l'Université de Ghent (Belgique).

(2) Médias, supports papier, site internet, réseaux sociaux, blog, e-mailing, salons/foires.

(3) Le livret a été conçu par Vincent Rouessac, membre et vice-président du comité d'organisation de ISIEM 2023, et le guide a été conçu par Maëlle Cahu, co-auteure de cet article.

(4) Un trajet en avion engendre des émissions à hauteur de 0,23 kg(CO₂)/km ; pour la voiture : 0,22 kg(CO₂)/km ; or avec le TGV, l'empreinte carbone est bien moindre, avec seulement 0,002 k(CO₂)/km. D'après <https://impactco2.fr/integration> (consulté le 28 août 2023).

(5) Le design arboré sur le sac du congrès a été élaboré par un membre du comité local d'organisation, Maxence Vincent, doctorant à l'Université de Montpellier.

[1] <https://isiem2023.sciencesconf.org>

[2] www.simj.jp/en

[3] www.sciencesconf.org

[4] [www.twitter.com/ISIEM2023](https://twitter.com/ISIEM2023)

[5] <https://fr.linkedin.com/in/isiem2023>

[6] www.arcep.fr/la-regulation/grands-dossiers-thematiques-transverses/lempreinte-environnementale-du-numerique.html ; <https://bonpote.com/environnement-faut-il-supprimer-ses-emails>

[7] Nous avons utilisé deux simulateurs pour le calcul des émissions de dioxyde de carbone : <https://apps.labos1point5.org/travels-simulator> pour les émissions liées au transport ; et <https://apps.labos1point5.org/purchases-simulator> pour les émissions liées à nos achats.

[8] www.enscm.fr/fr

[9] www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/edition-numerique/chiffres-cles-transports-2022/19-emissions-de-gaz-a-effet#:~:text=Part%20des%20secteurs%20dans%20les%20%C3%A9missions%20de%20gaz%20%C3%A0%20effet%20de%20serrer&text=Depuis%201998%2C%20les%20transports%20sont,en%20repr%C3%A9sentation%2031%2C1%20%25 (consulté le 26/09/2023).

[10] <https://unfccc.int/fr/a-propos-des-ndcs/l-accord-de-paris>

Jeanne CASSETTA¹, doctorante, **Maëlle CAHU**^{1,2}, ingénieure de recherche, **Romain PLATEL**², chercheur contractuel, **Christelle FLOUTIER**¹, adjoint administratif, et **Umit B. DEMIRCI**¹, professeur des universités.

¹Institut Européen des Membranes, IEM - UMR 5635, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier.

²Institut Charles Gerhardt, ICGM - UMR 5253, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier.

* umit.demirci@umontpellier.fr

Des peintures réfléchissantes colorées pour conjuguer économie d'énergie avec esthétique

Comment réduire la consommation d'énergie liée au chauffage en hiver et à la climatisation en été ? Une solution est d'employer des revêtements qui réduisent fortement la transmission de chaleur à travers les murs et les toits. Ils retiennent ainsi la chaleur en hiver lorsqu'ils sont appliqués sur les murs intérieurs et ils empêchent la chaleur de pénétrer en été lorsque les murs extérieurs et les toits en sont recouverts. Cette idée a donné lieu à l'élaboration de divers revêtements efficaces mais dont les couleurs se limitaient au blanc [1-2], à l'argent métallique ou au gris [3]. C'est pourquoi des chercheurs de l'Université de Stanford (États-Unis) ont mis au point de nouvelles peintures qui ont les propriétés requises et se déclinent en plusieurs couleurs afin de satisfaire des critères esthétiques [4].

Deux couches, deux fonctions

Le principe de ces peintures est d'appliquer successivement deux couches (figure 1). La sous-couche renferme des paillettes plates d'aluminium dont la taille n'est que de quelques dizaines de micromètres de large. Initialement dispersées dans un solvant où un polymère joue le rôle de liant, les paillettes s'orientent parallèlement au support lors de l'évaporation du solvant. Cette sous-couche seule agirait comme un miroir qui réfléchit environ 85 % des radiations solaires dans l'infrarouge moyen (principalement dans le domaine de longueur d'onde allant de 7 à 14 micromètres).

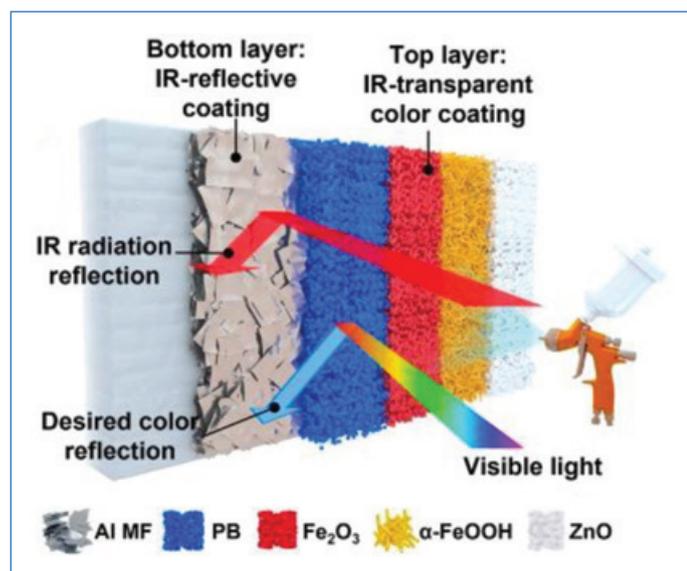


Figure 1 - Schéma de la structure à deux couches conçue pour l'application des peintures réfléchissantes. La couche inférieure à base de paillettes d'aluminium réfléchit le rayonnement infrarouge. La couche supérieure est une couche colorée, transparente dans l'infrarouge, qui confère l'apparence visuelle souhaitée mais diminue à peine la haute réflectance IR résultant de la couche inférieure. Le bleu de Prusse (PB), l'hématite (Fe_2O_3), la goethite ($\alpha\text{-FeOOH}$) et l'oxyde de zinc (ZnO) sont utilisés respectivement pour les couleurs bleue, rouge, jaune et blanche. (Crédit : Yucan Pen *et al.* [4] - CC BY-NC-ND).

La couche supérieure est obtenue par pulvérisation de particules inorganiques de diverses couleurs (voir ci-après). La taille de ces particules varie de 20 nanomètres à 1 micromètre et est donc très inférieure aux longueurs d'onde de l'infrarouge moyen, ce qui prévient la diffusion de ces radiations et préserve la transparence dans ce domaine de longueur d'onde.

La réflectance de la bicouche dans l'infrarouge moyen atteint 80 %, un pourcentage dix fois supérieur à celui des peintures conventionnelles dans des couleurs analogues. De plus, la couche supérieure pigmentaire réfléchit une grande partie du rayonnement solaire dans le proche infrarouge (65 à 75 %) et contribue ainsi à la réduction des échanges de chaleur avec l'environnement extérieur. En outre, elle protège la sous-couche de l'oxydation.

Par ailleurs, il faut souligner que les performances ne sont pas affectées par la nature du matériau (plastiques, bois, céramiques, métaux et verres) sur lequel les paillettes d'aluminium sont déposées.

Une variété de couleurs à partir de trois pigments

Selon le principe de la synthèse soustractive des couleurs [5], il est possible de produire une multitude de couleurs en mélangeant, en proportions adéquates, trois pigments possédant les couleurs primaires de la peinture, à savoir le bleu, le rouge et le jaune. Les chercheurs de l'Université de Stanford ont choisi les pigments suivants [4] :

- pour le bleu : bleu de Prusse (hexacyanoferrate(II) de fer(III) : $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) [6] ;
- pour le rouge : hématite (oxyde de fer(III) : $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ;
- pour le jaune : goethite (oxyhydroxyde de fer(III) : $\alpha\text{-FeO}(\text{OH})$).

Ainsi, des mélanges de ces pigments permettent de produire les teintes supplémentaires présentées sur les figures 2 et 3 : vert (jaune + bleu), orange (rouge + jaune), violet (rouge + bleu) (en réalité plutôt marron), gris foncé (bleu + rouge + jaune). Quant au blanc, il est obtenu avec l'oxyde de zinc (ZnO). L'effet esthétique en termes de couleurs est comparable à celui des peintures conventionnelles.

Des économies d'énergie substantielles

Appliquées sur les murs extérieurs et les toits, ces nouvelles peintures diminuent considérablement la pénétration de la chaleur extérieure en été. Inversement, durant la période hivernale, elles retiennent efficacement la chaleur intérieure lorsqu'elles sont appliquées sur les murs intérieurs.

Les chercheurs ont effectué des tests dans des conditions artificielles simulant des environnements chauds et froids [4]. Ils ont ainsi prouvé une réduction de 36 % de la consommation d'énergie de chauffage dans des environnements froids, et une réduction de près de 21 % de la consommation d'énergie de refroidissement dans des conditions chaudes.



Figure 2 - Photographie des solutions formulées pour la couche inférieure (à l'extrême gauche) et pour la couche supérieure en différentes couleurs : blanc, bleu, rouge, jaune, vert, orange, violet et gris foncé, de gauche à droite, respectivement. Barre d'échelle : 5 cm. (Crédit : Yucan Pen *et al.* [4] - CC BY-NC-ND).



Figure 3 - Photographies du revêtement de la couche inférieure (à l'extrême gauche) et des revêtements bicouches de différentes couleurs. (Crédit : Yucan Pen *et al.* [4] - CC BY-NC-ND).

Pas seulement pour les bâtiments

Les nouvelles peintures peuvent être appliquées sur d'autres surfaces que celles des bâtiments lorsqu'une régulation thermique est requise : les wagons de trains, les camions réfrigérés transportant des produits alimentaires périssables – a fortiori quand ces derniers sont surgelés – ou des médicaments. La consommation d'énergie pour maintenir des températures acceptables est ainsi réduite et les couleurs contribuent à l'aspect esthétique.

En conclusion, sachant que les dépenses énergétiques liées à la climatisation et au chauffage représentent environ 13 % de la consommation annuelle mondiale, ces nouvelles peintures présentent le grand intérêt de diminuer ces dépenses en conjuguant efficacité et variété de couleurs.

Cet article est inspiré d'un billet du blog de l'auteur, « Questions de couleurs » (<https://questionsdecouleur.wordpress.com>).

- [1] X. Li, J. Peoples, P. Yao, X. Ruan, Ultrawhite BaSO₄ paints and films for remarkable daytime subambient radiative cooling, *ACS Appl. Mat. Interfaces*, **2021**, 13(18), p. 21733-739.
- [2] B. Valeur, Une peinture ultra-blanche pour réduire l'échauffement des murs et des toits, *Blog Questions de couleurs*, <https://tinyurl.com/4fzafaxu>.
- [3] A. Joudi, H. Svedung, M. Cehlin, M. Rönnelid, Reflective coatings for interior and exterior of buildings and improving thermal performance, *App. Energy*, **2013**, 103, p. 565-570.
- [4] Y. Peng, J.-C. Lai, X. Xiao, Y. Cui, Colorful low-emissivity paints for space heating and cooling energy savings, *PNAS*, **2023**, 120(34), e2300856120, <https://tinyurl.com/bnd6bc8e>.
- [5] B. Valeur, *La couleur dans tous ses éclats*, Belin, **2011** ; Quand naissent les couleurs, la règle de trois s'impose, *Blog Questions de couleurs*, <https://tinyurl.com/yjfh6u6>.
- [6] G. Fornasier, A. Bleuzen, Toutes les couleurs du bleu de Prusse, *L'Act. Chim.*, **2019**, 444-445, p. 16-21.

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

* bernard.valeur@gmail.com



Les [2.2]paracyclophanes : de nouvelles dimensions à explorer

Résumé Les [2.2]paracyclophanes fascinent depuis longtemps la communauté scientifique de par leur géométrie originale et leurs propriétés électroniques particulières. Cet article décrit différentes méthodes permettant de fonctionnaliser sélectivement ces objets moléculaires originaux, de contrôler leur chiralité planaire et de moduler leur comportement photophysique. La polyvalence de ces composés tridimensionnels dans différents domaines de recherche, allant de la chimie des luminophores organiques et organométalliques jusqu'à la photocatalyse et la biochimie, est également illustrée.

Mots-clés Chiralité planaire, luminophores organiques, complexes de lanthanides, photocatalyseurs organiques, ligands d'ARN.

Abstract [2.2]paracyclophanes: exploring new dimensions

[2.2]paracyclophanes attracted considerable attention in recent years due to their original geometry as well as their unusual electronic properties. This article describes different methods to selectively functionalize these original molecular objects, control their planar chirality and tune their photophysical behaviours. The versatility of these three-dimensional compounds in different research fields, ranging from luminophores chemistry to photocatalysis and biochemistry, is finally highlighted.

Keywords Planar chirality, organic luminophores, lanthanide complexes, organophotocatalysts, RNA ligands and binders.

Une architecture moléculaire unique

Le [2.2]paracyclophane (pCp) est le plus petit membre de la famille des [n.n]cyclophanes. Découverte par hasard, cette molécule originale a été isolée pour la première fois en 1949 par Brown et Farthing comme sous-produit lors de la réaction de pyrolyse en phase gazeuse du *para*-xylène [1] (figure 1).

L'étude de cristaux par diffraction des rayons X a révélé que le pCp est constitué de deux anneaux benzéniques (« decks ») empilés de manière co-faciale l'un par rapport à l'autre et reliés entre eux par deux ponts éthylène en position *para*. À cause de cette géométrie particulière, les deux « decks » du pCp adoptent une conformation déformée inhabituelle de type « bateau » [2] (figure 1). En effet, les atomes de carbone en tête de pont se retrouvent hors du plan défini par les autres atomes de carbone trigonaux. Par conséquent, la distance entre les atomes de carbone portant les ponts éthylène (2,78 Å) est plus courte que la distance inter-annulaire du pCp (3,09 Å).

La géométrie du [2.2]paracyclophane a longtemps été débattue. Pendant de nombreuses années, on a supposé que le pCp présentait une conformation totalement éclipsée avec une symétrie moléculaire D_{2h} . Cependant, des études expérimentales et théoriques plus récentes suggèrent qu'à très basse température le pCp puisse adopter une conformation décalée de symétrie D_2 , avec un angle de torsion entre 6 et 9°. Ainsi, le pCp de symétrie D_{2h} est maintenant considéré comme un état intermédiaire entre les deux conformères énantiomères du pCp de symétrie D_2 (figure 1). Néanmoins, la rapide interconversion s'effectuant à température ambiante entre ces différentes conformations permet de considérer le pCp non substitué comme une molécule achirale [3].

Du fait de ces caractéristiques structurales uniques influençant significativement la distribution électronique et la réactivité du système, le [2.2]paracyclophane est aujourd'hui considéré comme une plateforme moléculaire prometteuse pour le développement de nouvelles molécules organiques

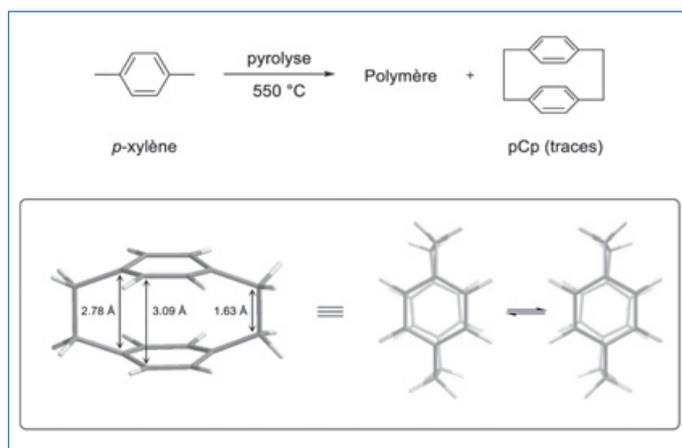


Figure 1 - Première synthèse et structure du [2.2]paracyclophane (pCp).

aromatiques polyvalentes possédant une architecture tridimensionnelle originale.

Une réactivité atypique

Le pCp et ses dérivés sont généralement inertes vis-à-vis de bases, d'acides et de la lumière. Ils présentent également une bonne stabilité thermique jusqu'à 200 °C. Au-delà de cette température, une rupture homolytique des ponts éthylène est observée, entraînant l'ouverture du motif paracyclophane [4]. Cette caractéristique s'est révélée être très utile dans le cadre de la préparation de plusieurs polymères aromatiques via des processus de pyrolyse à basse pression ou bien par dépôt chimique en phase vapeur (CVD) [5]. Aujourd'hui, le [2.2]paracyclophane non substitué est disponible commercialement à faible coût car il est employé au niveau industriel comme monomère pour la préparation du parylène [6], un polymère très utile pour protéger uniformément différents matériaux grâce à sa conformabilité, son inertie chimique, sa transparence et sa bonne tenue diélectrique. De ce fait,

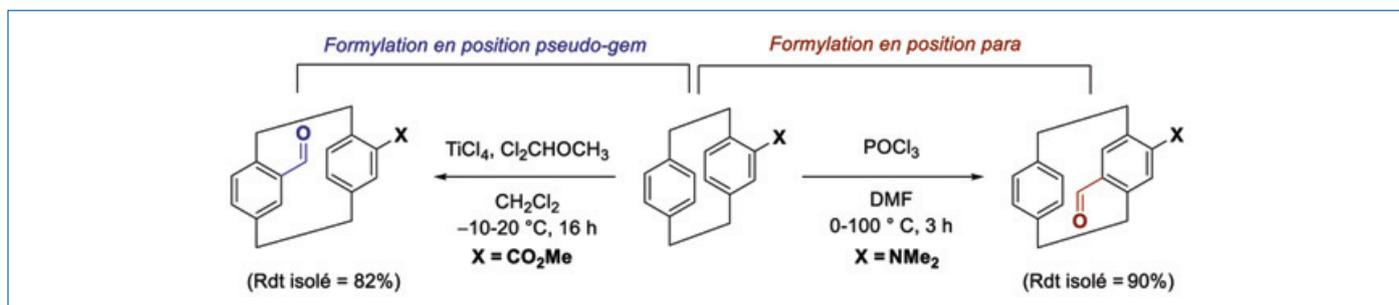


Figure 2 - Fonctionnalisation sélective des pCp en position *pseudo-gem* (en bleu) ou *para* (en rouge).

l'obtention de pCp substitués est préférentiellement réalisée par fonctionnalisation du composé parent plutôt que par synthèse directe.

Les deux unités aromatiques du [2.2]paracyclophane possèdent un total de huit sites de modification possibles. La chimie classique des dérivés du benzène (réactions de Friedel-Crafts, halogénations, couplages métallo-catalysés...) peut être transposée aux pCp. Cependant, la réactivité des unités aromatiques de ces composés pose souvent de réels défis synthétiques, en raison de la délocalisation électronique pouvant s'effectuer à travers l'espace entre les deux systèmes π très proches l'un de l'autre [7]. Dans certains cas, une réactivité similaire à celle des doubles liaisons isolées peut être observée. L'introduction de substituants sur l'un des deux « decks » du pCp modifie la répartition de la densité électronique de la molécule, ce qui peut conduire à l'activation ou à la désactivation de certaines positions du deuxième « deck ». Ainsi, les substituants électroattracteurs peuvent activer et permettre la fonctionnalisation sélective du pCp en position *pseudo-gem* (en bleu dans la figure 2) [8].

L'introduction de plusieurs substituants sur un seul des deux cycles aromatiques du [2.2]paracyclophane reste à ce jour une tâche difficile à accomplir. Au cours de nos études, nous avons pu développer une méthode sélective de formylation « en *para* » d'amines dérivées du pCp (en rouge dans la figure 2). Cette approche permet de préparer, rapidement et sur des échelles synthétiquement utiles, des aldéhydes différemment substitués utilisables en tant qu'intermédiaires clés pour l'obtention de molécules plus complexes [9].

Une chiralité inhabituelle

Une fois substitués, les [2.2]paracyclophanes peuvent présenter une chiralité planaire en raison de leur structure rigide, qui empêche tout mouvement de rotation des deux motifs aryle [10]. En augmentant le nombre de substituants, différentes molécules chirales complexes peuvent être obtenues (voir encadré 1).

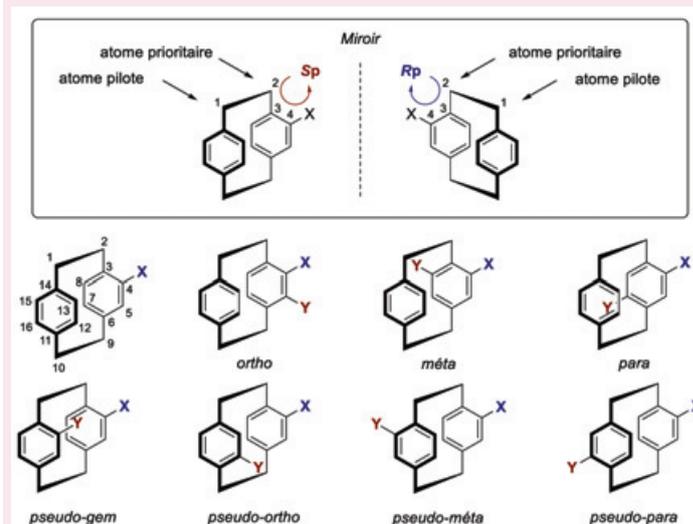
La préparation de paracyclophanes polysubstitués énantiopurs reste un défi à relever. Le manque de procédés efficaces conduisant à l'obtention de ces objets chiraux sur des échelles synthétiquement utiles limite encore grandement l'utilisation des pCp non seulement en chimie organique, mais aussi dans de nombreux autres domaines de recherche. Le développement de nouveaux procédés permettant d'élargir l'espace chimique et le champ d'application de ces molécules originales peut donc être considéré comme l'enjeu majeur de la chimie moderne des [2.2]paracyclophanes.

Bien que la chiralité planaire des [2.2]paracyclophanes ait été décrite pour la première fois en 1955 [10], il a fallu attendre 1990 pour que des dérivés chiraux énantiopurs de ces

Encadré 1

Stéréodescripteurs, numérotation et nomenclature propres aux pCp

L'attribution de la configuration absolue R_p ou S_p (la lettre p désignant la chiralité planaire) des pCp suit les règles de Cahn, Ingold et Prelog proposées pour ce type de composés [11]. Le cycle aromatique du pCp possédant les atomes (ou groupes caractéristiques) prioritaires est considéré comme étant le « plan chiral ». L'atome de carbone du pont éthylène proche du substituant du plan chiral est dit « atome prioritaire », tandis que le deuxième atome de carbone de ce même pont, celui hors du plan chiral, est nommé « atome pilote ». Le paracyclophane doit être dessiné de la manière suivante : le cycle aromatique le moins substitué devant, le plan chiral en arrière (voir figure).



Exemples de pCp présentant une chiralité planaire.

Partant de l'atome pilote, les atomes de carbone du pCp sont numérotés en respectant les règles de Cahn, Ingold et Prelog. Ainsi, à partir de l'atome prioritaire, si la numérotation décrit un cercle dans le sens horaire, le stéréodescripteur R_p sera attribué. Inversement, dans le cas où l'ordre de priorité décrit un cercle anti-horaire, le paracyclophane aura un stéréodescripteur S_p .

À partir de pCp chiraux monosubstitués, divers dérivés disubstitués peuvent être préparés. La nomenclature de ces composés prend en compte l'orientation relative de leurs substituants dans l'espace. En plus des molécules *ortho*-, *méta*- et *para*-disubstitués, possédant deux groupes différents sur le même cycle aromatique du motif pCp, des composés *pseudo-gem*, *pseudo-ortho*, *pseudo-méta* ou *pseudo-para* peuvent être obtenus lorsque les substituants sont situés sur les deux cycles aromatiques (voir figure).

composés trouvent leurs premières applications en catalyse asymétrique [12]. Aujourd'hui, les paracyclophanes énantiopurs sont également de plus en plus utilisés comme éléments de base pour le développement de matériaux innovants.

Des polymères chiraux mésoporeux ont notamment pu être obtenus, ainsi que des structures organométalliques (« metal organic frameworks », MOF) permettant de différencier les deux énantiomères d'une même molécule organique, ou encore des objets moléculaires de formes différentes (X, V, M ou N entre autres) pouvant émettre efficacement de la lumière circulairement polarisée [13].

Dans de nombreux cas, la synthèse de pCp chiraux différemment substitués repose sur la préparation et la modification structurale d'intermédiaires clés structurellement plus simples. Pour obtenir de tels composés sous leur forme énantiopure, différentes stratégies ont été développées au fil des années [14]. La plupart de ces méthodes impliquent la séparation des énantiomères par chromatographie sur des phases stationnaires chirales via l'utilisation d'instrumentations onéreuses. Des dédoublements chimiques classiques passant par la formation de produits diastéréoisomères ont également été décrits, mais ces approches comportent souvent plusieurs étapes et peuvent se révéler chronophages.

Nous nous sommes donc intéressés au développement de méthodes plus efficaces conduisant à l'obtention directe de pCp énantioenrichis. Nous avons notamment envisagé la possibilité d'accéder rapidement à des aldéhydes énantioenrichis via des réactions de dédoublement cinétique de pCp racémiques ou de désymétrisation de pCp *méso* (voir encadré 2).

Les procédures que nous avons mises au point reposent sur des réactions de transfert asymétrique d'hydrure et font intervenir des catalyseurs de Noyori commerciaux [15] (figure 3). Après optimisation, ces processus de réduction asymétrique se sont avérés capables de fournir de nombreux produits énantioenrichis (figure 3). Ces molécules possèdent sur chaque cycle aromatique du noyau pCp des substituants (groupes carbonyle, groupes hydroxyle, atomes d'halogène) pouvant être engagés dans des réactions orthogonales de modification fonctionnelle (condensations, substitutions, additions de réactifs de Grignard, couplages catalysés par les métaux de transition, réactions d'oléfination...).

Des propriétés photophysiques hors du commun

Du fait de la communication électronique s'effectuant à travers l'espace entre leurs deux noyaux benzéniques [7], les pCp possèdent des propriétés spectroscopiques non classiques. Ainsi, le [2.2]paracyclophane non substitué présente un spectre UV-visible atypique, avec des différences de maxima d'absorption notables par rapport à des molécules benzéniques classiques. On observe en particulier une faible bande d'absorption à 302 nm appelée « bande cyclophane » [16] très déplacée vers le rouge par rapport à l'absorption du *para*-xylène par exemple. Le pCp possède également une émission de fluorescence caractéristique avec un maximum à 356 nm.

En raison de sa géométrie originale et de ses propriétés d'absorption et d'émission inhabituelles, le pCp a été largement utilisé comme élément de base pour développer différents luminophores tridimensionnels [17]. Récemment, notre équipe a pu démontrer que les paracyclophanes pouvaient être fonctionnalisés au niveau de leurs noyaux benzéniques pour former des squelettes (hétéro)aromatiques polycondensés. Différentes familles de luminophores ont été synthétisées [18], telles que des pCp-naphtalènes ou des pCp-coumarines par exemple. La caractérisation spectroscopique de ces

Encadré 2

Dédoublement cinétique, désymétrisation et transfert asymétrique d'hydrure

Les dédoublements cinétiques constituent des outils attractifs pour les chimistes organiciens en tant qu'alternatives aux méthodes de séparations chromatographiques et aux dédoublement chimiques classiques. Les dédoublements cinétiques reposent sur l'utilisation de catalyseurs chiraux pouvant promouvoir des transformations chimiques de mélanges racémiques. Dans ce type de réactions, l'un des énantiomères (S-A, figure A) réagit plus rapidement que l'autre (R-A). La différence entre les vitesses de réaction est proportionnelle à la différence entre les énergies d'activation ($\Delta\Delta G^\ddagger$) nécessaires pour atteindre les deux états de transition diastéréomères formés lors de l'interaction entre substrat et catalyseur ($TS_{R,R}$ et $TS_{S,R}$). Ainsi, dans des conditions idéales, lorsque la réaction aura atteint 50 % de conversion, un seul énantiomère sera isolé en tant que produit de réaction (S-C), tandis que l'autre sera récupéré en tant que substrat de départ (R-A).

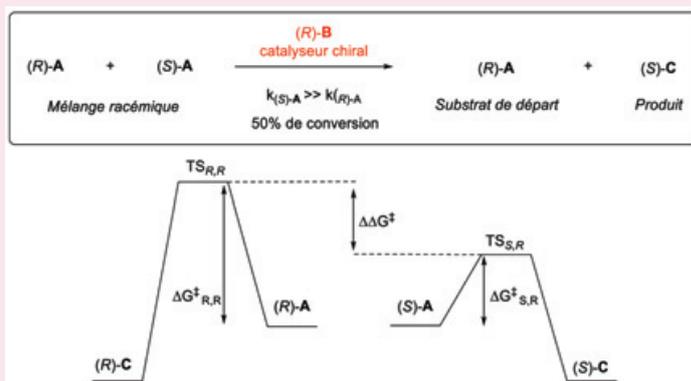


Figure A - Principe du dédoublement cinétique.

La principale limitation de toutes les méthodes de dédoublement est leur rendement maximal théorique de 50 %, conséquence logique de la séparation de mélanges racémiques. Au contraire, les méthodes de désymétrisation de composés *méso* peuvent, théoriquement, fournir des produits énantiopurs avec un rendement de 100 %. Ce type de processus, qui repose sur l'utilisation de catalyseurs capables de différencier les sites prochiraux de molécules achirales, a jusqu'à présent rarement été appliqué aux [2.2]paracyclophanes.

La réaction de transfert asymétrique d'hydrure comporte l'échange d'un hydrure et d'un proton entre un donneur d'hydrogène (DH_2 , figure B) et une molécule insaturée à l'aide d'un catalyseur chiral (M^* , figure B). Plusieurs complexes métalliques pouvant promouvoir efficacement cette transformation ont été développés par Ryōji Noyori (colauréat avec William Standish Knowles du prix Nobel de chimie de 2001) et sont aujourd'hui disponibles dans le commerce.

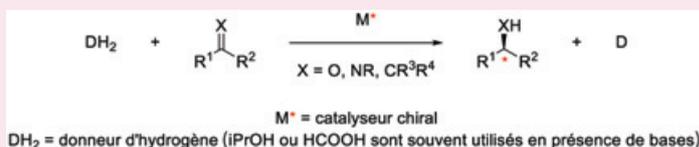


Figure B - Réaction de transfert asymétrique d'hydrure.

La réaction de transfert asymétrique d'hydrure est souvent utilisée en chimie organique afin d'accéder à des alcools chiraux énantioenrichis par réduction des cétones correspondantes. Les imines et les alcènes peuvent également être soumis à ce type de transformation. L'originalité de notre approche a consisté à utiliser cette réaction développée pour contrôler la chiralité centrale en l'appliquant à la réduction d'aldéhydes pour le contrôle de la chiralité plane.

composés a permis de montrer que leurs propriétés photophysiques (longueurs d'onde d'absorption et d'émission, déplacements de Stokes, solvatochromisme, rendements

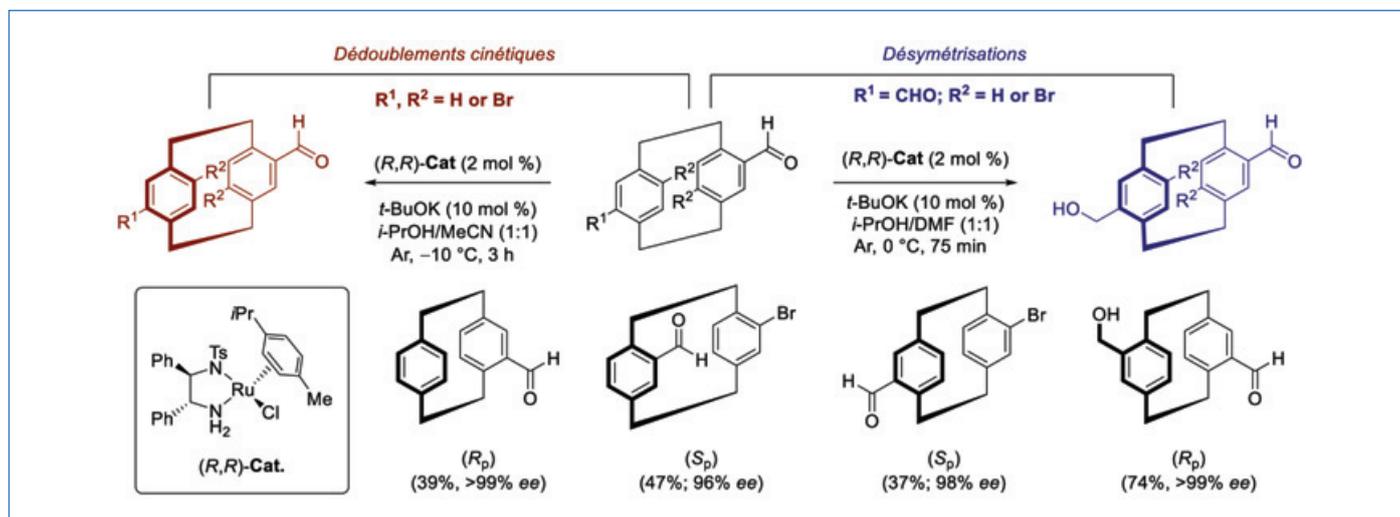


Figure 3 - Dédoublages cinétiques et désymétrisation d'aldéhydes dérivés du pCp.

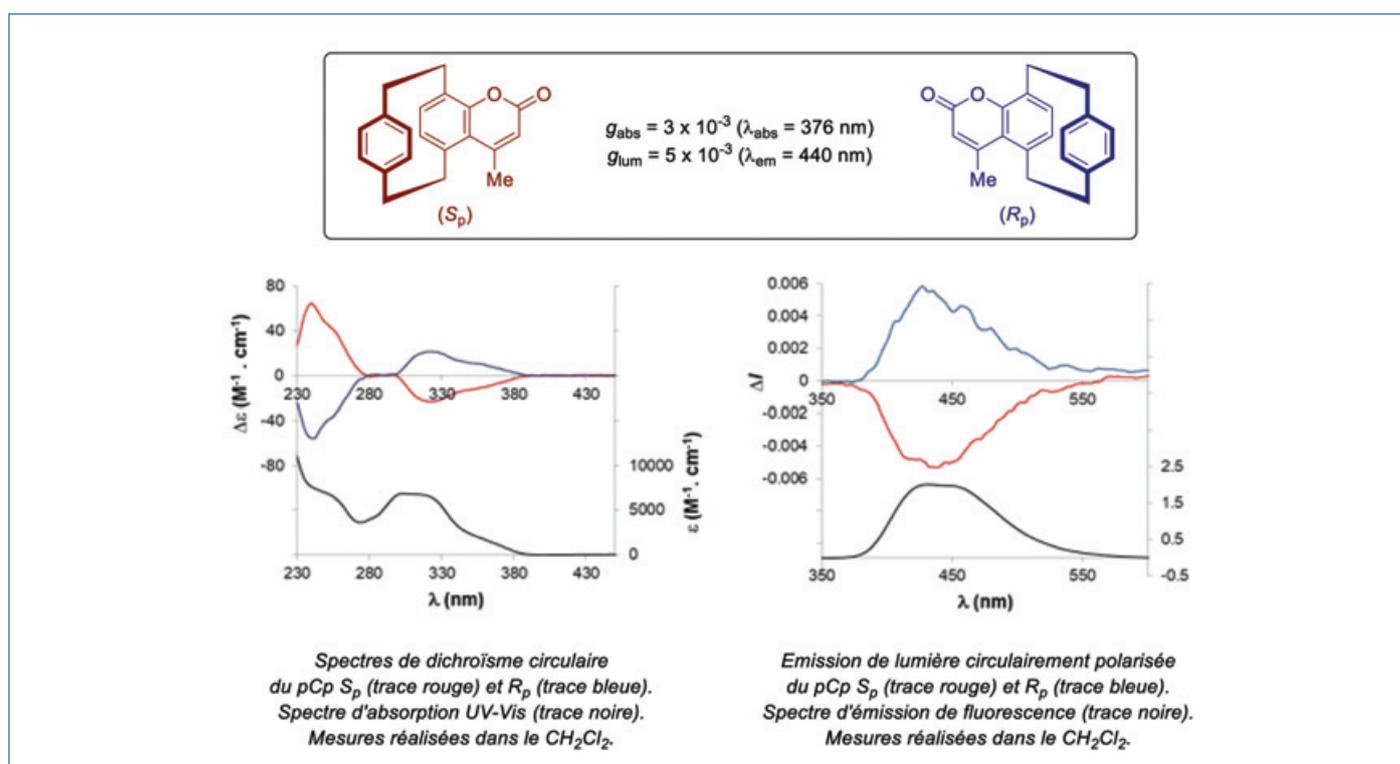


Figure 4 - Propriétés chiroptiques de coumarines énantiopures dérivées du pCp.

quantiques...) peuvent facilement être modulées en jouant sur la nature et la disposition dans l'espace de leurs groupes caractéristiques.

En nous appuyant sur les méthodes de dédoublement cinétique et de désymétrisation mises au point au laboratoire, nous avons pu préparer des molécules lumineuses énantiopures à partir des aldéhydes optiquement actifs. Certains des luminophores à chiralité planaire obtenus au laboratoire ont montré des propriétés chiroptiques prometteuses à la fois en dichroïsme circulaire (CD) et en émission de luminescence circulairement polarisée (CPL, *figure 4*). Des facteurs de dissymétrie d'absorption et d'émission élevés (g_{abs} et g_{lum})⁽¹⁾ ont été obtenus pour ces composés organiques très compacts (collaboration avec J. Crassous et L. Favereau, Institut des Sciences Chimiques de Rennes). De tels comportements photophysiques originaux, qui peuvent offrir une dimension supplémentaire d'information (c'est-à-

dire l'état de polarisation), sont aujourd'hui de plus en plus recherchés pour des applications potentielles dans différents domaines tels que la cryptographie (chiffrement des données dans le cadre de la lutte anti-contrefaçon), les nouvelles technologies d'affichage (diminution de la consommation énergétique des écrans et augmentation de leur contraste) ou l'imagerie biologique (apport de contrastes ou d'informations additionnelles) [19].

Sur la base des études photophysiques réalisées au laboratoire, nous avons anticipé la possibilité d'utiliser les luminophores dérivés du pCp en tant qu'antennes pour sensibiliser les ions lanthanide (Ln). Ces derniers possèdent en effet d'intéressantes propriétés optiques telles que, par exemple, des luminescences caractéristiques allant du visible au proche infrarouge et une durée de vie très longue de leurs états excités (de l'ordre de la milliseconde dans certains cas) [20].

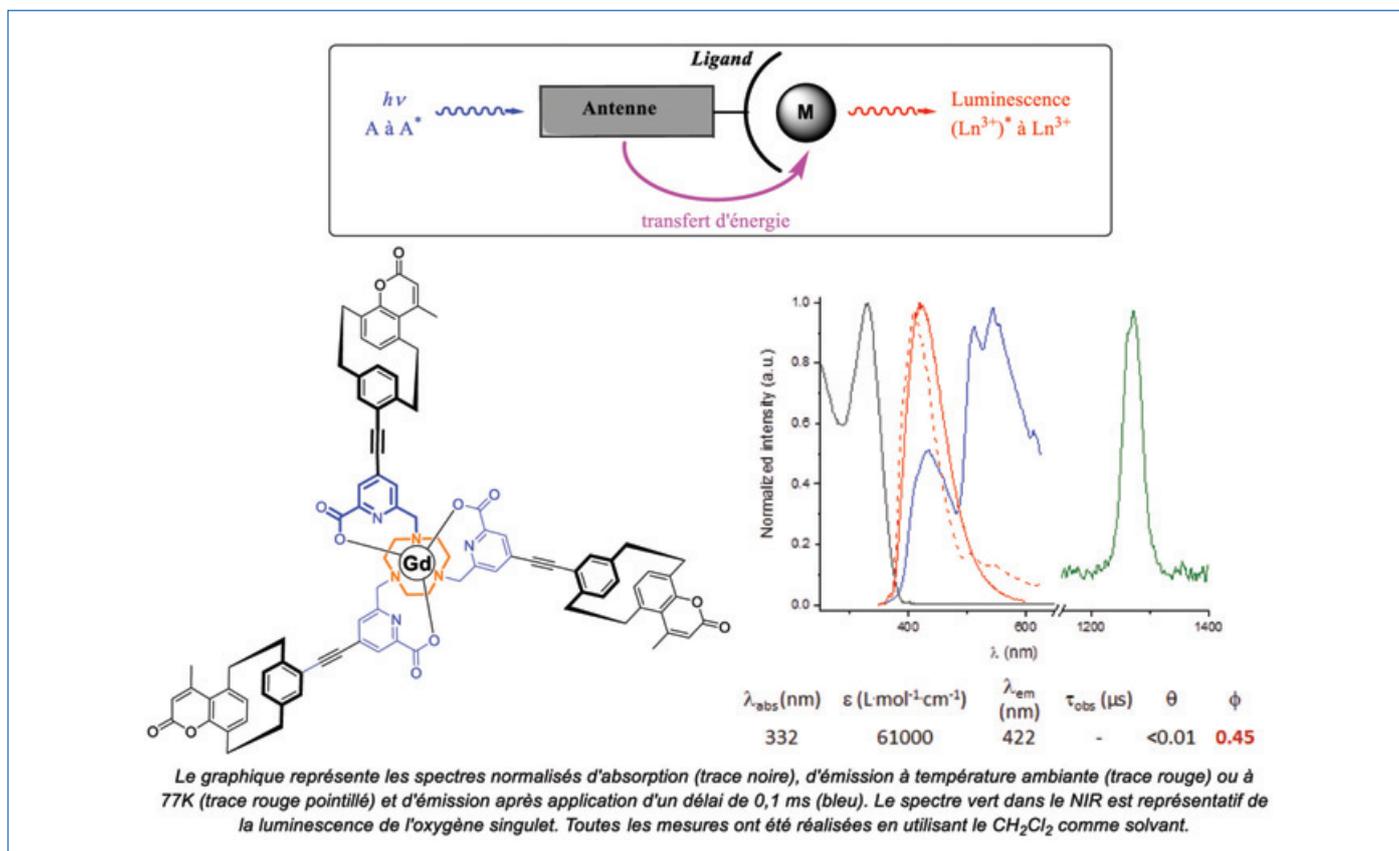


Figure 5 - Utilisation d'un pCp en tant qu'antenne pour la sensibilisation des lanthanides.

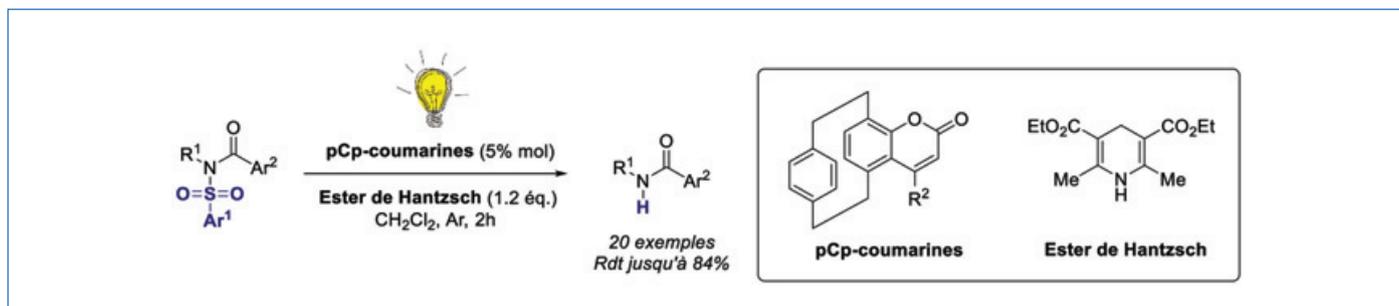


Figure 6 - Utilisation d'une pCp-coumarine en tant que photocatalyseur organique.

Les lanthanides présentent néanmoins des coefficients molaires d'absorption très faibles (inférieurs à 1-3 L.mol⁻¹.cm⁻¹), ce qui rend toute sensibilisation directe assez difficile. Pour pallier cet inconvénient, des stratégies de sensibilisation indirecte ont été développées, reposant sur l'utilisation de chromophores organiques capables d'absorber la lumière et transférer efficacement l'énergie au centre métallique [20] (figure 5).

Nous avons voulu incorporer une coumarine dérivée du pCp possédant une triple liaison en position *pseudo-para* dans différents complexes de lanthanides (collaboration avec O. Maury et L. Abad Galan, ENS Lyon). La caractérisation photophysique de l'antenne a mis en évidence que, après excitation, le motif pCp coumarine subit un croisement inter-système rapide de son état singulet à l'état triplet [$E(T_1) = 19\,500\text{ cm}^{-1}$]. Grâce à ce comportement, l'antenne pCp coumarine s'est révélée capable de transférer efficacement l'énergie absorbée à l'ion ytterbium ou de produire du dioxygène singulet lorsqu'elle est associée à l'ion gadolinium ($\phi = 0,45$, figure 5) [21].

L'utilisation de pCp énantio-purs en tant qu'antennes ou ligands des ions lanthanide est en cours d'étude au laboratoire, avec comme objectif le développement de nouveaux objets moléculaires multifonctionnels originaux capables de combiner propriétés de luminescence, magnétisme et chiralité (collaboration avec F. Pointillart, Institut des Sciences Chimiques de Rennes ; O. Maury et B. Baguenard, ENS Lyon). Récemment, nous avons également pu montrer que des coumarines dérivées du pCp peuvent jouer le rôle de photocatalyseurs organiques dans des transformations chimiques activées par la lumière. L'utilisation de cette source d'énergie pour réaliser de nouvelles réactions suscite depuis quelques années un intérêt grandissant de la part de la communauté scientifique [22]. Les pCp-coumarines se sont avérées capables de promouvoir des photo-coupages réductrices de sulfonamides sous irradiation lumineuse ($\lambda = 300\text{ nm}$), à température ambiante, en combinaison avec l'ester de Hantzsch [23] (figure 6). Cette étude, preuve de concept, ouvre de nouveaux horizons pour élargir la gamme d'applications des [2.2]paracyclophanes dans le domaine de la photocatalyse organique.

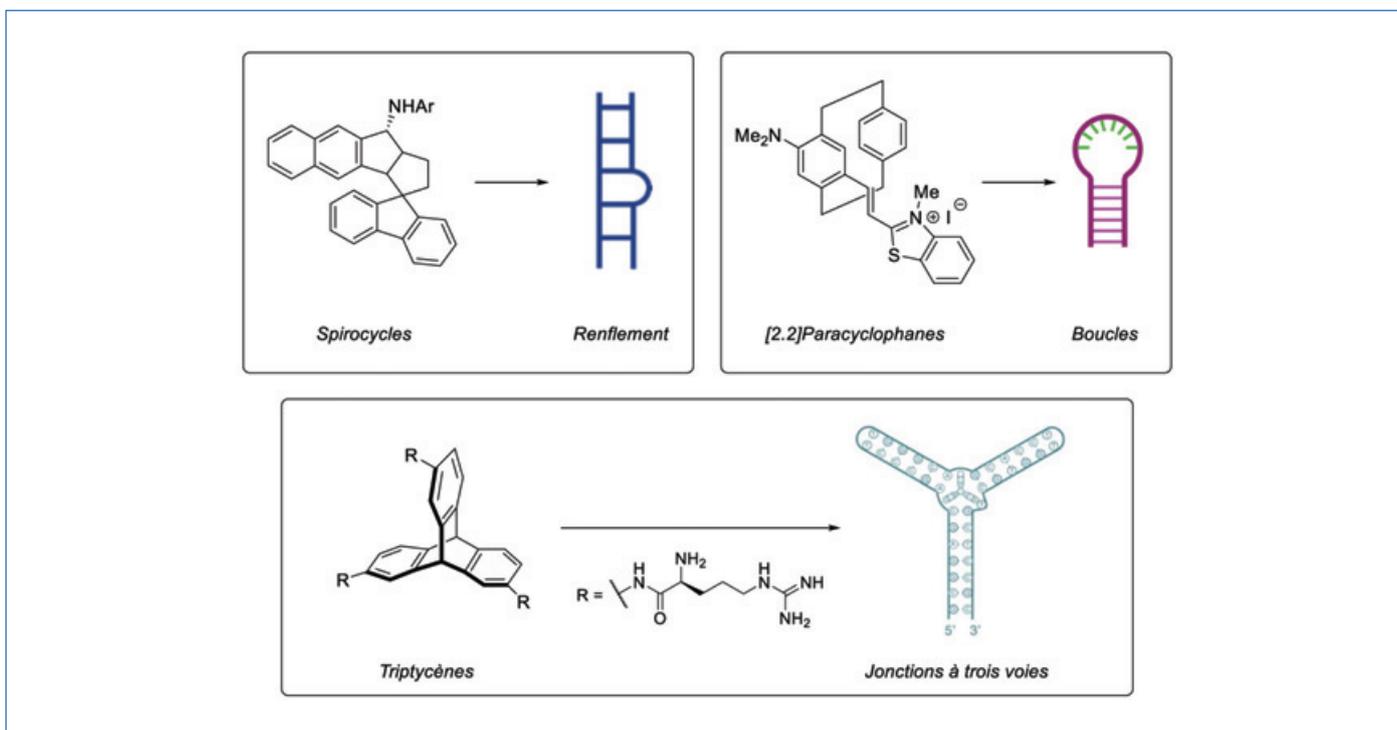


Figure 7 - Exemples de petites molécules ciblant des zones de l'ARN non appariées en double hélice (renflements, boucles ou jonctions à trois voies).

Des applications originales en biologie

En dépit de ses nombreuses applications dans différents domaines de recherche, le [2.2]paracyclophane a rarement été utilisé comme motif de base pour la conception de petites molécules pouvant posséder des propriétés biologiques. Les rares exemples décrits jusqu'à présent portent principalement sur des composés pouvant interagir avec les protéines [24].

Au laboratoire, nous avons envisagé la possibilité d'utiliser les pCp comme briques de base pour le développement de nouveaux ligands des acides ribonucléiques (ARN). Les ARN sont des biomolécules essentielles impliquées dans la régulation de nombreux processus cellulaires et sont de plus en plus associés au développement de diverses pathologies telles que certains cancers ou encore des maladies neurodégénératives [25]. À l'heure actuelle, très peu de composés se sont révélés capables de se lier à l'ARN avec de bonnes affinités et sélectivités. Il existe donc un réel besoin d'identifier de nouvelles architectures moléculaires capables de se fixer spécifiquement à l'ARN et ainsi espérer développer, dans le futur, de nouveaux principes actifs pouvant interférer avec l'activité biologique de ces biomolécules.

Les petites molécules peuvent se lier aux acides nucléiques de différentes manières. Par exemple, les composés chargés positivement peuvent interagir avec les ponts phosphodiester des acides nucléiques grâce à des interactions électrostatiques [26]. Les molécules aromatiques peuvent se lier aux bases hétéroaromatiques des nucléotides par des liaisons π via deux manières principales : en s'intercalant entre les bases d'une double hélice ou en épousant les sillons de la structure hélicoïdale caractéristique de doubles brins [27]. Cependant, ces modes d'interaction ne permettent généralement pas une forte sélectivité entre l'ARN et l'ADN (acide désoxyribonucléique). Pour remédier à ce manque de sélectivité, plusieurs équipes de recherche ont utilisé des motifs aromatiques non plans pour moduler les interactions entre petites molécules et ARN en ciblant des zones non appariées en double hélice.

Ainsi, des composés spirocycliques se sont avérés capables de se lier préférentiellement avec des séquences présentant des régions non appariées de types renflements [28], alors que des triptycènes interagissent exclusivement avec des ARN caractérisés par des jonctions à trois voies [29] (figure 7).

De façon analogue, le pCp peut former des interactions π avec les bases non appariées des acides nucléiques via ses cycles benzéniques, sans pour autant être en mesure de s'intercaler dans des motifs en double hélice pour des raisons stériques [2] (figure 7). De plus, les propriétés de fluorescence de cette molécule peuvent être exploitées afin de suivre ses interactions avec l'ARN. Par ailleurs, le nombre, la nature et les orientations possibles des sites de modifications du pCp en font une molécule de choix pour l'introduction de diversité à la fois chimique et spatiale.

Au laboratoire, nous avons validé cette approche par une étude de preuve de concept. Nous avons remplacé le cycle benzénique (en rouge, figure 8) d'une cyanine connue comme étant un bon ligand des acides nucléiques en général [30] par une unité pCp (en bleu, figure 8). Cette modification structurale a entraîné un changement de forme de la molécule (2D vs 3D) conduisant à une nouvelle sonde lumineuse capable de discriminer des acides nucléiques de nature différente (figure 8). En effet, contrairement à son homologue plan, la nouvelle molécule a montré une exaltation de fluorescence (I_{\max}/I_0 , figure 8) beaucoup plus importante en présence d'ARN présentant des motifs non appariés (ARNt, ARNr, ARN ss) par rapport aux acides nucléiques double brin (ADN ou ARN ds) (figure 8). La cyanine dérivée du pCp s'est notamment avérée sélective de séquences d'ARN monobrin possédant des structures de type tige-boucle [31] (figure 7).

Cette étude, très préliminaire, ouvre d'intéressantes perspectives avec l'exploration de nouveaux espaces chimiques pour la conception de ligands d'ARN. Sur le plus long terme, la recherche dans ce domaine pourrait mener à de nouvelles applications biomédicales et de nombreux traitements thérapeutiques potentiels.

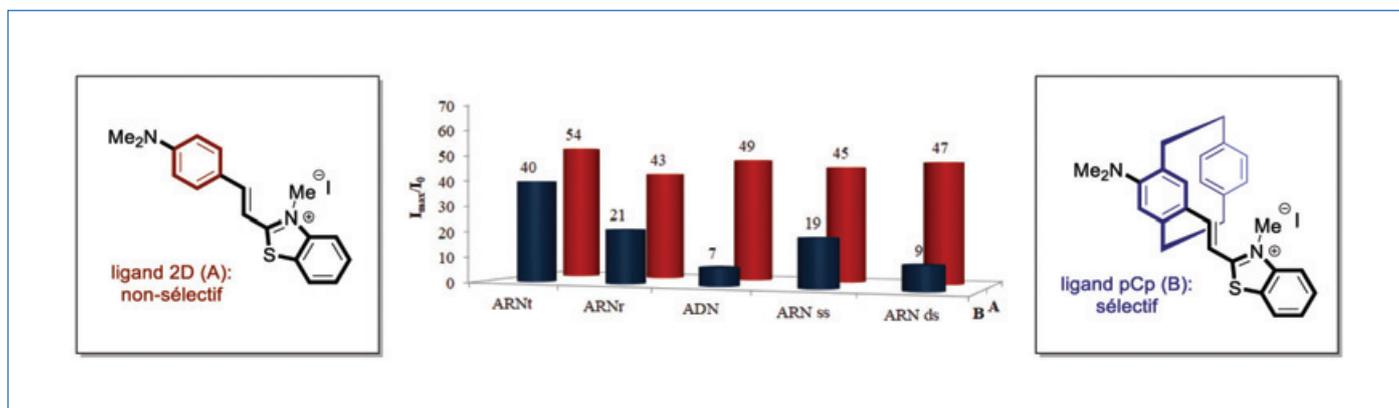


Figure 8 - Exaltation de fluorescence de la sonde « 2D » (A) et pCp (B) en présence d'acides nucléiques de nature différente.

À la poursuite de recherches inédites

De par leur géométrie originale, leurs propriétés électroniques et leur réactivité hors du commun, le [2.2]paracyclophane et ses dérivés ont attiré une attention croissante de la part de la communauté scientifique. Nous avons présenté ici différentes approches permettant aussi bien de fonctionnaliser sélectivement les cycles aromatiques de ces composés que de contrôler leur chiralité planaire et moduler leurs propriétés photophysiques. Les intermédiaires synthétiques clés obtenus en utilisant les méthodes développées au laboratoire ont permis d'accéder rapidement à des pCp de structures plus complexes. Ces molécules organiques tridimensionnelles originales peuvent trouver d'intéressantes applications dans différents domaines de recherche tels que la chimie des luminophores organiques et organométalliques, la photocatalyse ou la biochimie. Aujourd'hui, de nombreux défis synthétiques restent à relever pour parvenir à élargir davantage le champ d'application des pCp. Le développement de méthodes permettant la fonctionnalisation sélective des ponts éthylène ou des positions *mé*ta et *pseudo-mé*ta de ces composés peut être cité à titre d'exemple. La possibilité d'utiliser des pCp chiraux énantio-purs en catalyse photoredox mérite sans doute d'être explorée davantage dans le but d'accéder à des photocatalyseurs organiques originaux pouvant promouvoir des transformations asymétriques activées par la lumière. En chimie des lanthanides, le design de ligands luminescents à chiralité planaire pourrait permettre d'obtenir d'intéressants complexes métalliques multimodaux. Enfin, l'approche suivie au laboratoire conduisant à l'obtention des nouveaux ligands d'ARN incorporant le motif pCp mériterait d'être approfondie et généralisée, afin de pouvoir caractériser davantage les interactions entre ARN et petites molécules. De nombreuses possibilités s'ouvrent ainsi pour la poursuite de recherches inédites dans ce domaine fascinant de la chimie.

Erica Benedetti remercie le CNRS pour l'attribution de la Médaille de bronze en 2022, et tous les auteurs remercient les soutiens financiers sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour – le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le CNRS, l'Université Paris Cité (projet IdEx « dynamique recherche », ANR-18-IDEX-0001), l'Agence nationale de la recherche (projet JCJC PhotoChiraPhane, ANR-19-CE07-0001-01), le Chinese Scholarship Council (CSC) et le centre de calcul intensif GENCI (2022-AD010813916) – ainsi que toutes les personnes impliquées dans le travail présenté ici, en particulier Laura Abad Galan, Jeanne Crassous, Ludovic Favereau, Sonia Lajnef, Antoine Maruani, Olivier Maury, Fabienne Peyrot, Corinne Sagné et Serge Turcaud.

(1) Les facteurs de dissymétrie permettent de quantifier l'absorption et l'émission de lumière circulairement polarisée. Ils peuvent être obtenus en utilisant les équations suivantes : $g_{abs} = \Delta\epsilon/\epsilon$ ($\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$; $\epsilon = (\epsilon_L + \epsilon_R)/2$), ϵ étant le coefficient d'extinction molaire ; $g_{lum} = 2(IL - IR)/(IL + IR)$, IL et IR étant les intensités de l'émission de lumière circulairement polarisée vers la gauche et la droite respectivement.

[1] C.J. Brown, A.C. Farthing, Preparation and structure of di-p-xylylene, *Nature*, **1949**, *164*, p. 915-916.

[2] H. Hope, J. Bernstein, K.N. Trueblood, The crystal and molecular structure of 1,1,2,2,9,9,10,10-octafluoro[2.2]paracyclophane and a reinvestigation of the structure of [2.2]paracyclophane, *Acta Cryst.*, **1972**, *B28*, p. 1733-43.

[3] D. Henseler, G. Hohlneicher, Theoretical study on the molecular distortions in [2.2]paracyclophane and cyclobutene, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, p. 10828-833 ; S.E. Walden, D.T. Glatzhofer, Distinctive normal harmonic vibrations of [2.2]paracyclophane, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, p. 8233-41 ; T. Mori, Y. Inoue, Recent theoretical and experimental advances in the electronic circular dichroisms of planar chiral cyclophanes, *Top. Curr. Chem.*, **2011**, *298*, p. 99-128.

[4] W. Sander, Reactive intermediates from cyclophanes, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds.), Wiley-VCH, **2004**, p. 211-228 ; G.J. Rowlands, Planar chiral phosphines derived from [2.2]paracyclophane, *Isr. J. Chem.*, **2012**, *52*, p. 60-75.

[5] Z. Hassan, D. Varadharajan, C. Zippel, S. Begum, J. Lahann, S. Bräse, Design strategies for structurally controlled polymer surfaces via cyclophane-based CVD polymerization and post-CVD fabrication, *Adv. Mater.*, **2022**, *34*, art. 2201761.

[6] D. Klee, N. Weiss, J. Lahann, Vapor-based polymerization of functionalized [2.2]paracyclophanes: a unique approach towards surface-engineered microenvironments, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds.), Wiley-VCH, **2004**, p. 463-484 ; <https://vsiparylene.com/parylene-advantages/process/> (consulté le 29/10/23).

[7] J.L. Zafra *et al.*, Fingerprints of through-bond and through-space exciton and charge π -electron delocalization in linearly extended [2.2]paracyclophanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 3095-3105.

[8] V.I. Rozenberg *et al.*, Enantiomerically pure (R)- and (S)-15-hydroxy[2.2]paracyclophane-4-carbaldehyde (iso-FHPC): a novel parent compound for planar chiral ligands, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *2003*, p. 2056-61.

[9] S. Felder, L. Micouin, E. Benedetti, Para-functionalization of N-substituted 4-amino[2.2]paracyclophanes by regioselective formylation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, *2021*, p. 4015-18.

[10] D.J. Cram, N.L. Allinger, Macro rings. XII. Stereochemical consequences of steric compression in the smallest paracyclophane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, p. 6289-94.

[11] R.S. Cahn, C.K. Ingold, V. Prelog, Specification of molecular chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, *5*, p. 385-415.

[12] S.E. Gibson, J.D. Knight, [2.2]paracyclophane derivatives in asymmetric catalysis, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, p. 1256-69.

[13] Y. Morisaki, M. Gon Y. Chujo, Conjugated microporous polymers consisting of tetrasubstituted [2.2]paracyclophane junctions, *Polym. Chem.*, **2013**, *51*, p. 2311-16 ; M. Cakici *et al.*, Planar-chiral building blocks for metal-organic frameworks, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 4796-98 ; Y. Morisaki, Y. Chujo, Planar chiral [2.2]paracyclophanes: optical resolution and transformation to optically active π -stacked molecules, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2019**, *92*, p. 265-274.

[14] S. Felder, S. Wu, J. Brom, L. Micouin, E. Benedetti, Enantiopure planar chiral [2.2]paracyclophanes: synthesis and applications in asymmetric organocatalysis, *Chirality*, **2021**, *33*, p. 506-527.

[15] M.-L. Delcourt, S. Turcaud, E. Benedetti, L. Micouin, Efficient and scalable kinetic resolution of racemic 4-formyl[2.2]paracyclophane via asymmetric transfer hydrogenation,

Adv. Synth. Catal., **2016**, *358*, p. 1213-18; M.-L. Delcourt, S. Felder, E. Benedetti, L. Micouin, Highly enantioselective desymmetrization of centrosymmetric pseudo-para-diformyl[2.2]paracyclophane via asymmetric transfer hydrogenation, *ACS Catal.*, **2018**, *8*, p. 6612-16; M.-L. Delcourt *et al.*, Highly enantioselective asymmetric transfer hydrogenation: a practical and scalable method to efficiently access planar chiral [2.2]paracyclophanes, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, p. 5369-82.

[16] P. Rademacher, UV/Vis spectra of cyclophanes, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds), Wiley-VCH, **2004**, p. 275-310.

[17] G.P. Bartholomew, G.C. Bazan, Bichromophoric paracyclophanes: models for interchromophore delocalization, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, p. 30-39.

[18] E. Benedetti, M.-L. Delcourt, B. Gatin-Fraudet, S. Turcaud, L. Micouin, Synthesis and photophysical studies of through-space conjugated [2.2]paracyclophane-based naphthalene fluorophores, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, p. 50472-476; M.-L. Delcourt *et al.*, 3D coumarin systems based on [2.2]paracyclophane: synthesis, spectroscopic characterization, and chiroptical properties, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, p. 888-899; S. Felder *et al.*, Planar chiral analogues of PRODAN based on a [2.2]paracyclophane scaffold: synthesis and photophysical studies, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, p. 147-158; S. Felder *et al.*, Compact CPL emitters based on a [2.2]paracyclophane scaffold: recent developments and future perspectives, *J. Mater. Chem. C*, **2023**, *11*, p. 2053-62.

[19] Y. Deng *et al.*, Circularly polarized luminescence from organic micro-/nano-structures, *Light Sci. Appl.*, **2021**, *10*, art. 76; S.C.J. Meskers, Circular polarization of luminescence as a tool to study molecular dynamical processes, *ChemPhotoChem*, **2022**, *6*, art. e20210015.

[20] J.-C.G. Bünzli, C. Piguet, Taking advantage of luminescent lanthanide ions, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, p. 1048-77.

[21] S. Wu *et al.*, Tuning the excited state properties of [2.2]paracyclophane-based antennas to ensure efficient sensitization of lanthanide ions or singlet oxygen generation, *Inorg. Chem.*, **2021**, *60*, p. 16194-203.

[22] M.H. Shaw, J. Twilton, D.W.C. MacMillan, Photoredox catalysis in organic chemistry, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, p. 6898-926.

[23] J. Brom *et al.*, [2.2]paracyclophane-based coumarins: effective organo-photocatalysts for light-induced desulfonation processes, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, <https://doi.org/10.1039/D3OB01711G> (preprint : *ChemRxiv* <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-n4ds3>).

[24] M. Skultety, H. Hübner, S. Löber, P. Gmeiner, Bioisosteric replacement leading to biologically active [2.2]paracyclophanes with altered binding profiles for aminergic G-protein-coupled receptors, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, p. 7219-28.

[25] R. Roshan, T. Ghosh, V. Scaria, B. Pillai, MicroRNAs: novel therapeutic targets in neurodegenerative diseases, *Drug Discov. Today*, **2009**, *14*, p. 1123-29.

[26] A. Paul, S. Bhattacharya, Chemistry and biology of DNA-binding small molecules, *Current Sci.*, **2012**, *102*, p. 212-231.

[27] G. Padroni, N.N. Patwardhan, M. Schapira, A.E. Hargrove, Systematic analysis of the interactions driving small molecule-RNA recognition, *RSC Med. Chem.*, **2020**, *11*, p. 802-813.

[28] S.T. Meyer, P.J. Hergenrother, Small molecule ligands for bulged RNA secondary structures, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 4052-55.

[29] S.A. Barros, D.M. Chenoweth, Recognition of nucleic acid junctions using triptycene-based molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 13746-750.

[30] I. Sigmundová, P. Zahradník, D. Loos, Synthesis and study of novel benzothiazole derivatives with potential nonlinear optical properties, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2007**, *72*, p. 1069-93.

[31] S. Felder, C. Sagné, E. Benedetti, L. Micouin, Small molecule 3D ligand for RNA recognition: tuning selectivity through scaffold hopping, *ACS Chem. Biol.*, **2022**, *17*, p. 3069-76.

Erica BENEDETTI*, chargée de recherche au CNRS, **Marie-Léonie DELCOURT**, doctorante, **Simon FELDER**, doctorant, **Shiqi WU**, doctorant, **Jules BROM**, doctorant, et **Laurent MICOUIN**, directeur de recherche au CNRS, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (UMR 8601 CNRS), Université Paris Cité.



E. Benedetti

Erica BENEDETTI a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2022.

* erica.benedetti@u-paris.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

Réduction de liaisons C-C multiples par électrocatalyse moléculaire

Des hydrogénations sans hydrogène, voire sans hydrures

Résumé L'électrification des procédés de synthèse chimique est une étape clé pour la transition vers l'utilisation des ressources renouvelables. Les réactions d'oxydoréduction, et en particulier celles d'hydrogénation de composés organiques insaturés, essentielles en chimie fine et de commodités, se prêtent particulièrement bien à cette approche. L'électrocatalyse moléculaire est à ce jour encore peu explorée pour les substrats organiques, bien que fortement documentée pour les petites molécules à liaisons multiples (CO_2 , O_2). Ces hydrogénations électrocatalytiques se passent de dihydrogène, mais reposent sur des transferts d'électrons et protons vers les substrats d'intérêt. Récemment, des complexes de nickel ont été mis en évidence comme électrocatalyseurs pour l'hydrogénation des alcynes vers les alcènes *cis*. Ces systèmes électrocatalytiques se distinguent par leur sélectivité élevée pour la semi-hydrogénation et excluent la surhydrogénation vers les alcanes. Il a aussi été montré que le mécanisme le plus favorable alterne transfert d'électrons et de protons via un intermédiaire métallacyclique sans pour autant faire apparaître d'espèces métal-hydrure, pourtant communes en catalyse d'hydrogénation. Ce schéma peut élargir le spectre d'application des hydrogénations aux molécules portant des groupes sensibles aux intermédiaires hydrure, et ouvre également des perspectives électrochimiques innovantes pour la fonctionnalisation de liaisons multiples.

Mots-clés **Électrocatalyse, hydrogénation, électrosynthèse, liaisons multiples, complexes moléculaires.**

Abstract **Reduction of multiple C-C bonds by molecular electrocatalysis: hydrogenations without hydrogen, or even without hydrides**

Electrifying chemical synthetic processes is a key step in transitioning to renewable resources. Redox reactions, and in particular the hydrogenations of unsaturated organic compounds widely used in fine and commodity chemicals, are ideally suited to this approach. To date, the molecular electrocatalysis of these reactions has been little explored for organic substrates, although the approach is well documented for small molecules with multiple bonds (CO_2 , O_2). Such electrocatalytic hydrogenations do not require molecular hydrogen, but involve the transfer of electrons and protons to the substrates of interest. Recently, nickel complexes have been disclosed as electrocatalysts for the hydrogenation of alkynes to *cis*-alkenes. These electrocatalytic systems are characterized by a high selectivity for semihydrogenation and do not give rise to overhydrogenation to alkanes. It has also been established that the most favourable mechanism alternates electron and proton transfers via a metallacyclic intermediate but does not involve metal-hydride species, which are though ubiquitous in hydrogenation catalysis. This scheme may broaden the spectrum of hydrogenation applications to molecules carrying groups sensitive to hydride intermediates, but also opens up innovative electrochemical prospects for the functionalisation of multiple bonds.

Keywords **Electrocatalysis, hydrogenation, electrosynthesis, multiple bonds, molecular complexes.**

Vers une électrification des procédés

Une transition énergétique est cruciale pour préserver des conditions acceptables de vie humaine sur Terre. Une telle transformation nécessite que nos sociétés restreignent, voire *in fine* se passent de l'exploitation de ressources fossiles, en particulier des carburants fossiles tels les hydrocarbures et les remplacent par des ressources énergétiques ne contribuant pas au dérèglement climatique. Les technologies de capture et transformation des énergies renouvelables génèrent en premier lieu de l'électricité, qui devrait être amenée à prendre une importance majeure comme vecteur énergétique.

Dans ce contexte, il peut être intéressant d'utiliser autant que possible l'électricité comme vecteur énergétique pour l'application finale. Cela se conçoit pour le particulier mais, à plus forte tendance, pour le secteur industriel. L'industrie représente en effet 37 % de la consommation énergétique globale, dont 66 % d'origine fossile, et devra voir la part d'électricité au sein du mix énergétique augmenter de 23 à 30 % en 2030 dans le cadre de l'objectif zéro émission nette à horizon 2050 [1].

Dans ce scénario, l'industrie chimique est amenée à accroître sa consommation électrique de 8 % jusqu'à environ 18 % d'ici 2030 [2]. Cette augmentation requiert la mise en œuvre de solutions de chauffage plus efficaces (pompes à chaleur, fours électriques ou à arc plasma), mais s'opérera aussi grâce à une électrification directe des procédés de synthèse, passant d'une approche thermique à une approche électrochimique, dite d'électrosynthèse (*figure 1*). Cette approche est d'ailleurs largement explorée dans le cadre du stockage de l'énergie solaire, notamment par des méthodes (photo)électrocatalytiques [3].

L'hydrogénation de liaisons multiples par voies thermique et électrochimique

Les réactions d'oxydoréduction sont particulièrement adaptées à une électrification, puisqu'elles mettent en jeu un échange de charges électroniques idéalement réalisé grâce à un courant électrique. Un exemple prototype et conceptuellement simple est celui des réactions d'hydrogénation,

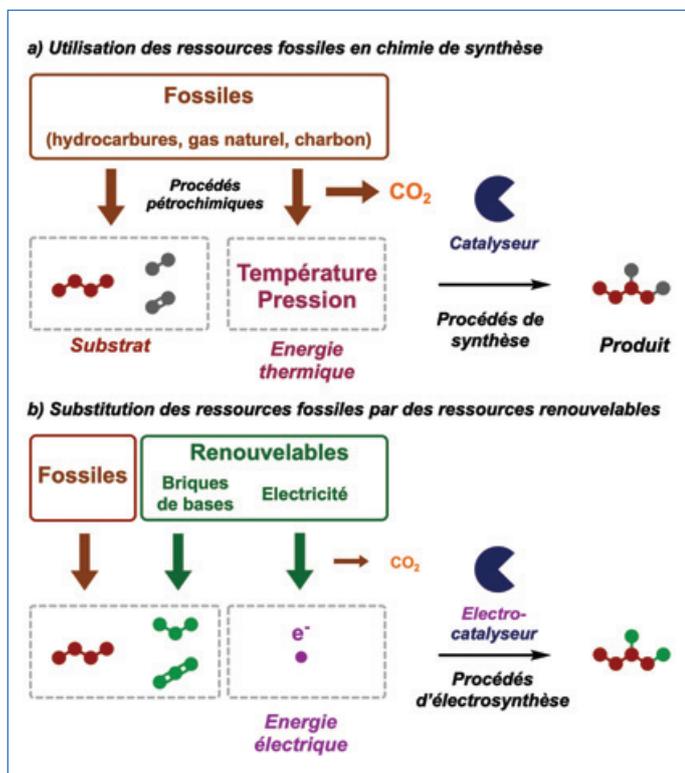


Figure 1 - Vers une transition des ressources fossiles a) vers les ressources renouvelables, b) en chimie de synthèse.

et notamment celles des squelettes organiques insaturés. Il s'agit de réactions de réduction qui impliquent un transfert de dihydrogène sur la molécule d'intérêt. Il est estimé qu'environ un quart des procédés chimiques passe par une étape d'hydrogénation catalytique. Parmi les hydrogénations (au sens strict du terme) les plus courantes se trouvent les conversions de liaisons multiples CC ou CO, rencontrées par exemple dans l'élimination d'impuretés à haut degré d'insaturation des flux d'oléfines ou dans la conversion de monoxyde (voire dioxyde) de carbone en méthanol. Un autre exemple notable est l'hydrogénation partielle des cycles aromatiques par réduction de Birch. Relevons ici que le problème inverse de déshydrogénation est également d'intérêt, comme dans le cadre de la conversion de biomasse.

Un exemple typique est l'hydrogénation sélective des alcynes en alcènes (figure 2) qui intervient notamment en chimie de commodités pour purifier les flux d'éthylène de traces d'acétylène résiduel, mais aussi en chimie fine, entre autres, dans la synthèse de la vitamine A. L'approche traditionnellement employée se fait par addition de dihydrogène moléculaire (H_2) en conditions thermiques à pression et température modérées à élevées (20-35 bar, 25-100 °C) et permise par des catalyseurs à base de palladium supporté, tel le palladium de Lindlar. Un défi important dans cette transformation est la sélectivité à haute conversion vers les produits de semi-hydrogénation, les alcènes, en limitant la surhydrogénation vers les alcanes à faible valeur ajoutée. Les catalyseurs hétérogènes de Pd supporté offrent une sélectivité intrinsèque importante. Lorsqu'une bonne tolérance à d'autres groupes fonctionnels est nécessaire en chimie fine, des catalyseurs moléculaires, souvent à base de métaux nobles tels que le rhodium, se révèlent très sélectifs en opérant en conditions particulièrement douces. Cependant, les efforts de recherche visent à substituer les métaux nobles par des métaux de transition de première ligne (cobalt, nickel, cuivre), plus abondants.

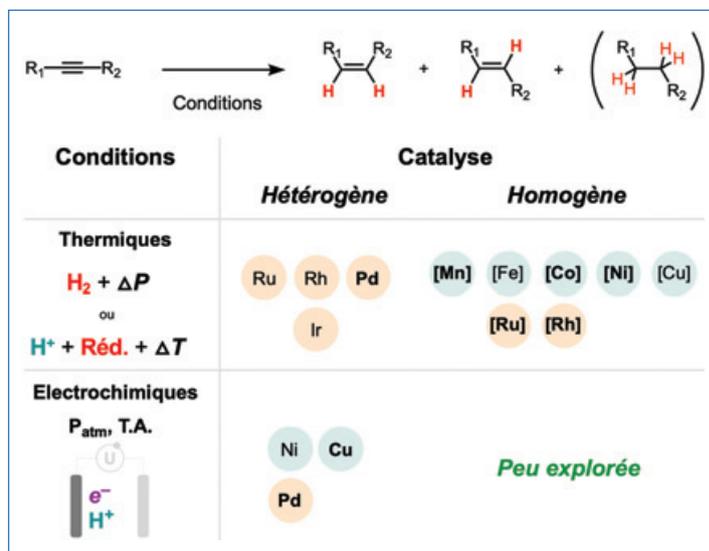


Figure 2 - Semi-hydrogénation des alcynes : principaux catalyseurs métalliques en conditions thermiques et électrochimiques. Réd : réducteur chimique.

Diverses stratégies sont alors explorées pour garantir une sélectivité élevée de semi-hydrogénation, comme par exemple l'ajout de compétiteurs de surface pour limiter l'adsorption de l'oléfine produite au catalyseur et ainsi sa surhydrogénation [4].

L'approche alternative électrosynthétique de cette réaction gagne en importance dans la perspective décrite plus haut d'électrification des procédés chimiques. Cette approche substitue au dihydrogène des électrons et des protons. La méthode n'est pas nouvelle, puisque la possibilité d'hydrogéner des alcynes par voie électrochimique a été notée dès le début du XX^e siècle, mais elle peut aujourd'hui s'appuyer sur une performance accrue des matériaux d'électrodes et des assemblages de cellule, s'inspirant notamment des technologies de pile à combustible. L'utilisation possible de l'eau comme donneur de proton, voire solvant d'électrolyte, représente un des points vertueux de cette approche. On notera que des méthodes photocatalytiques sont également explorées à l'heure actuelle pour ces transformations.

Basées initialement sur le palladium, émergent désormais des cathodes de travail efficaces construites sur des métaux de transition de première ligne (nickel, cuivre), souvent en alliage métallique ou avec des hétéroéléments (soufre, sélénium). Certains de ces systèmes parviennent à combiner des sélectivités de semi-hydrogénation élevées à conversion quasi quantitative, avec des rendements faradiques élevés et une bonne stabilité. Au vu des sélectivités particulièrement importantes obtenues en conditions homogènes douces et des modifications de structure plus aisées à mettre en œuvre pour les catalyseurs moléculaires, l'exploration de leurs pendants électrocatalytiques prend tout son intérêt.

Un électrocatalyseur moléculaire pour l'hydrogénation d'alcynes

Ce domaine d'étude restait largement inexploré lorsque nous avons débuté nos travaux, à l'exception de quelques systèmes non sélectifs ou pour lesquels la nature du catalyseur n'était pas bien définie. Ce fait est d'autant plus étonnant qu'une approche par électrocatalyse moléculaire de ce problème, en essence la réduction biélectronique d'une liaison π , est déjà bien établie dans le cadre de l'hydrogénation d'autres

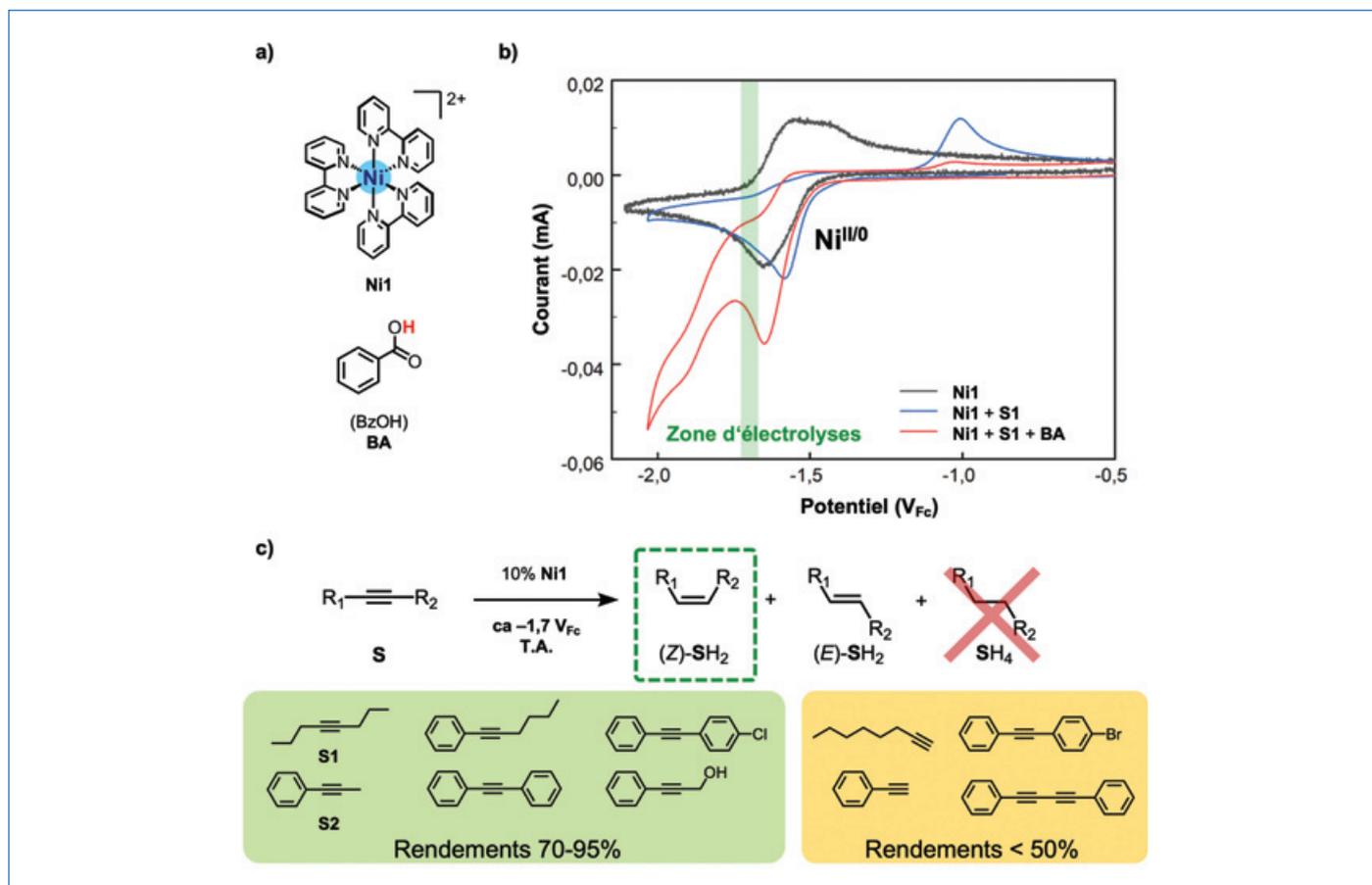


Figure 3 - Électrocatalyse moléculaire de réduction des alcynes : a) système catalytique, b) voltampérométrie cyclique (100 mV.s^{-1} ; électrode de travail : carbone vitreux) de **NiI** (1 mM) seul, en présence de **S1** (100 mM) et en présence de **S1** et **BA** (50 mM). c) Résultats d'électrolyse à potentiel contrôlé pour divers alcynes ([**NiI**] = 1 mM; [**S**] = 10 mM; [**BA**] = 100 mM; $E_{\text{app}} \approx -1,7 \text{ V}_{\text{Fc}}$; 2,5 h; électrode de travail : mousse de carbone). Électrolyte : DMF 0,1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$.

insaturations organiques, l'électroréduction du CO_2 vers CO ou HCOO^- en étant un exemple des plus marquants.

La première piste nous a mené à réexplorer des complexes de nickel, et plus précisément le complexe tris(2,2'-bipyridine)nickel(II) [$\text{Ni}(\text{bpy})_3$] $^{2+}$ (**NiI**, figure 3a, bpy = 2,2'-bipyridine). Cette inspiration prenait naissance dans l'activité électrocatalytique de ce complexe en carboxylation des alcynes, rapportée déjà dans les années 1990. En substituant le CO_2 par les protons, nous espérons pouvoir ainsi accéder à une réaction d'hydrogénation en lieu d'une carboxylation. Tout d'abord, l'étude par voltampérométrie cyclique (figure 3b) a montré que le complexe subissait une réduction biélectronique d'un état Ni(II) vers un état formel Ni(0) avec un potentiel de pic de vague cathodique de -1,64 V par rapport au couple ferrocénium/ferrocène (noté V_{Fc}). De manière plus intéressante, cette vague voit son potentiel de pic déplacé positivement et perd sa réversibilité après ajout d'un alcyne type (l'oct-4-yne = **S1**) et développe des courants plus intenses, signe d'électrocatalyse, lorsqu'une source de protons (l'acide benzoïque = BzOH = **BA**) est ensuite introduite.

Des électrolyses à potentiel constant centré sur la vague électrochimique d'intérêt ont démontré la conversion totale de l'alcyne de départ en alcène (oct-4-ène = **S1H₂**) avec un rendement chimique d'environ 68 % et faradique (R.F.) d'environ 54 % (l'écart aux stœchiométries provenant vraisemblablement de réactions parasites d'oligomérisation de l'alcyne/alcène ou de production de dihydrogène). Plusieurs expériences de contrôle ont permis d'établir qu'il s'agissait bien d'une électrocatalyse moléculaire, la structure du catalyseur étant primordiale pour l'activité. Une exploration de

substrats (figure 3c) révèle que le système produit de bons rendements pour la conversion d'alcynes internes, et peut notamment tolérer des groupes chloro ou propargyle. Les alcynes terminaux mènent à des rendements plus modestes, du fait de réactions parasites de dimérisation/oligomérisation, alors que la présence dans la molécule d'un atome de brome limite fortement l'activité, sans doute par addition oxydante de la liaison C-Br sur un intermédiaire de nickel réduit, générant des espèces catalytiquement inactives. De manière générale, une sélectivité pour les oléfines *cis* a été observée. Cependant, la signature de cette électrocatalyse moléculaire est la très haute sélectivité en semi-hydrogénation, puisque les produits de surhydrogénation restent à l'état de traces, tout au plus, même à conversion totale [5].

Une hydrogénation exempte d'intermédiaires hydure

Ces résultats nous ont alors amené à examiner le type de mécanismes moléculaires mis en jeu au cours de la réaction électrocatalytique [6]. Tout d'abord, la modification du comportement électrochimique du complexe en présence d'alcyne substrat suggère une coordination de ce dernier à un état réduit Ni(0). L'état Ni(0) initial est en fait un complexe [$\text{Ni}(\text{bpy})_2$] ayant éliminé un ligand bipyridine suite à la réduction à deux électrons du complexe [$\text{Ni}(\text{bpy})_3$] $^{2+}$ (figure 4a) comme rapporté dans la littérature et confirmé par nos soins via voltampérométrie et électrolyse à potentiel constant couplée à une analyse par RMN. Des expériences de synthèse organométallique ont ensuite montré qu'en contact avec

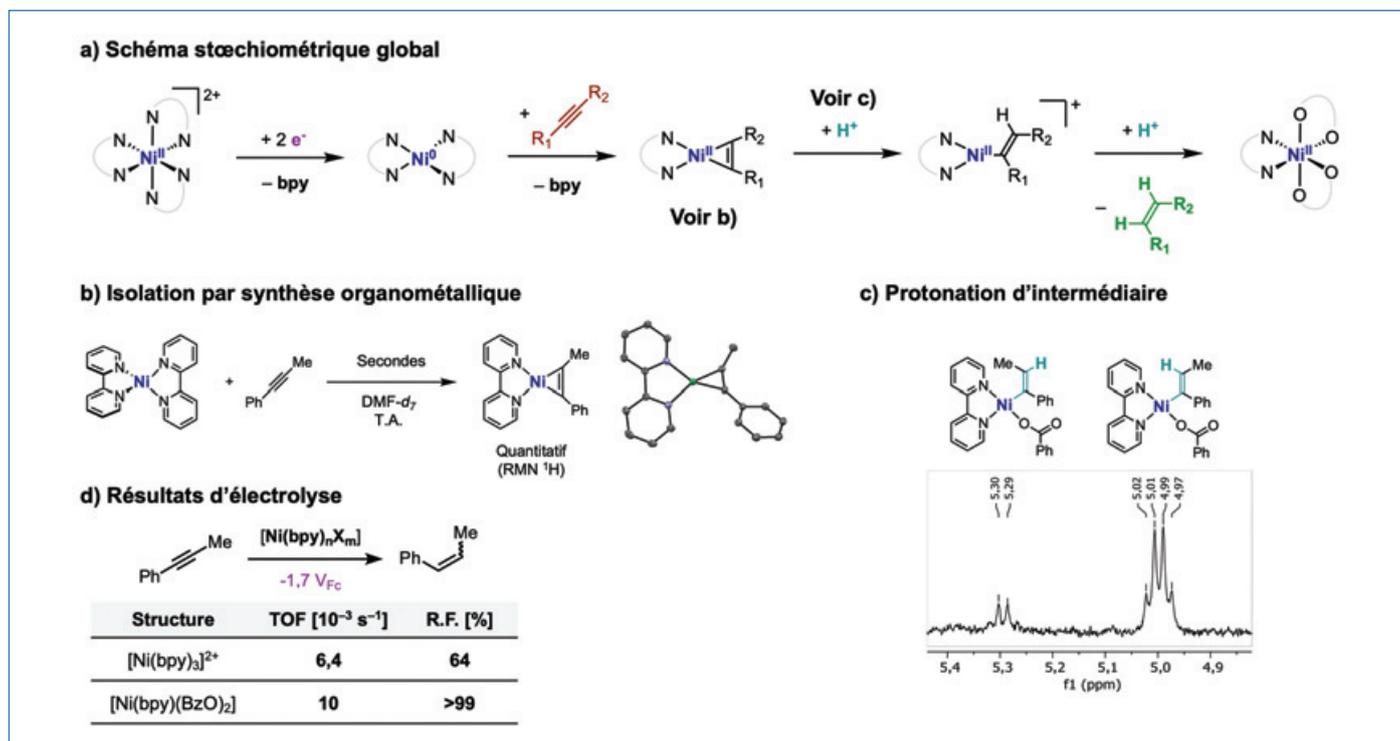


Figure 4 - a) Schéma global du mécanisme en conditions stœchiométriques. b) Isolation de l'intermédiaire nickelacyclopropène par synthèse organométallique et structure moléculaire associée obtenue par diffraction des rayons X. c) Protonation de cet intermédiaire par un équivalent d'acide benzoïque (RMN ^1H ; DMF- d_7 , 0,1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$). d) Résultats comparatifs d'électrolyse pour $[\text{Ni}(\text{bpy})_3]^{2+}$ et $[\text{Ni}(\text{bpy})(\text{BzO})_2]$ (conditions identiques à la figure 3). N \wedge N = bpy; O \wedge O = BzO $^-$; TOF (« turnover frequency ») : fréquence de cycle catalytique.

un alcyne type (le 1-phénylprop-1-yne = **S2**, figure 3c) le complexe $[\text{Ni}(\text{bpy})_2]$ génère de manière rapide et quantitative un complexe nickel-alcyne $[\text{Ni}(\text{bpy})(\text{S2})]$, par déplacement d'une seconde bipyridine. Ce complexe a été isolé et sa structure moléculaire élucidée, notamment par diffraction des rayons X sur monocristaux (figure 4b). Il s'agit d'un complexe plan carré au sein duquel la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ est étirée par rapport à l'alcyne libre et montre une forte déviation de la linéarité autour des atomes de carbone. Ces éléments suggèrent une addition oxydante de l'alcyne sur le centre $\text{Ni}(0)$ et le complexe obtenu est donc mieux caractérisé par un formalisme de type $\text{Ni}(\text{II})$ nickelacyclopropène.

Par introduction d'un équivalent d'acide benzoïque à basse température (-30°C), une solution de ce complexe dans le diméthylformamide perdeutééré en présence d'électrolyte support ($n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$) donne naissance à des signaux vinyliques (quadruplets) en RMN du proton, démontrant une protonation du nickelacyclopropène (figure 4c). Lorsque deux équivalents d'acide sont ajoutés à température ambiante à une solution contenant l'intermédiaire nickelacyclopropène, un équivalent d'oléfine est généré, avec un rapport diastéréoisomérique (*Z/E*) proche de celui observé dans le produit d'électrocatalyse. Précipite également un complexe de nickel que nous avons identifié comme étant $[\text{Ni}(\text{bpy})(\text{BzO})_2]$ (= **Ni2**) issu d'une réaction de complexation entre le centre métallique réoxydé et la base conjuguée de l'acide utilisé. Ainsi était démontrée la possibilité d'effectuer un cycle stœchiométrique de production d'alcène depuis l'alcyne par réduction biélectronique du $[\text{Ni}(\text{bpy})_3]^{2+}$ puis double protonation.

Nous nous sommes ensuite attachés à élucider le mécanisme opérant en conditions électrocatalytiques. Le complexe $[\text{Ni}(\text{bpy})(\text{BzO})_2]$ est également un électrocatalyseur pour la réaction d'intérêt, surpassant même les performances du complexe $[\text{Ni}(\text{bpy})_3]^{2+}$ parent (figure 4d) et le premier a donc été mis en jeu dans ces expériences. L'analyse du pied de

vague voltampérométrique en conditions électrocatalytiques variées a mis en évidence une loi cinétique de la forme $k_{\text{app}}[\text{Ni}]^1[\text{alcyne}]^0[\text{BzOH}]^1$, ainsi qu'un effet cinétique isotopique ^2H (ECI) important d'une valeur de 6,8 (figure 5a). Ces éléments laissent envisager une étape de protonation comme étant cinétiquement limitante. Les mécanismes réactionnels les plus plausibles ont ensuite été explorés par une approche de chimie théorique (DFT, « density-functional theory » : théorie de la fonctionnelle de la densité) afin d'estimer l'énergie des intermédiaires et états de transition mis en jeu. L'analyse de ces données a démontré que le chemin réactionnel le plus favorable alterne réductions (étapes électrochimiques, notées E) et protonations (étapes chimiques, notées C) des intermédiaires réactionnels (figure 5b) et le cycle ainsi abrégé en ECEC. Pour ce mécanisme a en outre été observé un très bon accord des paramètres expérimentaux avec ceux calculés, notamment concernant les ordres partiels, la valeur de l'effet isotopique et l'écart énergétique global. D'autre part, les calculs indiquent dans ce cas que l'étape cinétiquement déterminante est une protonation, ainsi qu'attendu des résultats expérimentaux. En l'occurrence, il s'agit de la protonation de l'intermédiaire nickelacyclopropène, identifié comme état dormant (ED), en un complexe cationique de vinylnickel(I).

La possibilité de la formation de métal-hydrure au sein du système électrocatalytique a enfin été évaluée, au vu de l'ubiquité de tels intermédiaires dans les réactions d'hydrogénation. Le criblage par DFT a indiqué un hydrure de $\text{Ni}(\text{II})$ comme étant le plus accessible d'un point de vue énergétique. La génération de cette espèce est possible et mène, vraisemblablement par protonation, à la production de dihydrogène, ainsi qu'observé de manière sous-stœchiométrique lorsque l'alcyne est exempt du milieu électrocatalytique, tout autre paramètre étant identique. Cependant, en présence d'alcyne, le flux électronique est totalement dirigé vers la réaction de semi-hydrogénation d'alcyne (rendement faradique proche

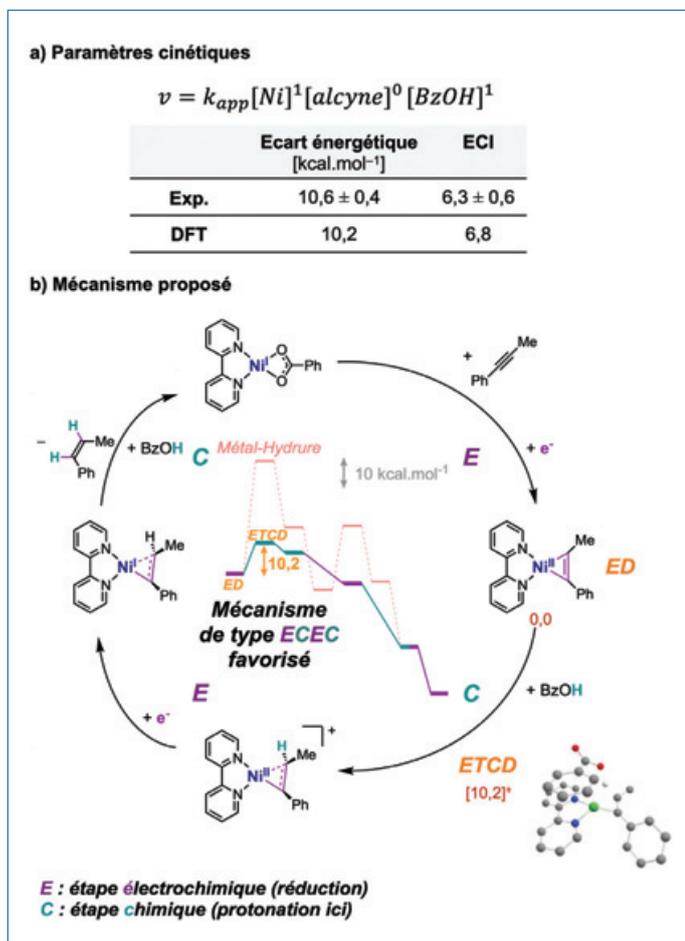


Figure 5 - a) Paramètres cinétiques expérimentaux et calculés ; b) cycle électrocatalytique calculé de type ECEC et diagramme énergétique correspondant simplifié. Énergie ΔG en kcal.mol⁻¹ ; niveau de théorie PBE-D3/6-311+G(d,p) avec modèle de solvatation implicite CPCM (DMF) et potentiel appliqué $E_{app} = -1,7 V_{Fc}$. Écart énergétique global : écart entre l'intermédiaire cinétiquement déterminant (ici : ED) et l'état de transition cinétiquement déterminant (ETCD) correspondant ici à l'étape cinétiquement déterminante.

de l'unité avec **Ni2**) et la quantité de dihydrogène produite devient inférieure aux limites de détection. Ces résultats concordent là aussi avec les énergies calculées, prédisant que la génération d'un métal-hydrure est peu compétitive (figure 5b) en comparaison du mécanisme de type ECEC décrit plus haut.

Mise en perspective

Ces résultats ont ainsi pu mettre en évidence un mécanisme de semi-hydrogénation par électrocatalyse moléculaire n'impliquant pas d'espèce métal-hydrure comme intermédiaires réactionnels. Il est intéressant de noter que, à une exception près, l'ensemble des études contemporaines rapportant l'utilisation d'électrocatalyseurs moléculaires pour l'hydrogénation de liaisons CC multiples proposent le passage par des intermédiaires métal-hydrure (de cobalt ou nickel) comme espèce clé [7] (figure 6a). Un seul système opère via un mécanisme qui ne fait pas intervenir d'hydrure, en employant pour cela un médiateur de transfert d'électron concerté avec le transfert de proton (CPET, « concerted proton-electron transfer »), construit sur un dérivé du cobaltocène décoré par un site de protonation (figure 6b). Cependant, cette approche exclut aussi la coordination du substrat au centre métallique. L'originalité du système $[Ni(bpy)_{3-n}(BzO)_n]^{q+}$ ($n = 0, 2$) que nous avons mis en évidence est que le cycle court-circuite les intermédiaires hydrure tout en permettant la formation d'un adduit métal-substrat, ce qui est l'apanage de la catalyse organométallique (figure 6c). Cet aspect est d'intérêt car la coordination du substrat est un facteur primordial dans l'activation des liaisons à former/casser, mais aussi pour passer d'une sélectivité (régio- ou stéréo-) dictée par le substrat à une sélectivité orientée par le catalyseur.

Nous espérons désormais poursuivre l'exploration d'une telle électrocatalyse moléculaire sous divers angles. D'une part, l'amélioration des performances d'hydrogénation en termes

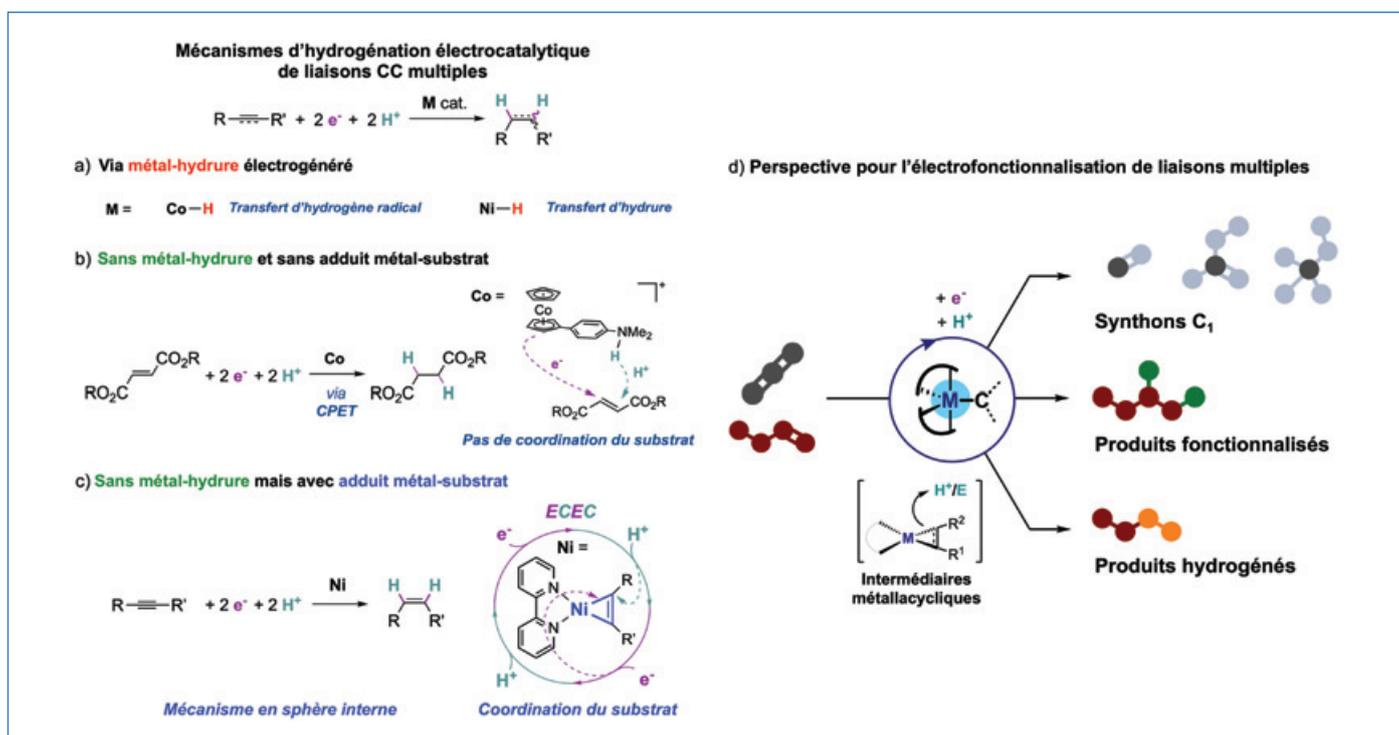


Figure 6 - Électrocatalyse moléculaire d'hydrogénation de liaisons CC multiples : a) par des intermédiaires métal-hydrure, b) via un médiateur CPET. c) Mécanisme sans hydrure mais avec rétention de coordination du substrat présenté ici. d) Perspective pour l'électrofonctionnalisation de molécules organiques insaturées, notamment avec le CO₂ comme brique de base.

de vitesse catalytique et de rendements pourra être envisagée par modification moléculaire dirigée de la structure du catalyseur, en s'appuyant notamment sur un pré-cribleage en chimie théorique. Une application bénéfique de cette approche pourra aussi s'envisager sur des substrats portant des groupes sensibles à la présence d'hydrures. En outre, l'immobilisation sur surface d'électrode devrait permettre un emploi du catalyseur en procédé d'électrosynthèse en flux.

D'autre part, il sera intéressant d'étudier si le mécanisme d'hydrogénation sans hydrure révélé dans le cas des alcynes opère également pour d'autres insaturations organiques. Enfin, un aspect important à considérer dans des visées applicatives est l'utilisation pour cette chimie électrohydrogénante d'une source de protons elle aussi abondante et bon marché. Idéalement, cette source de protons pourrait être l'eau, qui présenterait également l'avantage de pouvoir coupler ces réactions de réduction à l'oxydation de l'eau comme contre-réaction, générant comme sous-produit le dioxygène, inoffensif. Pour répondre au défi présenté par la faible solubilité des substrats organiques peu hydrophiles dans l'eau comme acide de choix, la mise en jeu d'émulsions peut s'envisager. Des travaux réalisés en collaboration avec le groupe d'Alexis Bordet (MPI-CEC) ont montré que des émulsions de type Pickering permettent une hydrogénation électrocatalytique de substrats hydrophobes au sein d'une phase organique à l'interface avec une phase aqueuse fournissant les protons nécessaires à l'hydrogénation [8]. Ce type d'émulsions peut ainsi être envisagé pour remédier au manque de solubilité dans le cas d'électrohydrogénations de composés organiques en conditions partiellement aqueuses.

Mais au-delà des transformations d'hydrogénation pure, l'exploitation de cette approche pour des réactions d'hydrofonctionnalisation est un axe offrant de nombreuses opportunités. Ici, il pourra être particulièrement intéressant de tirer parti de la réactivité des intermédiaires électrogénérés de type métallacycle vers d'autres électrophiles, visant ainsi la formation de liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Cette démarche permettrait par exemple le couplage avec des briques de bases abondantes, voire renouvelables (CO_2 , O_2), afin d'électrifier la synthèse catalytique de produits fonctionnalisés et à plus forte valeur ajoutée [9] (figure 6d).

[1] www.iea.org/energy-system/industry (consulté le 11/12/2023).

[2] www.iea.org/energy-system/industry/chemicals (consulté le 11/12/2023).

[3] N. Kaeffer, N. Queyriaux, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, V. Artero, Les carburants solaires : photosynthèse artificielle et procédés photo-électrochimiques, *L'Act. Chim.*, **2015**, 397, p. 63-68 ; V. Artero, Catalyseurs alternatifs pour les technologies hydrogène : une approche bio-inspirée, *L'Act. Chim.*, **2019**, 437, p. 25-29 ; N. Kaeffer *et al.*, The dark side of molecular catalysis: diimine-dioxime cobalt complexes are not the actual hydrogen evolution electrocatalyst in acidic aqueous solutions, *ACS Catal.*, **2016**, 6, p. 3727-37 ; N. Kaeffer *et al.*, Covalent design for dye-sensitized H_2 -evolving photocathodes based on a cobalt diimine-dioxime catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 12308-311 ; N. Coutard, N. Kaeffer, V. Artero, Molecular engineered nanomaterials for catalytic hydrogen evolution and oxidation, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, p. 13728-748 ; C.K. Mavrokefalos, N. Kaeffer, H.J. Liu, F. Krumeich, C. Copéret, Small and narrowly distributed copper nanoparticles supported on carbon prepared by surface organometallic chemistry for selective hydrogenation and CO_2 electroconversion processes, *ChemCatChem*, **2019**, 12, p. 305-313.

[4] N. Kaeffer, D. Mance, C. Coperet, N-heterocyclic carbene coordination to surface copper sites in selective semihydrogenation catalysts from solid-state NMR spectroscopy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, p. 19999-20007 ; N. Kaeffer, H. J. Liu, H. K. Lo, A. Fedorov, C. Coperet, An N-heterocyclic carbene ligand promotes highly selective alkyne semihydrogenation with copper nanoparticles supported on passivated silica, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, p. 5366-71 ; N. Kaeffer, K. Larmier, A. Fedorov, C. Coperet, Origin of ligand-driven selectivity in alkyne semihydrogenation over silica-supported copper nanoparticles, *J. Catal.*, **2018**, 364, p. 437-445.

[5] M.Y. Lee, C. Kahl, N. Kaeffer, W. Leitner, Electrocatalytic semihydrogenation of alkynes with $[\text{Ni}(\text{bpy})_3]^{2+}$, *JACS Au*, **2022**, 2, p. 573-578.

[6] G. Durin *et al.*, Hydride-free hydrogenation: unraveling the mechanism of electrocatalytic alkyne semihydrogenation by nickel-bipyridine complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, p. 17103-111.

[7] G. Durin, N. Kaeffer, W. Leitner, Electrocatalytic hydrogenation of unsaturated organic compounds with molecular complexes: mechanistic views, *Curr. Opin. Electrochem.*, **2023**, art. 101371.

[8] C.H. Han *et al.*, Electrocatalytic hydrogenation of alkenes with Pd/carbon nanotubes at an oil-water interface, *Nat. Catal.*, **2022**, 5, p. 1110-19.

[9] N. Kaeffer, W. Leitner, Electrocatalysis with molecular transition-metal complexes for reductive organic synthesis, *JACS Au*, **2022**, 2, p. 1266-89.

Nicolas KAEFFER,

Chef de l'équipe « Électrocatalyse organo-métallique », Institut Max Planck pour la Conversion de l'énergie chimique, Mülheim an der Ruhr (Allemagne).

Nicolas KAEFFER a reçu le prix Jeune chercheur 2022 de l'interdivision SCF Énergie.



* nicolas.kaeffer@cec.mpg.de



Toute l'actualité de la
Société Chimique de France

et bien plus...

societechimiquedefrance.fr

La catalyse coopérative, une synergie très positive !

Résumé Dans un contexte de réduction de consommation énergétique, la catalyse apparaît comme un enjeu majeur permettant des transformations dans des conditions plus douces. Elle intervient aussi dans les mécanismes fondamentaux de la vie au travers des enzymes. Les chimistes se sont ainsi inspirés des enzymes pour concevoir des complexes catalytiques encore plus efficaces, reposant sur la coopérativité entre le métal central et son environnement immédiat, à savoir ses ligands, chacun jouant un rôle essentiel dans le mécanisme catalytique.

Mots-clés Catalyse homogène, coopérativité métal-ligand, multi-coopérativité, complexe pince, palladium.

Abstract Cooperative catalysis, a very positive synergy!

In a context of reducing energy consumption, catalysis appears to be a major issue allowing transformations under gentler conditions. It also intervenes in the fundamental mechanisms of life through enzymes. Chemists have thus taken inspiration from enzymes to design even more efficient catalytic complexes, based on the cooperativity between the central metal and its immediate environment, namely its ligands, each playing an essential role in the catalytic mechanism.

Keywords Homogeneous catalysis, metal-ligand cooperativity, multi-cooperativity, pincer complex, palladium.

La catalyse, un pilier du monde moderne et de la nature

La catalyse est impliquée à un moment donné dans la chaîne de production de 80 % des produits manufacturés. Que ce soit dans le raffinage du pétrole, le transport, l'alimentation, la pharmacie, les plastiques (et bien plus encore), on estime que les processus catalysés contribuent jusqu'à 30 % du PIB mondial, ce qui constitue un enjeu majeur de notre monde moderne [1]. La catalyse avec des métaux de transition, en particulier les métaux du groupe 10 (nickel, palladium, platine) a révolutionné la chimie de synthèse. Ces métaux sont notamment utilisés en catalyse homogène avec des ligands qui modulent les propriétés du métal pour atteindre l'activité et la sélectivité souhaitées [2-3]. Dans la nature et les systèmes biologiques, la catalyse est principalement le fait d'enzymes. Il s'agit de protéines dotées de structures 3D complexes possédant, au sein d'une poche, un environnement spécifique

favorisant la réaction (remarque : la poche enzymatique peut se déformer en fonction du milieu et des conditions), l'ensemble étant considéré comme le site actif.

En prenant pour exemple la lactate racémase – enzyme dont la capacité de racémisation de l'acide lactique joue un rôle important dans de nombreux micro-organismes (*figure 1*) –, on remarque que le positionnement des différents acides aminés (appelés résidus et représentés en rouge au sein de la *figure 1*) confère à chacun un rôle bien défini. La glutamine Gln295 et la lysine Lys298 permettent le bon positionnement du substrat DL-lactate par une interaction avec le groupe carboxylate de celui-ci. Les histidines His108/174 favorisent la déprotonation du groupe hydroxyle du DL-lactate, déclenchant un transfert d'hydrure du substrat vers l'atome de carbone coordonné au nickel [4]. Le pyruvate ainsi formé est ensuite susceptible de réagir avec l'hydrure sur les deux faces du groupe carbonyle. Ainsi, le D (ou L)-lactate énantiopur est converti en mélange racémique.

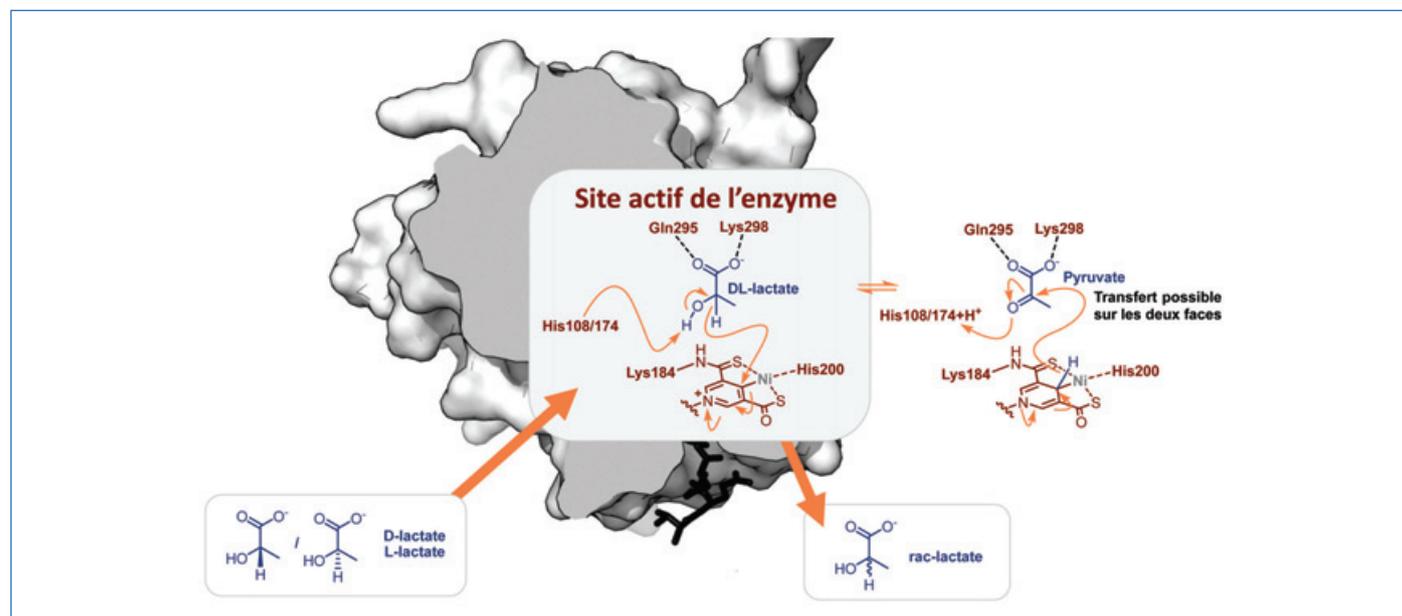


Figure 1 - Illustration du mode d'action du site actif de l'enzyme lactate racémase. (Image d'enzyme extraite de Wikipédia sous licence Creative Commons).

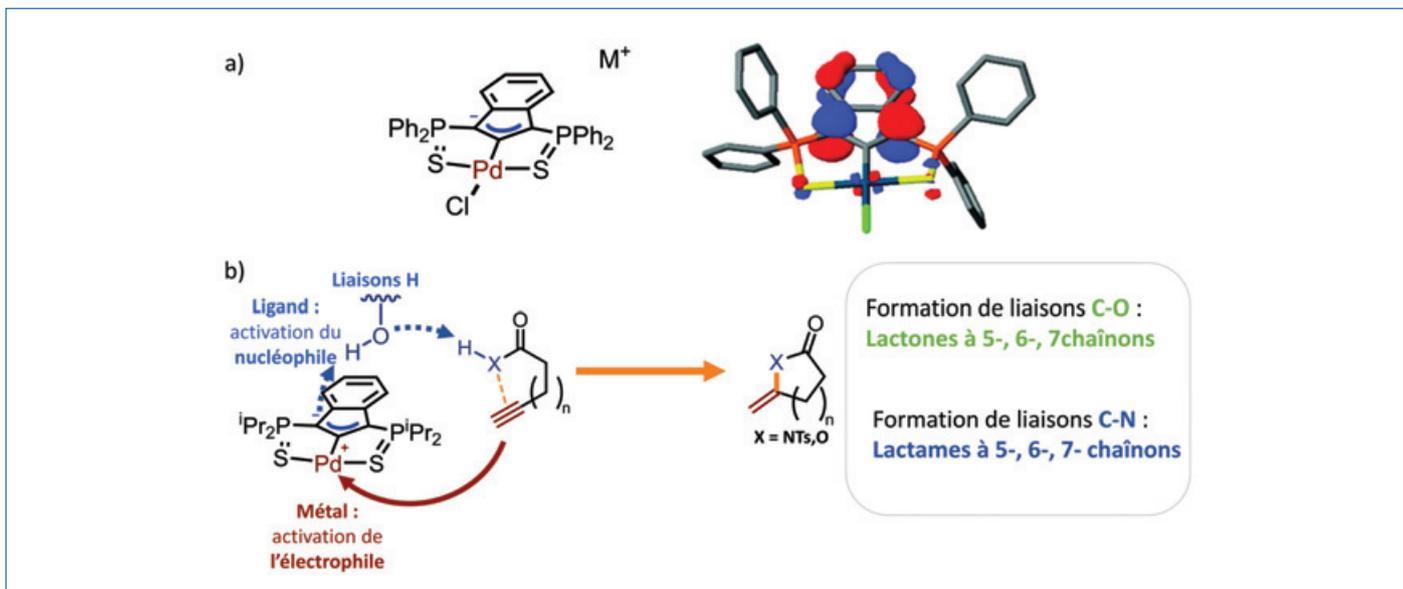


Figure 2 - a) Complexe pince de palladium (à gauche) et représentation de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée. On remarque ici (à droite) les lobes en positions C1 et C3. b) Application en catalyse du complexe dans le cadre de réactions de cycloisomérisation.

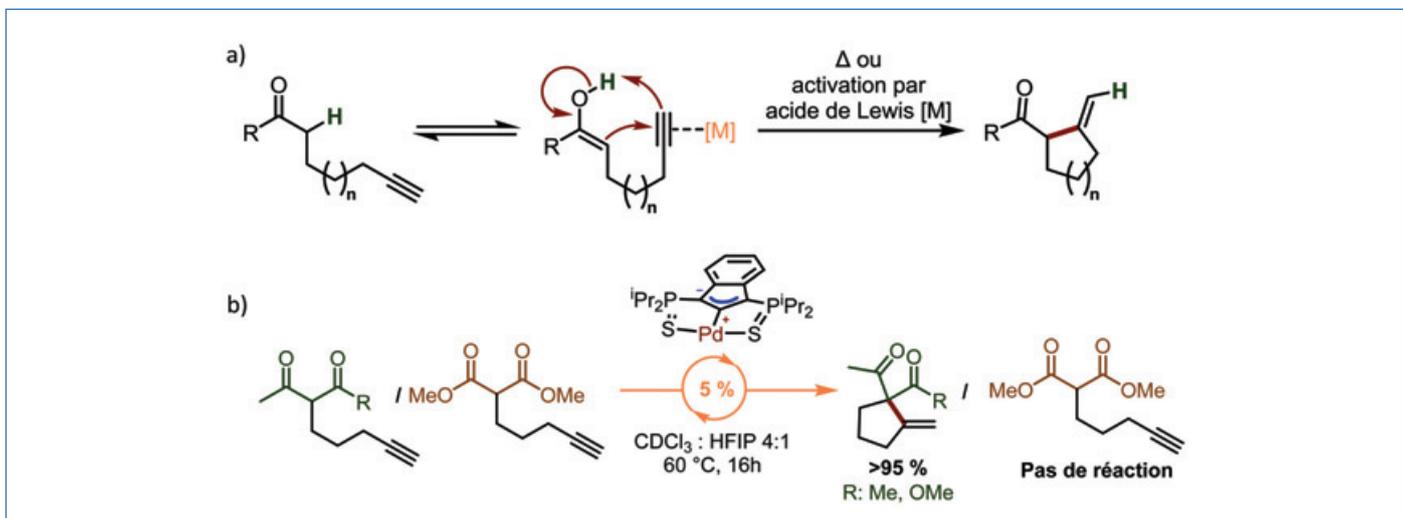


Figure 3 - a) Schéma réactionnel général de la réaction de Conia-ène. b) Complexe de palladium non innocent appliqué à la cycloisomérisation de céto-esters et dicétones. Le rendement est déterminé ici par RMN ^1H en utilisant le 1,2,4,5-tétraméthylbenzène comme standard interne.

C'est ce mode d'action au sein de l'enzyme, où plusieurs sites agissent de concert, qui a inspiré les chimistes pour développer des ligands qui ne font pas que « simplement » moduler les propriétés stéréoelectroniques du métal, mais jouent également un rôle chimique au sein du cycle catalytique : on appelle cela la coopérativité métal-ligand (« metal-ligand cooperativity », MLC) [5-6]. Il est intéressant de noter que, jusqu'à présent, le ruthénium et l'iridium sont les métaux prédominants en MLC et, malgré leur prévalence en catalyse, les métaux du groupe 10 (Ni, Pd, Pt) ont été peu explorés.

La catalyse coopérative avec les métaux du groupe 10 : une approche originale et prometteuse

Dans ce contexte, l'équipe LBPB (Ligands bifonctionnels et polymères biodégradables) du LHFA (Laboratoire hétérochimie fondamentale et appliquée) a introduit un complexe original de palladium (et de platine) basé sur un squelette indènediide [7]. Le ligand est lié au métal par l'atome de carbone (position C2) ainsi que par deux bras thiophosphinoyl

(fonction P=S, figure 2) : on parle ici de ligand pince. L'originalité de ce système réside en son caractère bifonctionnel avec la combinaison d'un métal acide de Lewis et d'un site basique sur ligand. En effet, la position C1 (ou C3 par mésomérie) sur le cycle à cinq carbones du ligand est particulièrement riche en électrons, comme illustré sur la représentation de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, HOMO (figure 2a). Ainsi, le ligand est capable d'activer des pro-nucléophiles par déprotonation, alors que le centre métallique est capable d'activer des électrophiles par activation π (figure 2b). L'ajout de donneurs de liaisons hydrogène adaptés (figure 2b, en bleu) comme le 4-nitrocatechol, ou 1,2,3-benzène-triol, a permis de révéler la capacité particulièrement intéressante de ce système à catalyser la formation de lactones (formation d'une liaison C-O) et lactames (formation d'une liaison C-N) par cycloisomérisation à partir d'acides alcyniques ou de N-tosyl alcynylamides [7-8].

Dans le cadre de cette thèse, le premier objectif était d'élargir cette réactivité à la formation de liaisons C-C, une application rare en MLC. Pour y parvenir, la réaction de Conia-ène a été identifiée comme une réaction pertinente (figure 3a) [9].

Il s'agit aussi d'une réaction de cycloisomérisation dont l'intérêt synthétique a été longuement limité par les conditions rigoureuses nécessaires (température de réaction souvent supérieure à 250 °C). La récente émergence de conditions catalytiques plus douces a ravivé l'intérêt pour cette réaction, mais les systèmes existants sont tout de même peu nombreux et limités en termes de substrats. Il était donc intéressant d'explorer un système coopératif pouvant relever les défis proposés par cette réaction [9].

En utilisant un donneur de liaisons hydrogène adapté (l'hexafluoroisopropanol HFIP), la cyclisation des motifs dicéto- et céto-esters dans des conditions relativement douces (60 °C) a été réalisée, mais les substrats de type diester restent inaccessibles (figure 3b). Cette différence de réactivité peut être expliquée en comparant les pKa des couples substrats/énolates des partenaires (dicéto- : 13,3 ; céto-ester : 14,2 ; diester : 16,4). Il est donc beaucoup plus délicat (environ mille fois !) de réaliser la déprotonation du substrat diester que celle du substrat dicéto-.

Pour promouvoir la réactivité des substrats de type diester, nous avons envisagé l'activation du dérivé carbonyle par un acide de Lewis (LA) dur. La combinaison d'acides de Lewis durs (pour l'activation du dérivé dicarbonylé) et mous (pour l'activation de l'alcyne) en réaction de Conia-ène a déjà été utilisée, en particulier avec les substrats dicéto- et céto-esters [9]. En revanche, la combinaison d'un acide de Lewis externe

et d'un système coopératif est rare dans la littérature (figure 4a).

Après un criblage d'additifs, Mg(OTf)₂ a été identifié comme particulièrement efficace et la cyclisation des motifs dicéto-, céto-ester et diester a été facilement réalisée dans des conditions douces à 25 °C. Avec ces nouvelles conditions, ce système catalytique a ensuite été utilisé pour d'autres substrats. La taille de cycle a pu être variée jusqu'à six, et même sept chaînons [10]. De plus, la cyclisation d'alcynes « internes » entraîne la formation d'alcènes avec une sélectivité (*Z*) complémentaire de celle des systèmes rapportés dans la littérature (*E* ou mélange *Z/E*). Cela est lié au mode d'action de ce catalyseur, reposant sur l'activation π (figure 4b, en rouge) contrairement à ceux d'autres systèmes décrits précédemment, certains impliquant une étape de carbométallation (figure 4b, en bleu) [9]. Ainsi, par son caractère général, son activité et sa sélectivité, le système multi-coopératif permet la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles dans des conditions douces [10].

Pour généraliser un peu plus cette notion d'approche coopérative, un nouveau ligand pince a été conçu, mais qui possède cette fois-ci deux sites pouvant coopérer avec l'action du métal : l'un basé sur le phénomène d'aromatisation/désaromatisation du ligand par déprotonation du groupe méthylène (figure 5, à droite en vert), l'autre basé sur le caractère bifonctionnel de la liaison Pd-S – base de Lewis pour le soufre et

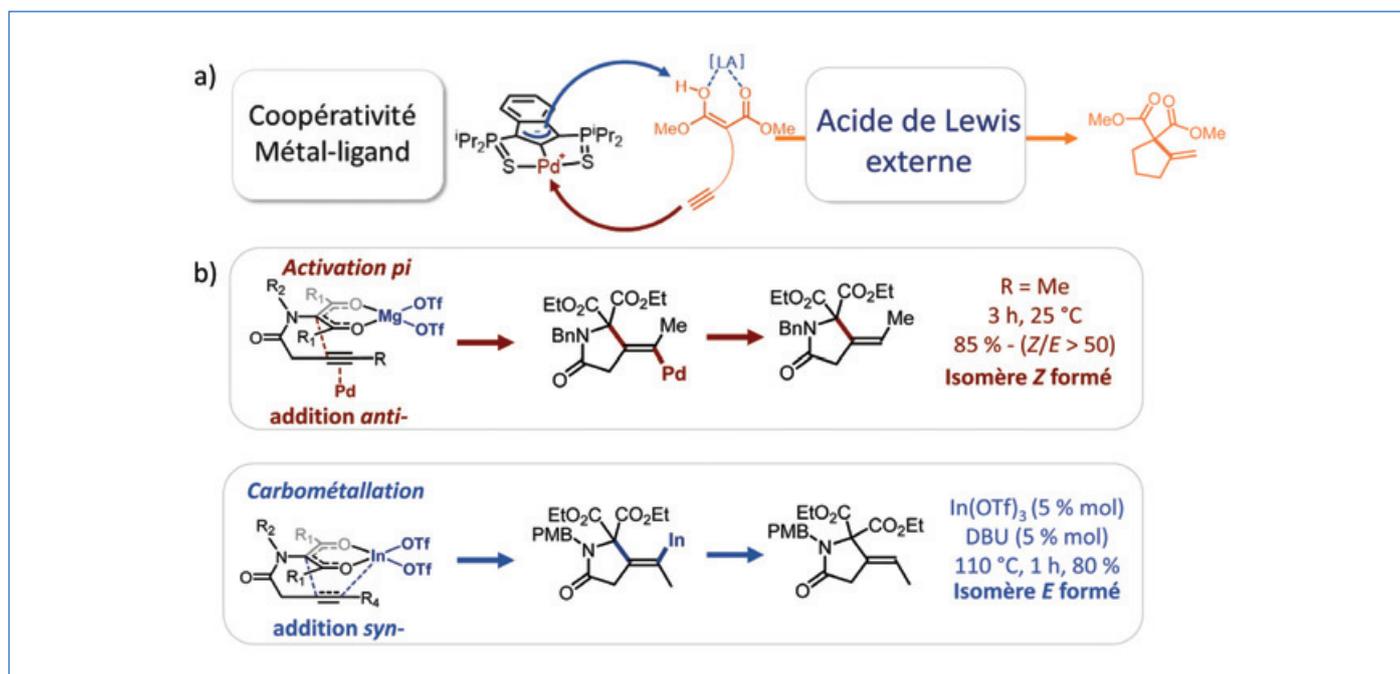


Figure 4 - a) Combinaison de la MLC avec un acide de Lewis (LA) externe dans le cadre du complexe indénediide et de la réaction de Conia-ène. b) La différence de sélectivité des alcènes formés provient de la différence de mécanisme du catalyseur.

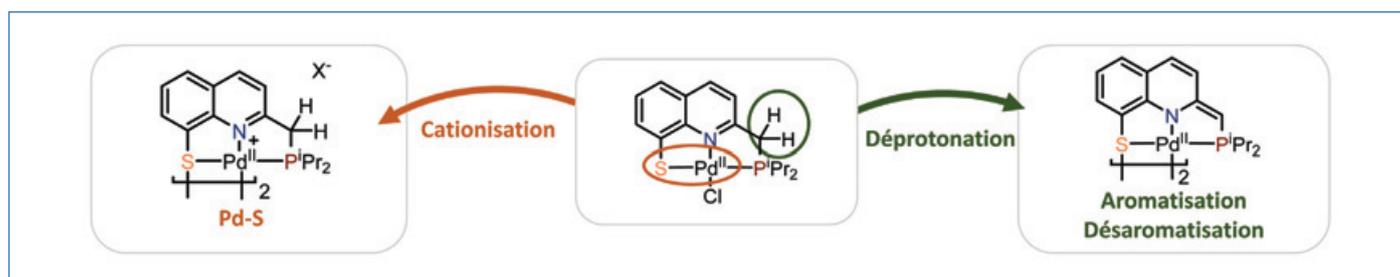


Figure 5 - Une plateforme commune pour deux modes de coopérativité.

acide de Lewis pour le palladium (figure 5, à gauche en orange) [11].

Intéressons-nous tout d'abord à l'espèce désaromatisée simplement générée par déprotonation (en présence de $t\text{BuOK}$) qui a été caractérisée notamment par RMN et DRX (figure 5, à droite en vert). Dans un premier temps, l'objectif était de prouver le caractère non innocent du ligand par des réactions stœchiométriques pour, ensuite, caractériser les espèces formées, en comprendre les mécanismes et aller vers l'utilisation en catalyse. Ainsi, en présence de p-méthoxyphénylacétylène, l'activation C-H de l'alcyne par le complexe restaure l'aromatisme du ligand avec formation d'un complexe palladium-alkynyl, caractérisé également par RMN et DRX (figure 6a).

Après avoir prouvé le caractère non innocent du ligand, le comportement en catalyse de ce complexe a ensuite été étudié pour la déshydrogénation des amine-boranes. Lors

de ces travaux de recherche, un exemple rare de complexe de palladium hydruure portant un atome d'hydrogène acide au sein d'un ligand non innocent a été isolé et caractérisé, mettant en avant le caractère bifonctionnel du complexe (figure 6b).

Afin d'explorer le second mode de coopérativité basé sur la liaison palladium-soufre, il a tout d'abord fallu « libérer » un site de coordination sur le métal. En présence d'un abstracteur d'halogène, notamment $\text{Na}(\text{BPh}^{\text{F}})_4$, un complexe de palladium dicationique est obtenu (figure 6, à gauche) [12]. L'activation stœchiométrique de liaisons Si-H par ce complexe conduit à la formation de liaisons S-Si et Pd-H (figure 7). Cette coopérativité sans précédent avec le palladium a été ensuite appliquée à l'hydrosilylation catalytique d'alcynes aromatiques et aliphatiques (figure 7). On remarque ici que l'isomère résultant de l'*anti*-addition est majoritaire dans le cas du diphénylacétylène ($\text{R} = \text{Ph}$) alors que pour l'hex-3-yne ($\text{R} = \text{Et}$) l'isomère d'addition *syn*- est majoritaire.

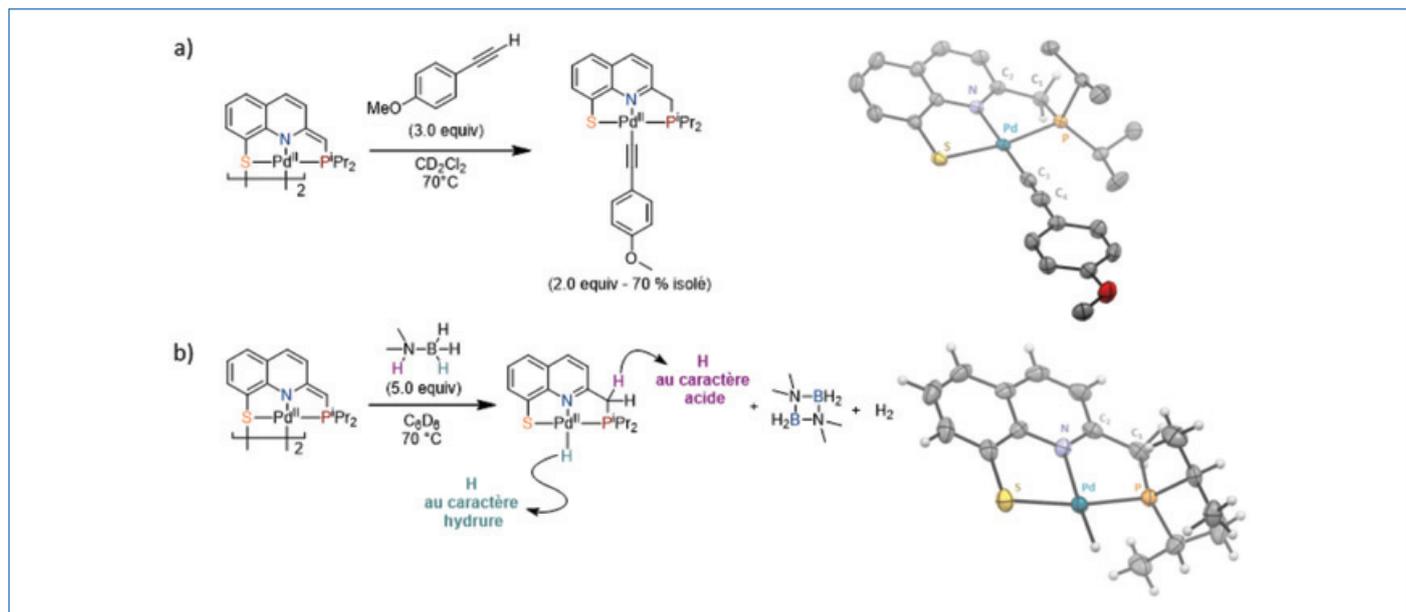


Figure 6 - a) Activation stœchiométrique de p-méthoxyphénylacétylène par le complexe de palladium désaromatisé et structure RX du complexe Pd-alkynyl résultant. b) Déshydrogénation catalytique de la diméthylamine borane par le complexe désaromatisé et structure RX du complexe aromatisé Pd-H résultant. Dans les deux cas, l'utilisation de solvants deutérés (CD_2Cl_2 et C_6D_6) permet le suivi de la réaction par RMN ^1H .

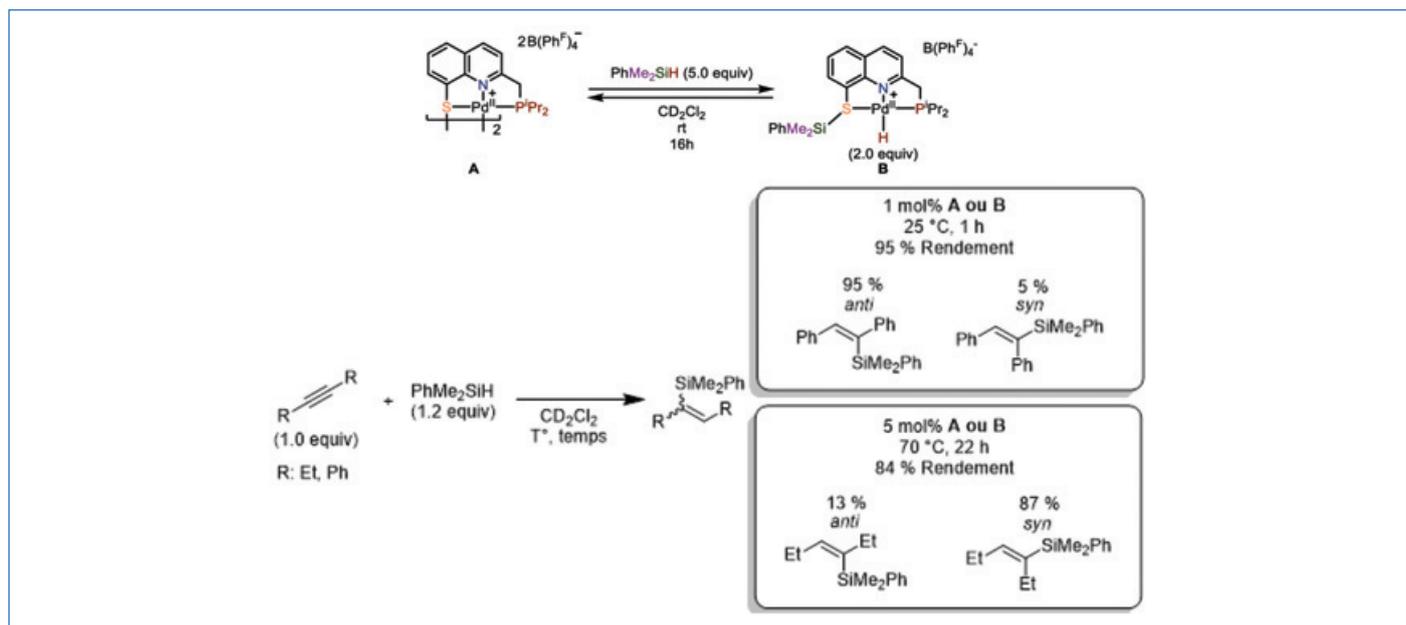


Figure 7 - Activation stœchiométrique de diméthylphénylsilane par coopérativité Pd-S et application à l'hydrosilylation catalytique d'alcynes.

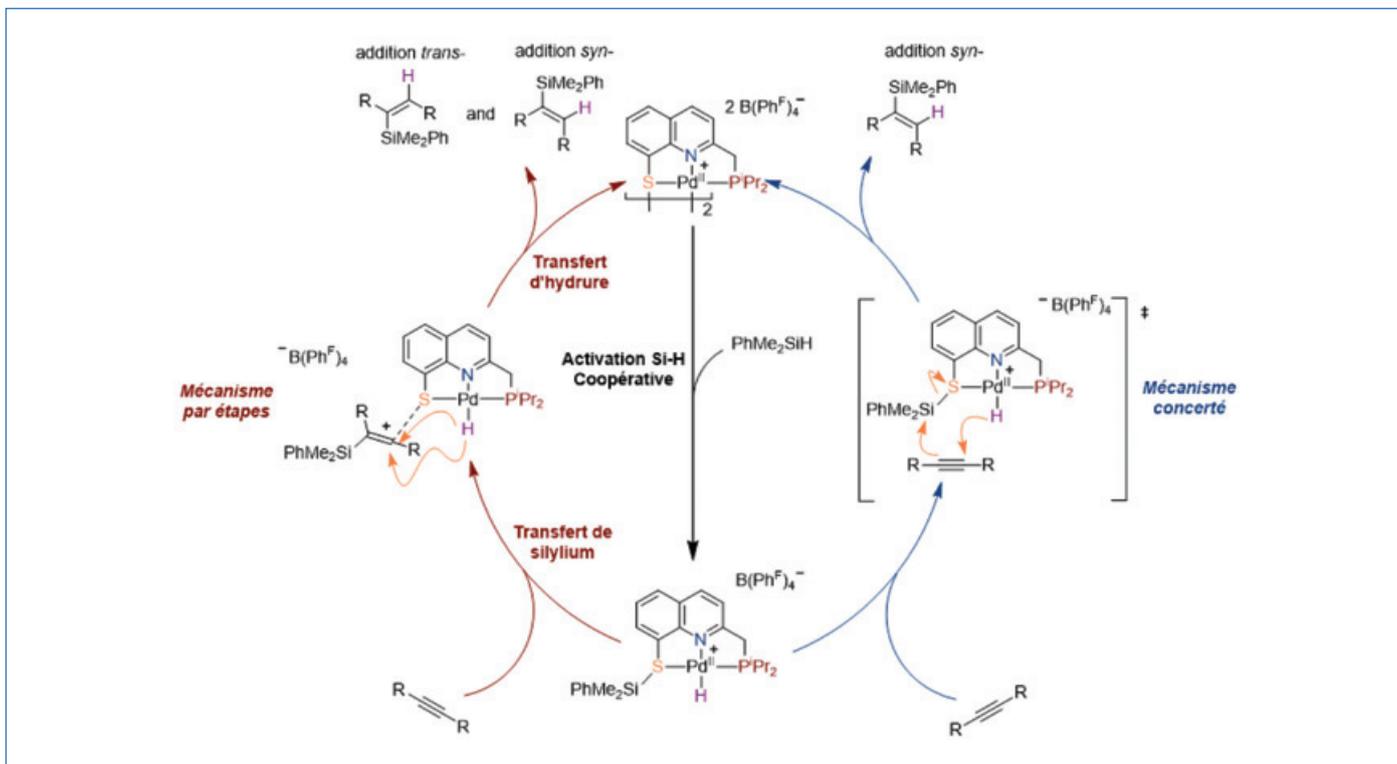


Figure 8 - Mécanismes concerté et par étapes proposés pour l'hydrosilylation catalytique par le complexe cationique de palladium, expliquant la différence de stéréochimie des produits d'hydrosilylation.

Il est intéressant de noter que les mécanismes usuels d'hydrosilylation avec le palladium (Chalk-Harrod et Chalk-Harrod modifié) [13] sont tous deux basés sur une étape élémentaire d'insertion d'alcyne qui est *syn*-sélective, et ne permettent pas d'expliquer la formation du produit d'hydrosilylation *anti*-. Un mécanisme alternatif a ainsi été proposé pour interpréter cette différence de sélectivité (figure 8). Après l'activation Si-H par le complexe, le transfert peut se faire de manière concertée (figure 8, à droite en bleu), comme c'est principalement le cas pour l'hex-3-yne, résultant en la formation majoritaire du produit d'addition *syn*-. Par ailleurs, le transfert peut se faire par étape avec un premier transfert de silylium formant un carbocation vinylique stabilisé qui est capable de former le produit d'addition *syn*- et *anti*- en réagissant avec le complexe Pd-H par les deux faces (figure 8, à gauche en rouge).

Lors de ces travaux de recherche, nous avons étendu les frontières de la coopérativité métal-ligand en l'associant à un acide de Lewis dur ($\text{Mg}(\text{OTf})_2$) pour la création de liaisons C-C. Pour aller plus loin, un nouveau ligand a été introduit présentant deux modes de coopérativité (l'un basé sur l'aromatisation/désaromatisation et l'autre sur la liaison Pd-S). La coopérativité a été démontrée au travers de réactions stœchiométriques et catalytiques. Dans le cadre de l'hydrosilylation d'alcyne, le système coopératif apporte même une diversité mécanistique par rapport aux systèmes connus. À ce jour, le mode d'action de ces complexes continue d'être exploré au sein du laboratoire, mais il est d'ores et déjà certain que l'approche coopérative offre un potentiel prometteur dans le développement de réactions catalytiques efficaces et originales.

[1] C.R. Catlow, M. Davidson, C. Hardacre, G.J. Hutchings, Catalysis making the world a better place, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2016**, 374, 20150089.

[2] P. Ruiz-Castillo, S.L. Buchwald, Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, p. 12564–649.

[3] P.D. Johnson, J.H. Sohn, V.H. Rawal, Synthesis of C-15 vindoline analogues by palladium-catalyzed cross-coupling reactions, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(20), p. 7899–902.

[4] T. Xu *et al.*, Nickel pincer model of the active site of lactate racemase involves ligand participation in hydride transfer, *PNAS*, **2017**, 114(6), p. 1242–45.

[5] Y. Mum, D. Czarkle, Y. Rahamlm, Y. Shvo, (Cyclopentadienone)ruthenium carbonyl complexes—a new class of homogeneous hydrogenation catalysts, *Organometallics*, **1985**, 4(8), p. 1459–61.

[6] J.R. Khusnutdinova, D. Milstein, Metal-ligand cooperation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 12236–273.

[7] P. Oulié *et al.*, The 2-indenylidene chloropalladate $\{\text{PdCl}[\text{Ind}(\text{Ph}_2\text{P}=\text{S})_2]\}(\text{nBu}_4\text{N})$: a versatile pincer complex with “innocent” and “noninnocent” behavior, *Organometallics*, **2011**, 30, p. 6416–22; N. Nebra *et al.*, Metal-ligand cooperation in the cycloisomerization of alkynoic acids with indenediide palladium pincer complexes, *ACS Catal.*, **2013**, 3(12), p. 2930–34; N.A. Espinosa-Jalapa *et al.*, Enhanced catalytic performance of indenediide palladium pincer complexes for cycloisomerization: efficient synthesis of alkylidene lactams, *ACS Catal.*, **2014**, 4(10), p. 3605–11.

[8] J. Monot *et al.*, A case study of proton shuttling in palladium catalysis, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, p. 2179–87.

[9] D. Hack *et al.*, Catalytic Conia-ene and related reactions, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, p. 6059–93.

[10] A. Clerc *et al.*, Metal-ligand-Lewis acid multi-cooperative catalysis: a step forward in the Conia-ene reaction, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, p. 435–441.

[11] A. Clerc, Effets coopératifs avec les métaux du groupe 10 : catalyse multi-coopérative et ligands non-innocents, *Thèse de doctorat*, Université Toulouse III - Paul Sabatier, **2022**.

[12] A. Clerc *et al.*, Crystal structure of a dicationic PdII dimer containing a 2-[(diisopropylphosphanyl)methyl]-quinoline-8-thiolate pincer ligand, *Acta Cryst.*, **2022**, E78, p. 18–22.

[13] B. Marciniec, *Hydrosilylation a comprehensive review on recent advances*, Springer, **2009**.

Arnaud CLERC,
Chercheur au sein de la société X-Chem,
Montréal (Canada).

**Arnaud CLERC a reçu le prix de thèse 2023
de la division SCF Catalyse (DivCat).**

* arnaud_clerc@me.com



Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

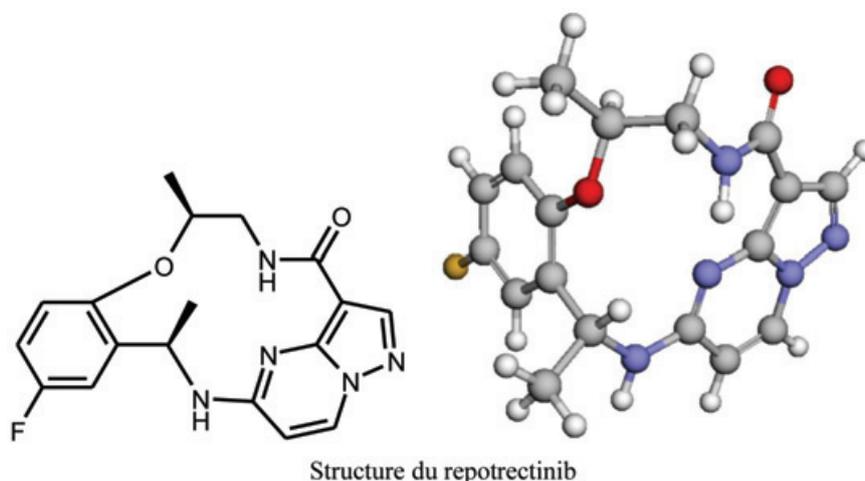
Bilan des approbations FDA en octobre et novembre 2023

Au cours de cette période, huit nouvelles molécules de synthèse et quatre molécules d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

| Principe actif | Compagnie | Indication |
|------------------------------|-------------------------------|---|
| Etrasimod arginine | Pfizer | Rectocolite hémorragique |
| Zilucoplan sodium | UCB Inc. | Myasthénie |
| Vamorolone | Catalyst Pharms | Myopathie de Duchenne |
| Fruquintinib | Takeda Pharms USA | Cancer colorectal métastaté |
| Taurolidine & heparin sodium | Cormedix Inc. | Prévention des infections des cathéters |
| Repotrectinib | Bristol-Myers Squibb Co | Cancer du poumon à non petites cellules |
| Capivasertib | Astrazeneca Pharms | Cancer du sein |
| Nirogacestat hydrobromide | Springworks Therapeutics Inc. | Tumeur desmoïde |

Le **repotrectinib** est un inhibiteur de la tyrosine-protéine kinase proto-oncogène ROS1 et des récepteurs tyrosine kinases de la tropomyosine. Il est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique ROS1-positif.



Nomenclature : (3R,11S)-6-fluoro-3,11-diméthyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatétracyclo[13.5.2.0.4,9.0.18,22]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one ; n° CAS : 1802220-02-5.
La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB16826

L'**etrasimod** est utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique, une maladie avec une composante auto-immune. C'est un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (un lipide qui régule un grand nombre de processus biologiques) qui modifie l'activité du système immunitaire.

Le **zilucoplan** est un peptide cyclique qui inhibe le complément en se liant au composant 5 (C5) du complément et inhibe son clivage en C5a et C5b. La myasthénie est une maladie neuromusculaire auto-immune chronique, qui se manifeste par une faiblesse et une fatigabilité excessive des muscles striés squelettiques, c'est-à-dire ceux qui sont activés volontairement.

La **vamorolone** est un agoniste partiel du récepteur des glucocorticoïdes. En conséquence, il est décrit comme possédant des propriétés glucocorticoïdes « dissociatives ». Contrairement aux autres corticostéroïdes, la vamorolone est un puissant antagoniste du récepteur minéralocorticoïde et possède donc une activité antiminéralocorticoïde.

Le **fruquintinib** est un inhibiteur oral hautement sélectif et puissant des VEGFR-1, -2 et -3 pour le traitement du cancer colorectal métastatique précédemment traité par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.

L'association **taurolidine** et **héparine** est une combinaison d'un antimicrobien et d'un anticoagulant indiquée pour réduire l'incidence des infections sanguines liées au cathéter chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale recevant une hémodialyse chronique via un cathéter veineux central.

Le **capivasertib** est indiqué pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (HR) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est utilisé en association avec le fulvestrant.

Le **nirogacestat**, un inhibiteur sélectif de la gamma sécrétase, est destiné aux patients atteints de tumeurs desmoïdes agressives ; il atténue leurs symptômes de façon significative. La tumeur desmoïde correspond à une prolifération myofibroblastique produisant en abondance du tissu collagène de type desmoïde (c'est-à-dire analogue au tendon). Malgré leur caractère bénin (à agressivité locale), il s'agit de tumeurs à caractère localement agressif car elles peuvent envahir les muscles.

Molécules d'origine biologique

| Principe actif | Type de molécule | Compagnie | Indication |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Bimekizumab-bkzx | Anticorps monoclonal | UCB Inc | Psoriasis en plaque modéré ou sévère |
| Mirikizumab-mrkz | Anticorps monoclonal | Eli Lilly and co | Rectocolite hémorragique |
| Toripalimab-tpzi | Anticorps monoclonal | Coherus Biosciences Inc. | Carcinome nasopharyngé |
| Efbemalenograstim alfa-vuxw | Protéine de fusion | Evive Biotechnology | Infections liées à la neutropénie |

Le **bimekizumab** est un anticorps humanisé ciblant l'interleukine-17A et de l'interleukine-17F destiné au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie. Il est à l'étude pour le traitement d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme psoriasique.

Le **mirikizumab** est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-23 utilisé pour le traitement de la rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse), une maladie inflammatoire chronique intestinale qui affecte l'extrémité distale du tube digestif, c'est-à-dire le côlon et le rectum.

Le **toripalimab** est un anticorps monoclonal humanisé sélectif dirigé contre PD-1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée qui agit comme un inhibiteur de points de contrôle, régulateurs clés de la réponse immunitaire). Le toripalimab est approuvé pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome nasopharyngé localement avancé métastatique ou récurrent ; il doit être utilisé en association avec le cisplatine et la gemcitabine.

L'**efbmalenograstim** alfa est utilisé pour diminuer l'incidence des infections liées à la neutropénie induite par la chimiothérapie. C'est un facteur de croissance des leucocytes. Il est administré par injection sous-cutanée.

⁽¹⁾Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart *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>

Actualités des substances actives phytopharmaceutiques

Décembre 2023

Retraits d'autorisation

Quinze produits sont retirés du marché : deux nématicides à base de la même souche de *Bacillus firmus* ; trois insecticides, l'un à base de spiromésifène, les autres à base de pyriproxifène ; deux herbicides à base de propaquizafop et metsulfuron-méthyl associé au thifensulfuron ; et huit fongicides dont cinq sont à base de boscalide associée à la dimoxystrobine, deux à base de métalaxyl-M, un à base de tébuconazole associé au prothioconazole.

Nouvelles autorisations

La principale nouvelle de ce mois est le renouvellement pour dix ans de l'inscription du glyphosate sur la liste européenne [1]. Les nouvelles AMM concernent deux insecticides et deux herbicides. Les insecticides sont sous forme d'appâts prêts à l'emploi à base de deltaméthrine ; ils couvrent l'arboriculture, la viticulture, les cultures porte-graines, tropicales, plantes

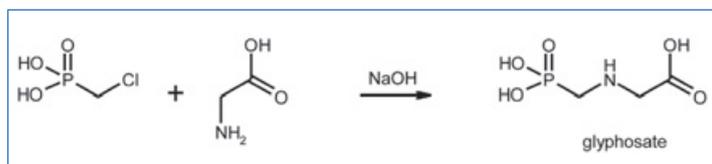
à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et les cultures légumières. Les herbicides sont à base de fluroxypyrmeptyl en concentré émulsionnable pour grandes cultures, et à base d'éthofumésate en suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières.

Modifications d'AMM (renouvellements, modifications d'usages)

Une modification des conditions d'emploi est intervenue pour un fongicide à base de fludioxonil. L'AMM d'un fongicide à base de trifloxystrobine est renouvelée après réexamen et réapprobation de la substance active. L'AMM d'un herbicide à base de florasulame est renouvelée après réexamen et réapprobation de la substance active.

Le **glyphosate** est la N-(phosphonométhyl)glycine. C'est un herbicide non sélectif, de post-émergence à spectre large. Introduit en expérimentation en 1971, sa préparation initiale,

par J.E. Franz, a fait l'objet d'un brevet Monsanto en 1972 suivi de deux autres en 1974 :



Monsanto avait reconnu et breveté plusieurs acides phosphoniques comme une nouvelle famille d'herbicides en 1969.

Une des premières études des altérations du glyphosate par métabolisme et dégradations dans le sol et l'eau est publiée en 1977 dans le *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [2], ainsi qu'une étude de toxicité, en 1978, dans *Toxicology and Applied Pharmacology* [3] dans laquelle la dose létale (DL50) par voie orale pour le rat est (sous)évaluée à 1 568 mg/kg.

L'herbicide est estimé non rémanent.

En 1979, P. et H. Knuutila mettent en évidence une structure en zwitterion [4].

En 1985, un livre fait le point sur cet herbicide quasi universel dont les ventes dans 119 pays ont dépassé le milliard de dollars [5].

C'est un solide cristallin, blanc, inodore qui fond avec décomposition à 230 °C. Sa solubilité dans l'eau est importante, de 10,5 g/L à pH 1,9 et 20 °C. Il est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Il est commercialisé sous le nom de marque Roundup sous forme de sel de mono isopropylammonium.

Le glyphosate est un acide relativement fort de $pK < 2$, 2,27, 5,58 et 10,25. Aux pH physiologiques, il forme des complexes stables avec le cuivre et le zinc, et moins stables avec les manganèse, calcium et magnésium. Il est rapidement et fortement adsorbé sur les argiles du sol, peu mobile et inactivé.

Les CAS RN de l'acide, du sel d'ammonium, du sel d'isopropylammonium et du sel de potassium sont respectivement 1071-83-6, 40465-66-5, 38641-94-0 et 39600-42-5.

Le glyphosate a été classé cancérigène probable en 2015. Mais la FAO et l'OMS estiment improbable qu'il soit cancérigène par voie alimentaire. L'AMPA (acide aminométhylphosphonique) $NH_2-CH_2-PO_3H_2$ est le principal métabolite surveillé.

Le glyphosate est utilisé comme source de phosphore par divers microorganismes du sol. La photodégradation n'a pas de rôle majeur dans sa dissipation. Absorbé par les feuilles, amphimobile, il est transporté par la sève vers les racines, rhizomes et bourgeons. Il affecte la biosynthèse des aminoacides aromatiques.

L'Index phytosanitaire 2023 (ACTA) fait état de vingt-sept spécialités à base de glyphosate vendues en France, par Adama France, Barclay Chemicals, Bayer, Cheminova, FMC, GmbH, Sinon et Syngenta.

[1] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202302660.

[2] M.L. Rueppel *et al.*, Metabolism and degradation of glyphosphate in soil and water, *J. Agr. Food Chem.*, **1977**, *25*, p. 517-528.

[3] E.A. Bababunmi *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1978**, *45*, 319.

[4] P. & H. Knuutila, The crystal and molecular structure of N-phosphonomethyl)glycine (glyphosate), *Acta Chem. Scand.*, **1979**, *33*, p. 623-626.

[5] E. Grossbard, D. Atkinson, *The herbicide Glyphosate*, Butterworths, Londres, **1985**.

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).

45 **Sc** *CulturesciencesChimie*
21

ENS

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

Mis à disposition **CAPES et AGRÉGATION** aux épreuves orales

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

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

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

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Les effets non linéaires en catalyse asymétrique

Résumé La catalyse asymétrique utilisant un catalyseur énanti-enrichi pour induire une chiralité lors de la synthèse d'une substance d'intérêt est la stratégie de choix pour produire cette substance avec la plus grande énantiopureté. Dès lors, il était généralement accepté que la pureté énantiomérique du catalyseur employé pour effectuer cette transformation était une garantie pour l'obtention d'une haute énantiosélectivité. En effet, la relation entre l'excès énantiomérique de l'espèce catalytique chirale utilisée et celle du produit de la réaction était considérée linéaire. Cependant, cela n'est pas toujours le cas comme l'ont montré diverses expériences au laboratoire. Une substance chirale énantiomériquement impure peut donner naissance à un produit dont la pureté énantiomérique est supérieure à la sienne, phénomène qui est qualifié d'effet non linéaire. La compréhension de ces phénomènes d'amplification asymétrique est essentielle non seulement pour comprendre les mécanismes intimes de la réaction, mais également pour contribuer au débat de l'homochiralité dans la vie, l'énantiosélectivité permettant à la nature de réaliser la plupart des fonctions biologiques essentielles à la vie. En retraçant des éléments historiques jusqu'aux découvertes les plus récentes, cet article présente les différents mécanismes qui peuvent amener à ces effets non linéaires. Il permet également de contextualiser la contribution majeure de Henri Kagan dans la découverte et la compréhension de ces phénomènes.

Mots-clés Chiralité, catalyse asymétrique, effet non linéaire, chimie organométallique.

Abstract Non-linear effects in asymmetric catalysis

Asymmetric catalysis using an enantio-enriched catalyst to induce chirality in the synthesis of a substance of interest is the strategy of choice to produce this substance with the highest enantiopurity. From then on, it is generally accepted that enantiomeric purity of the catalyst to perform this transformation was a guarantee for obtaining high enantioselectivity. Indeed, the relationship between the enantiomeric excess of the chiral catalyst used and that of the reaction product is considered linear. However, this is not always the case as shown by various laboratory experiments. An enantiomerically impure chiral substance can give rise to a product whose enantiomeric purity is higher than its own, a phenomenon that is qualified as a non-linear effect. Understanding these asymmetric amplification phenomena is essential not only to understand the intimate mechanisms of the reaction, but also to contribute to the debate on homochirality in life, as enantioselectivity allows nature to perform most of the biological functions essential to life. Tracing historical elements to the most recent discoveries, this article presents the various mechanisms that can lead to these non-linear effects. It also contextualizes the major contribution of Henri Kagan in the discovery and understanding of these phenomena.

Keywords Chirality, asymmetric catalysis, non-linear effect, organometallic chemistry.

En 1848, Louis Pasteur démontra que des solutions d'acide tartarique faisaient tourner le plan de la lumière polarisée, et ce d'une manière différente selon son origine (naturelle ou synthétique) [1]. Il introduisit alors le concept de chiralité moléculaire – qu'il nomma à l'époque dissymétrie moléculaire – lors de ces fameuses études sur ses cristaux de tartrates. La portée de ses expériences fut majeure. Il a pu établir une origine moléculaire à la chiralité mais également instituer le lien intime entre le vivant et la chiralité. Très rapidement, les chimistes organiciens ont réalisé l'importance de la chiralité dans la nature ainsi que dans le développement de leur discipline. L'étude des mélanges d'énantiomères a révélé des différences de comportement entre les composés racémiques et les composés énantiopurs. Par exemple, les deux énantiomères d'un médicament peuvent avoir des effets physiologiques différents : l'un peut être toxique tandis que l'autre peut avoir des propriétés thérapeutiques. Il est devenu essentiel de pouvoir séparer les deux énantiomères ou de les synthétiser séparément pour obtenir exclusivement l'énantiomère souhaité.

En synthèse organique, l'accès sélectif à un énantiomère est rendu possible par la synthèse asymétrique ou la catalyse asymétrique. Usuellement, la synthèse asymétrique fait appel à des réactifs qui sont déjà énantiopurs – l'auxiliaire chirale –

Lexique

- **Composé chirale** : espèce qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette espèce existe donc sous deux formes énantiomères entres elles.
- **Excès énantiomérique** : également appelé énantiopureté, l'excès énantiomérique (noté ee) est une grandeur traduisant l'excès d'un énantiomère par rapport à une autre dans un milieu. Elle se définit par la relation suivante :

$$ee_{\text{énantiomère 1}} = \frac{\% \text{énantiomère 1} - \% \text{énantiomère 2}}{\% \text{énantiomère 1} + \% \text{énantiomère 2}}$$

Chaque énantiomère d'un composé chirale possède un pouvoir rotatoire propre de valeur absolue identique, mais de signe opposé. Ainsi, un mélange racémique possède un pouvoir rotatoire nul.

- **Hétérochirale** : se dit d'une espèce constituée de plusieurs motifs de différents énantiomères.
- **Homochirale** : se dit d'une espèce constituée de la répétition de plusieurs motifs du même énantiomère.
- **Scalémique** : un mélange scalémique est un mélange de deux énantiomères en proportions différentes (c'est-à-dire avec un excès énantiomérique $0 < ee < 100$).

et qui seront utilisés pour générer la molécule souhaitée en utilisant cette énantiopureté. En catalyse asymétrique, le catalyseur – souvent un ligand chirale associé à un métal – est

énantiopur (pour maximiser l'énantiopureté du produit) et va aider à diriger la synthèse vers la création d'un énantiomère par rapport à l'autre. Pourtant, il n'est pas toujours possible ou même nécessaire d'utiliser un auxiliaire ou un catalyseur chiral sous sa forme énantiopure. Lorsque ces molécules interagissent entre elles, les perturbations diastéréomériques dans le système catalytique peuvent influencer l'énantiopureté du produit final, lui conférant une énantiopureté optimale alors que le catalyseur lui-même ne l'est pas.

Ces phénomènes, rationalisés par le professeur Henri Kagan dès 1986 (sous le nom de corrélations non linéaires, puis effets non linéaires) s'avèrent d'une grande portée pour la compréhension des mécanismes intimes en catalyse ou en synthèse chimique [2]. La détermination de la courbe reliant ces deux puretés énantiomériques (auxiliaire vs produit) devient alors un outil mécanistique utile et aisé à mettre en œuvre [3-5]. Les effets non linéaires font également partie des hypothèses étudiées pour comprendre l'homochiralité dans le vivant, c'est-à-dire le fait que la nature a choisi un énantiomère spécifique pour les briques de base du vivant (acides aminés, sucres). Cette homochiralité des molécules biologiques soulève plus de questions que de certitudes quant à son origine ; un grand nombre de théories liées à la génération et l'amplification d'une chiralité dans les molécules de la vie existent et les effets non linéaires sont au cœur de ces débats intenses [6].

L'objectif de cet article est à la fois un rappel des concepts importants du domaine des effets non linéaires en catalyse asymétrique et une mise au point concernant les récentes avancées⁽¹⁾. Les différents types d'effets non linéaires en catalyse asymétrique sont discutés avec le support des modèles les plus courants. Ces modèles sont ensuite illustrés et discutés avec des exemples expérimentaux choisis de la littérature.

Types d'effets non linéaires

Effets non linéaires positif (+)-NLE et négatif (-)-NLE

Afin d'illustrer nos propos, imaginons un catalyseur énantiopur qui va générer un produit avec un excès énantiomérique de 90 % (c'est-à-dire que $ee_{\max} = 90\%$). Dans une situation dite linéaire (voir encadré 1), l'excès énantiomérique du produit (ee_p) est proportionnel à celui du ligand (ee_L). Ainsi, si le catalyseur utilisé n'est plus énantiopur mais possède un excès énantiomérique d'uniquement 60 % ($ee_L = 60\%$), alors l'excès énantiomérique attendu pour le produit devrait être de $(60 \times 90)/100 = 54\%$ (figure 1B).

Dans de nombreuses situations, ce n'est pas ce qui est observé. On parle alors d'effet non linéaire (« non-linear effect », NLE) qui peut être soit positif ((+)-NLE ou aussi amplification asymétrique) si l'excès énantiomérique du produit est supérieur à 54 %, soit négatif ((-)-NLE ou appauvrissement asymétrique) si l'excès énantiomérique du produit est inférieur à 54 %. Ces deux situations sont illustrées par les courbes A et C (figure 1) avec des excès énantiomériques de 85 % dans le cas d'un (+)-NLE et 11 % dans le cas d'un (-)-NLE. La situation d'un effet non linéaire positif (+)-NLE est donc intéressante à plusieurs points de vue. D'un point de vue pratique, en présence d'un catalyseur qui n'est pas complètement énantiopur, il sera néanmoins possible d'obtenir le produit avec une énantiopureté proche de celle attendue avec un système complètement énantiopur. D'un point de vue conceptuel, dans l'exemple figure 1, une molécule ayant un ee

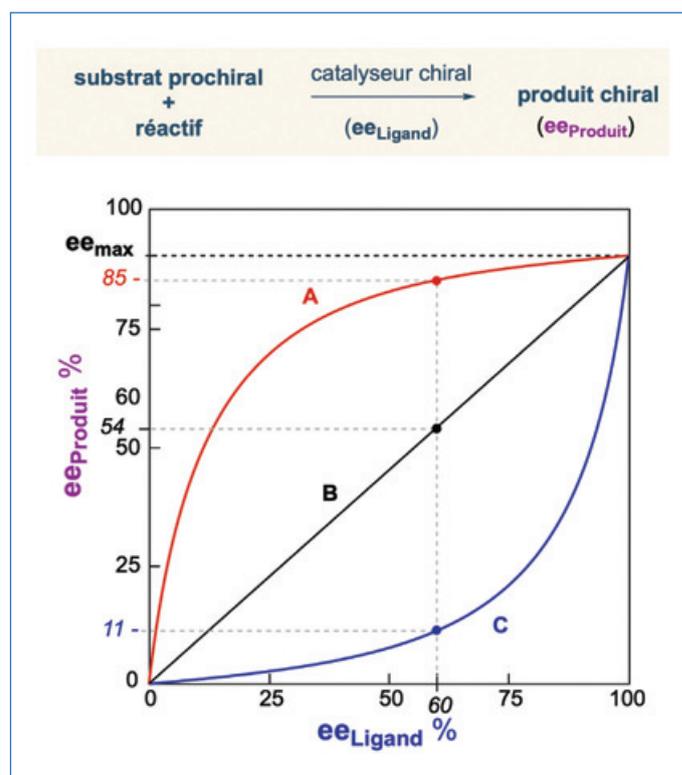


Figure 1 - Trois situations possibles entre l'excès énantiomérique du produit (ee_{Produit}) et l'excès énantiomérique du ligand (ee_{Ligand}) lors d'une réaction asymétrique. Dans une situation linéaire, ee_{Produit} est proportionnel au ligand (B) ; la courbe rouge illustre un effet non linéaire positif (A), la courbe bleue illustre un effet non linéaire négatif (C). ee_{\max} est la valeur de l'énantiosélectivité obtenue avec le ligand énantiopur.

d'uniquement 60 % génère un produit avec un excès énantiomérique de 85 % ! Le lien entre le concept d'amplification asymétrique, la compréhension du phénomène et l'origine de l'homochiralité biologique est facile à établir dans ce contexte.

Effets non linéaires hyperpositif et énantiodivergent

Il convient de définir une autre classe d'effets non linéaires que Kagan avait conceptuellement prévue dès 1994 [3]. Dans son approche théorique, il avait démontré une possibilité contre-intuitive : un catalyseur scalémique peut donner un ee_{Produit} plus élevé qu'un catalyseur énantiopur. La figure 2A illustre cette situation : ici le ligand énantiopur génère le produit avec un excès énantiomérique de 50 % qui augmente jusqu'à 75 % en baissant ee_{Ligand} . Cet effet implique qu'il est possible d'avoir un catalyseur plus énantiosélectif lorsqu'il n'est pas énantiopur ! Kagan avait proposé d'appeler cette situation « effet non linéaire hyperpositif » [3]. Ce n'est qu'en 2020 (soit vingt-six ans plus tard) que nous avons découvert le premier exemple expérimental de NLE hyperpositif, avec un mécanisme qui s'avère différent de l'hypothèse originale de Kagan (comme nous le verrons plus loin) [7].

Dès la première publication de Kagan sur le sujet des NLE, de nombreux scientifiques sont devenus curieux de ce phénomène et ont déterminé la courbe $ee_{\text{Produit}} = f(ee_{\text{Ligand}})$. Dans quelques rares circonstances, les courbes obtenues se sont avérées inhabituelles ; il s'agit d'effets non linéaires énantiodivergents, dont au moins quatre exemples sont décrits dans la littérature scientifique [8-11]. Un NLE énantiodivergent se traduit par une inversion de l'énantiosélectivité dans la réaction à mesure que l'excès énantiomérique du ligand varie. La figure 2b représente schématiquement un tel exemple. Dans celui-ci, nous pouvons voir qu'il est possible d'obtenir les

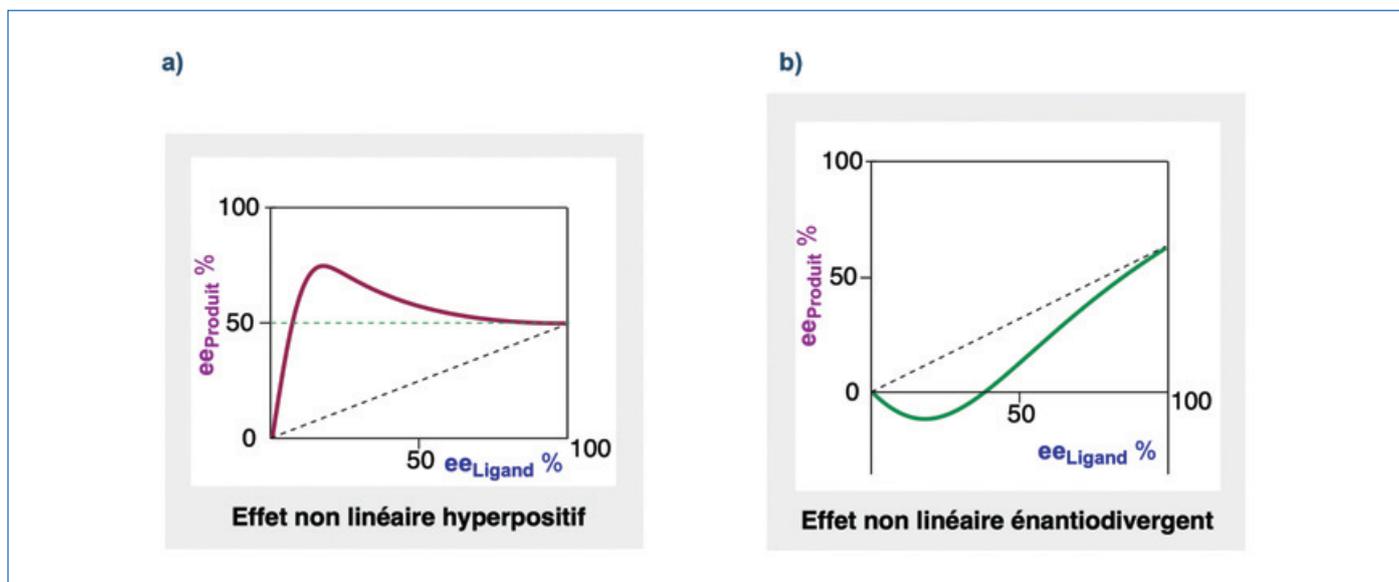


Figure 2 - a) Exemple schématique d'un effet non linéaire hyperpositif. L'excès énantiomérique du produit peut être plus grand avec un catalyseur non énantio pur qu'avec un catalyseur énantio pur. b) Exemple schématique d'un effet non linéaire énantiodivergent. Les deux énantiomères du produit peuvent être obtenus avec le même ligand en faisant uniquement varier l'excès énantiomérique de ce dernier.

Encadré 1

Propriété de chiralité et linéarité

Deux énantiomères d'une molécule ont les mêmes propriétés physiques et chimiques. Par exemple, le point d'ébullition d'une molécule chirale sera indépendant de la proportion d'énantiomères qu'elle contient. En revanche, les propriétés chirales de chaque énantiomère seront opposées, comme le pouvoir rotatoire par exemple (signe positif pour un énantiomère et signe négatif pour l'autre énantiomère). Par conséquent, la quantification directe de ladite propriété chirale en fonction de la proportion des deux énantiomères (c'est-à-dire son excès énantiomérique) aboutira à une relation linéaire.

deux énantiomères du produit simplement en variant l'excès énantiomérique du ligand. Dans cet exemple hypothétique, pour un ligand ayant un excès énantiomérique supérieur à 40 %, un énantiomère du produit est obtenu majoritairement (valeur positive d' ee). À l'inverse, lorsque l'excès énantiomérique du ligand est inférieur à 40 %, c'est l'autre énantiomère du produit qui devient majoritaire (le ee_p passe alors à des valeurs négatives) alors que l'énantiomère majoritaire du catalyseur est toujours le même.

Rationalisation des effets non linéaires

Ces différentes classes d'effets qui vont à l'encontre de la relation de linéarité entre ee_{Ligand} et $ee_{Produit}$ nécessitent l'introduction de modèles.

Pour faciliter au maximum la compréhension des systèmes, nous avons normalisé les notations utilisées dans les figures et les diagrammes (voir encadré 2).

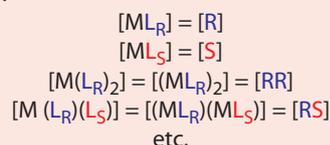
L'agrégation au cœur de ces phénomènes

Les travaux du groupe de Kagan prennent racine sur les études de Horeau et Guetté sur les effets physiques inhabituels de mélanges scalémiques causés par des interactions diastéréomériques [12]. Wynberg et Feringa avaient ensuite étendu ce concept à des réactivités chimiques inhabituelles [13].

Encadré 2

Notation des figures et diagrammes

Les modèles décrits dans l'article sont basés sur des systèmes catalytiques qui associent un métal à un ou plusieurs ligands. Si la lettre M désigne le métal et L le ligand (de configuration R ou S), le complexe formé prendra la forme ML, ML_2 , ML_3 etc. Mais ces modèles s'appliquent également à la formation d'agrégats : dimère (ML_2), trimère (ML_3), etc. Ainsi, pour simplifier la lecture et couvrir les deux possibilités, nous utilisons les lettres R et S pour désigner le catalyseur. Ainsi :



Ainsi, c'est l'agrégation du catalyseur qui est à l'origine des effets non linéaires, hormis certaines exceptions dans des processus multi-étapes [14-15]. Ces agrégats peuvent être des associations de monomères (organiques ou métal-organiques) ou bien des complexes monométalliques comprenant plusieurs ligands chiraux. Une façon simple et intuitive d'aborder ceci est ce que Kagan a appelé « l'effet réservoir ». Ici, il faut considérer qu'une partie du catalyseur de la réaction est piégée sous une forme inactive ou nettement moins active, le réservoir, dont la proportion est représentée par la fraction α (figure 3A). Si l'excès énantiomérique du réservoir (ee_{Res}) est différent de l' ee de la totalité du ligand (ee_L), alors l' ee de l'espèce active (ee_{eff}) varie également. Imaginons par exemple la précipitation d'un agrégat racémique (réservoir) qui ne laisse en solution que l'énantiomère majoritaire (espèce active), il en résulte un ee du produit (ee_p) plus élevé que prévu par rapport au ee_L (c'est-à-dire un NLE positif). En d'autres termes, le précipité racémique piège l'énantiomère minoritaire afin d'enrichir l'excès énantiomérique du catalyseur actif. L'effet réservoir permet de comprendre comment le catalyseur chiral peut être partitionné en sous-espèces qui modifient l' ee de l'espèce active (ee_{eff}), créant ainsi un écart

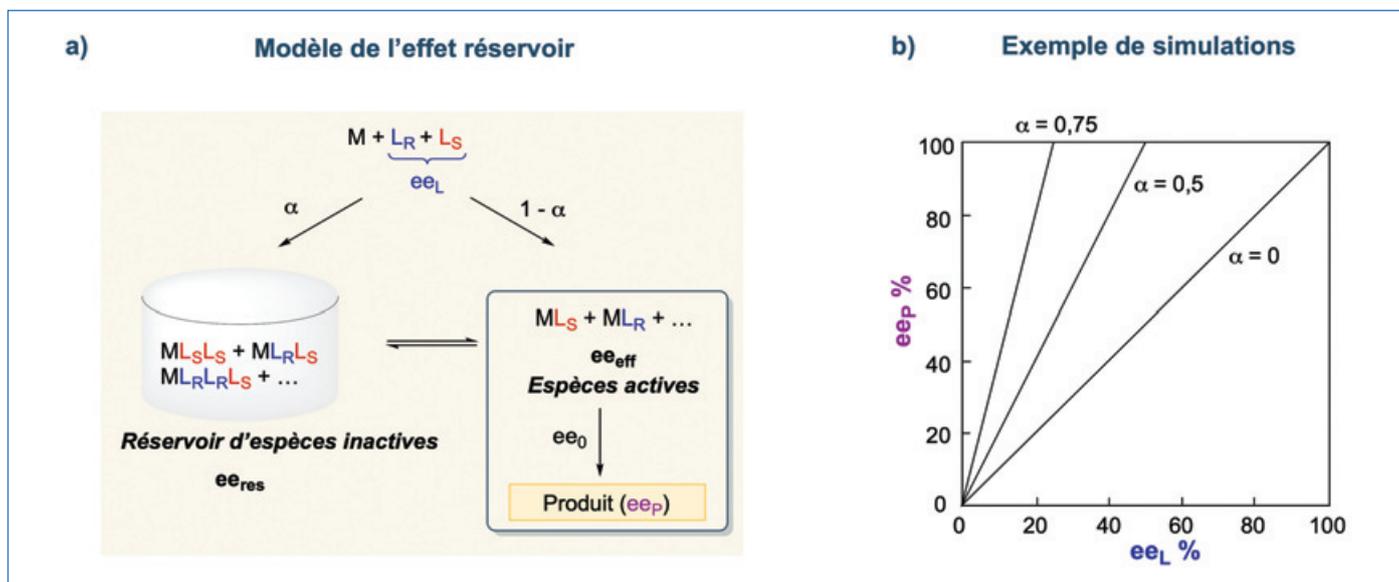


Figure 3 - a) Schéma général pour le modèle de l'effet réservoir qui permet de simuler l'effet sous la forme d'une droite $ee_p = f(ee_L)$. L' ee_p dépend de la proportion du réservoir (α) et son excès énantiomérique (ee_{res}). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$, avec $ee_0 = 100\%$, $ee_{res} = 0\%$ et $\alpha = 0, 0,5$ ou $0,75$ (ee_0 représente l'excès énantiomérique du produit lors de l'utilisation d'un ligand énantio pur) [2].

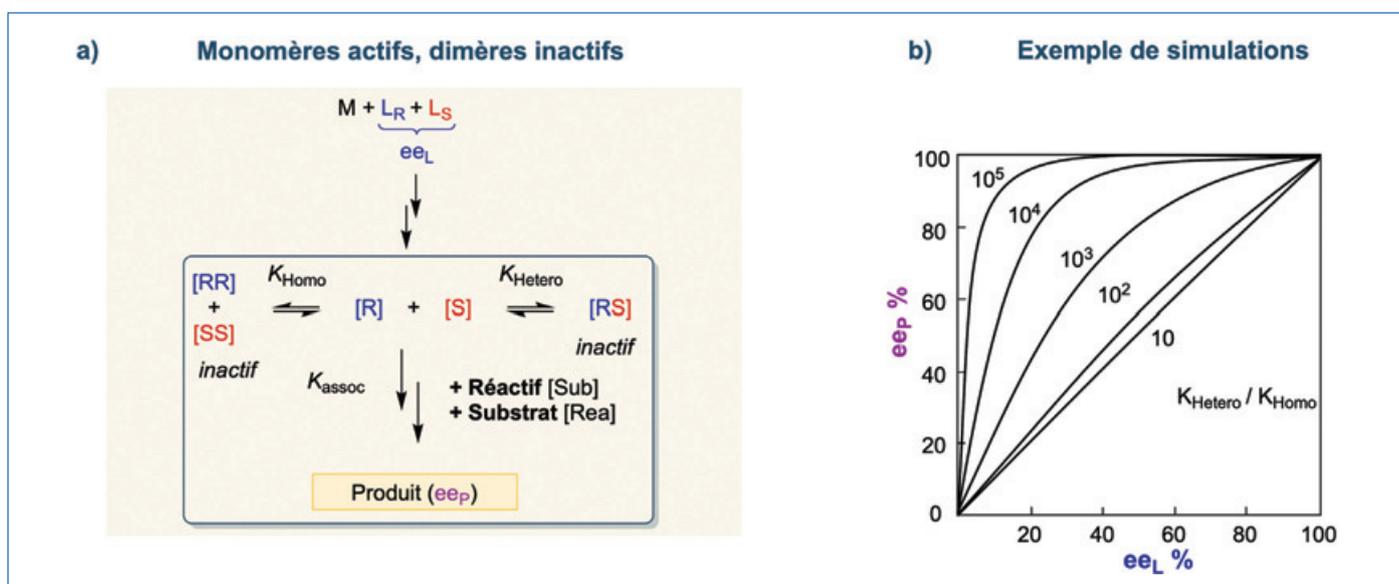


Figure 4 - a) Schéma général pour le modèle de Noyori (monomères actifs, dimères inactifs). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$ pour $K_{Homo} = 10^2 M$; $K_{assoc} = 50 M^{-2}$; $[C_{tot}] = 10 mM$; $[Reactif] = [Substrat] = 500 mM$ (attention la publication utilise les constantes de dissociation et non d'association dans les équations) [18].

à la situation linéaire. En revanche, le modèle mathématique proposé ne permet pas de simuler des courbes de NLE : seule une droite peut être obtenue, puisque le réservoir est défini par un ratio constant (α) et indépendant de ee_L , ce qui n'est pas réaliste. Pour combler ce manque, les groupes de Kagan et Noyori ont développé des modèles plus sophistiqués que nous présentons ci-dessous.

Monomères actifs, dimères inactifs

Suite à la découverte d'un (+)-NLE particulièrement marqué dans la catalyse d'alkylation d'aldéhyde en présence du ligand diaminoisobornéol (réaction décrite figure 9A), le groupe de Noyori a développé un modèle conceptuellement proche de l'effet réservoir (figure 4) [16-18]. Le milieu réactionnel est composé d'espèces chirales catalytiquement actives (notées R et S, voir encadré 2) qui peuvent s'agréger en complexes dimères inactifs (notées RR, SS, RS ; figure 4A). Ces agrégats vont perturber l'excès énantiomérique de l'espèce

active monomérique et donc mener à une déviation de la linéarité. Le sens et l'amplitude du NLE dépendent principalement des constantes d'équilibre homochiral et hétérochiral (K_{Homo} , K_{Hetero}) : si la dimérisation hétérochirale est favorisée ($K_{Hetero} > 2K_{Homo}$; figure 4B) une séquestration de racémate en dimères RS qui mène à un (+)-NLE est observée, de façon similaire à l'exemple donné figure 1). Dans le cas contraire ($K_{Hetero} < 2K_{Homo}$), l'agrégation est majoritairement homochirale et résulte en un (-)-NLE. Dans le cas spécial de $K_{Hetero} = 2K_{Homo}$, une relation linéaire sera observée : le ee du réservoir inactif (dimères RR, SS et RS) est identique au ee de la totalité du ligand. De plus, l'amplitude de l'effet non linéaire est modulée par la concentration totale de catalyseur $[Cat_{tot}]$, la constante d'association du catalyseur avec substrat et réactif (K_{assoc}) ainsi que par leurs concentrations respectives $[Sub]$ et $[Rea]$. Comme ces derniers peuvent varier au cours de la réaction, le degré d'amplification ou de déplétion chirale sera dépendant du temps. Les différentes constantes ont été

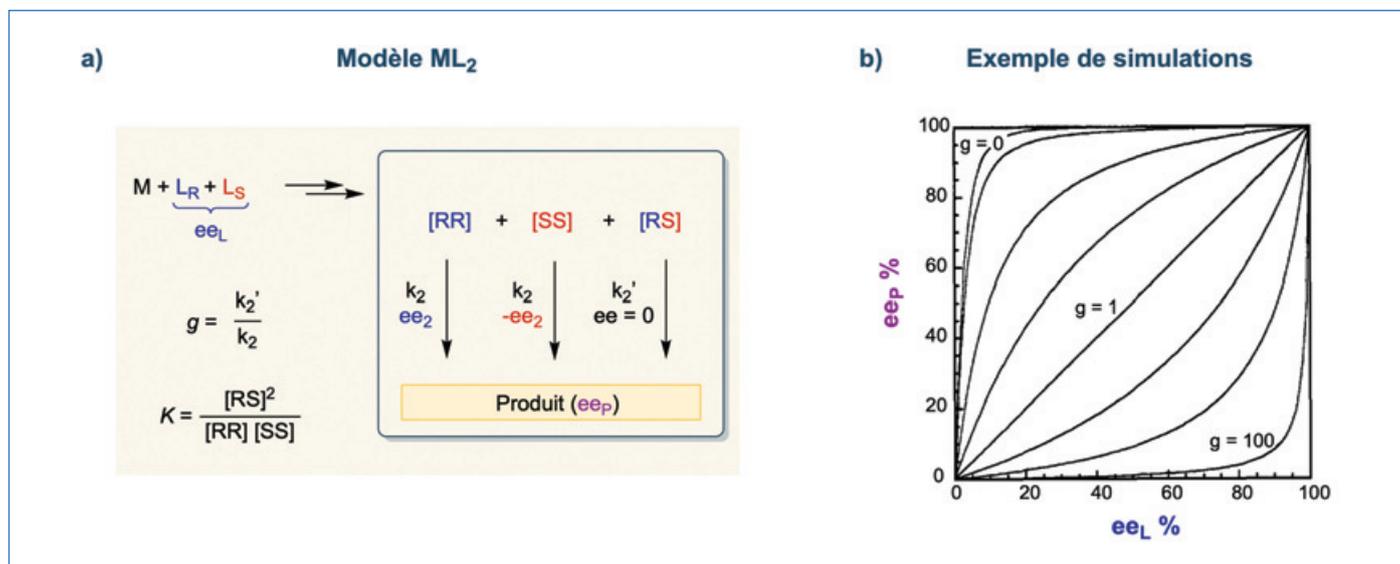


Figure 5 - a) Schéma général pour le modèle ML_2 qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$ (Éq. 3). L' ee_p dépendra de ee_L , de l'énantioselectivité des dimères, des quantités relatives des catalyseurs présents et de leur réactivité relative g . b) Exemple de courbes pour le modèle ML_2 avec $K = 2\,500$, $ee_2 = 100\%$ et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$) [3].

introduites dans les équations différentielles d'un modèle cinétique qui rend compte des phénomènes et permet la simulation de courbes de NLE (ou, inversement, la détermination de constantes à partir d'une courbe expérimentale).

Les modèles ML_n : un seul niveau d'agrégation

Les modèles ML_n ($M = \text{métal}$, $L = \text{ligand}$; applicable également à une stoechiométrie métal/ligand 1:1 notée alors $(ML)_n$) développés par Kagan diffèrent de celui de Noyori dans le sens où l'espèce chirale n'existe que sous un seul degré de complexation ou d'agrégation, c'est-à-dire : uniquement ML_2 ou $(ML)_2$ sont présents, ou alors ML_3 ou $(ML)_3$ etc. [3]. En revanche, tous les complexes ou agrégats au sein d'un modèle sont potentiellement catalytiquement actifs [2]. L'émergence de NLE dépend alors principalement de leurs cinétiques respectives et de leur stabilité relative.

• Modèle ML_2

Si l'on considère une agrégation dimérique $(ML)_2$ ou une association de deux ligands sur un métal ML_2 , trois stéréoisomères sont possibles : deux espèces homochirales (RR et SS) qui catalysent la réaction énantioselective avec des excès énantiomériques de valeurs opposées, ainsi qu'une espèce hétérochirale (RS, aussi appelée « composé méso ») qui donne un produit racémique (figure 5A). Le signe du NLE dépend alors des constantes cinétiques relatives de ces espèces : si RS est plus actif ($g > 1$; figure 5B), l'activité catalytique provient principalement du dimère racémique, qui donne nécessairement un produit également racémique et ee_p est donc abaissé (NLE négatif). En revanche, si les dimères homochiraux sont plus actifs ($g < 1$; figure 5B), une amplification chirale est observée puisqu'une partie du catalyseur est séquestrée dans un dimère racémique peu (ou pas) actif. La distribution entre dimères homo- et hétérochiraux (définie par K) module l'amplitude du NLE, surtout quand il s'agit d'un NLE positif. Contrairement au modèle de Noyori, l'association du substrat et du réactif au catalyseur est négligée : le degré d'amplification ou de déplétion est donc indépendant du temps. Ainsi, la courbe obtenue de l' ee_p en fonction de ee_L est le résultat de ces trois espèces catalysant la réaction avec des vitesses différentes (k_2 et k_2').

Bien que les modèles ML_2 et de Noyori soient différents, les deux n'ont qu'un seul type de catalyseur donnant le produit chiral (respectivement RR/SS ou R/S) ; les deux donnent des courbes d'allure identique. Pour distinguer une activité catalytique d'un monomère par rapport à un dimère, la courbe NLE en elle-même ne suffit pas : elle doit être complétée d'études cinétiques pour lesquelles Noble-Terán *et al.* ont développé une procédure simplifiée [19].

• Modèle ML_3

Cette équivalence d'aspect de courbe n'est plus forcément vraie pour un système à un degré d'agrégation plus élevé : le modèle ML_3 (figure 6A) peut donner des courbes similaires (sans être forcément identiques ; figure 6B, haut) à ML_2 ou Noyori, mais aussi totalement différentes, comme les NLE hyperpositifs (figure 6A, bas). La différence provient du fait que l'agrégation trimérique génère plusieurs espèces non racémiques catalytiquement actives. L'espèce homochirale RRR peut donner un produit avec un ee (ee_3) différent de celui généré par l'espèce hétérochirale RRS (ee_3'). Si c'est le catalyseur RRS qui est le plus énantioselectif, baisser ee_L en partant de 100 % ee_L (où il n'y a que RRR) permet l'entrée en jeu de RRS et donc d'augmenter ee_p jusqu'à atteindre une valeur maximale (figure 6B, bas). Passé ce point, baisser ee_L davantage fait chuter ee_p par l'accumulation des énantiomères opposés (RSS et SSS). C'est la différence de ee_3 et ee_3' qui induit des maximums et minimums caractéristiques des NLE hyperpositifs, voire même énantiodivergents si les deux sont de signes opposés. Ici aussi, l'aspect et la forme de la courbe NLE dépendent des constantes cinétiques respectives (exprimées par le paramètre g). Dans cette version du modèle, les trimères sont supposés avoir une distribution statistique ; la version complète invoque aussi l'équilibre entre trimères homo- et hétérochiraux [3].

Le modèle monomère-dimère $ML1-2$

Ce modèle, que nous avons proposé en 2020 [11], est le premier modèle à prendre en compte un système dans lequel le catalyseur existe sous deux degrés d'agrégation simultanément actifs : des espèces monomériques en équilibre avec des espèces dimériques, c'est à dire R/S et RR/SS/RS⁽²⁾.

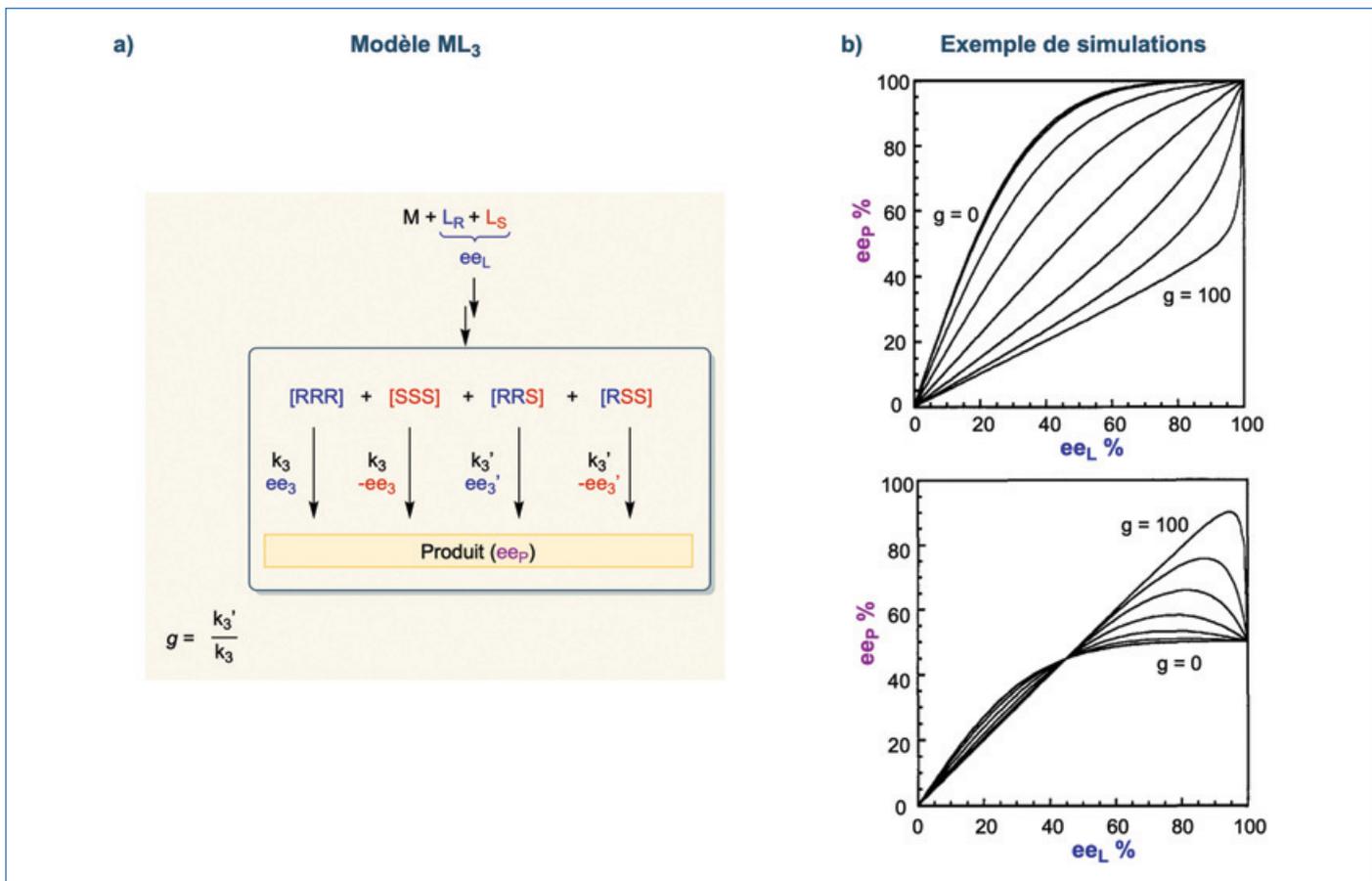


Figure 6 - a) Schéma général pour le modèle ML₃ qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$. L' ee_p dépendra de ee_L , de l'énantioselectivité des espèces trimériques et de leur réactivité relative g . b) Modélisation de courbes pour le modèle ML₃ dans deux cas différents de ee_3 et ee_3' et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$) (haut : $ee_3 = 100\%$, $ee_3' = 50\%$; bas : $ee_3 = 50\%$, $ee_3' = 100\%$ [3]).

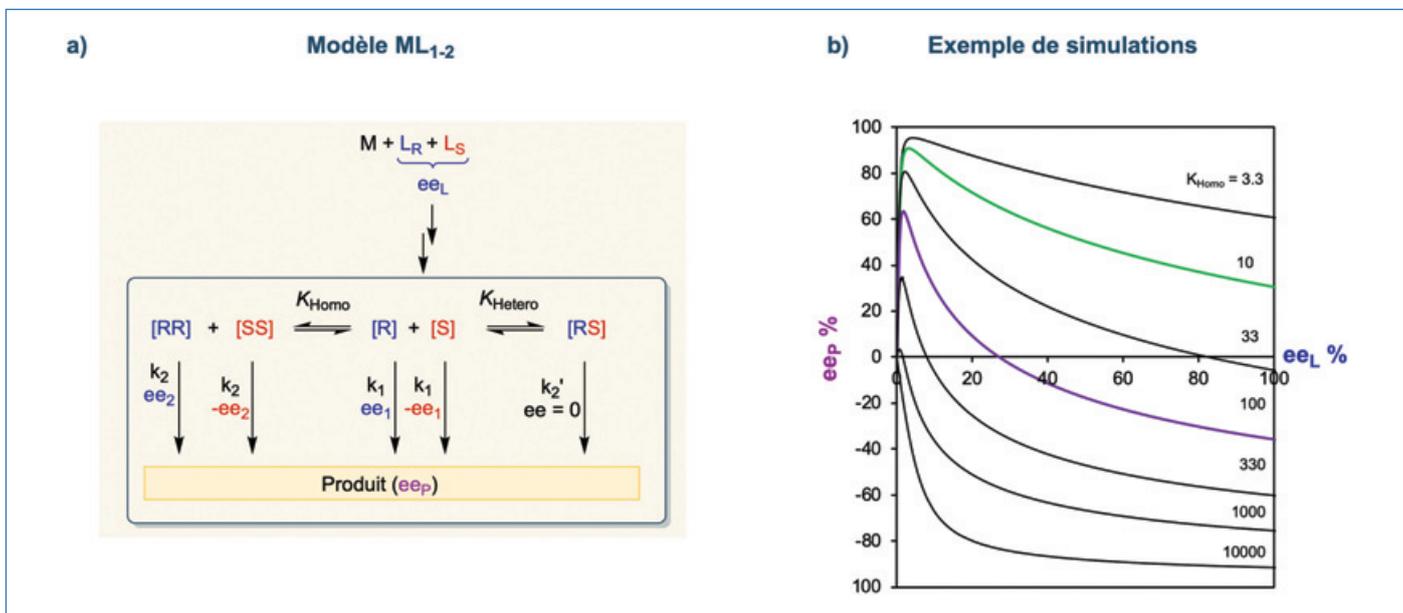


Figure 7 - a) Schéma général pour le modèle ML_{1,2} qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$. L' ee_p dépendra de l'activité des espèces monomériques et dimériques. b) Exemple de simulation de courbes pour le modèle ML_{1,2} avec $K_{Hetero} = 330\,000$, $k_1 = k_2 = 10\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, $k_2' = 0$, $ee_1 = 100\%$, $ee_2 = -100\%$, $[\text{Cat}_{tot}] = 0,11\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ et différentes valeurs de K_{Homo} [11].

Chacune de ces espèces catalyse la réaction, mais avec des constantes de vitesse et des énantiométries différentes. Ainsi, l'excès énantiomérique du produit obtenu sera dépendant autant de l'énantioselectivité que de la constante de vitesse de chaque espèce, mais également des constantes de dimérisation (K_{Homo} et K_{Hetero}). La *figure 7A* montre le schéma général du modèle.

La *figure 7B* présente un exemple de simulation dans des conditions qui peuvent donner lieu à des courbes non standards. Considérons un équilibre fortement décalé vers la formation de dimères hétéochiraux qui ne catalysent pas la réaction ($k_2' = 0$), des conditions qui piègent les espèces racémiques favorisant une amplification asymétrique du système ; seules les espèces dimériques homochirales et les

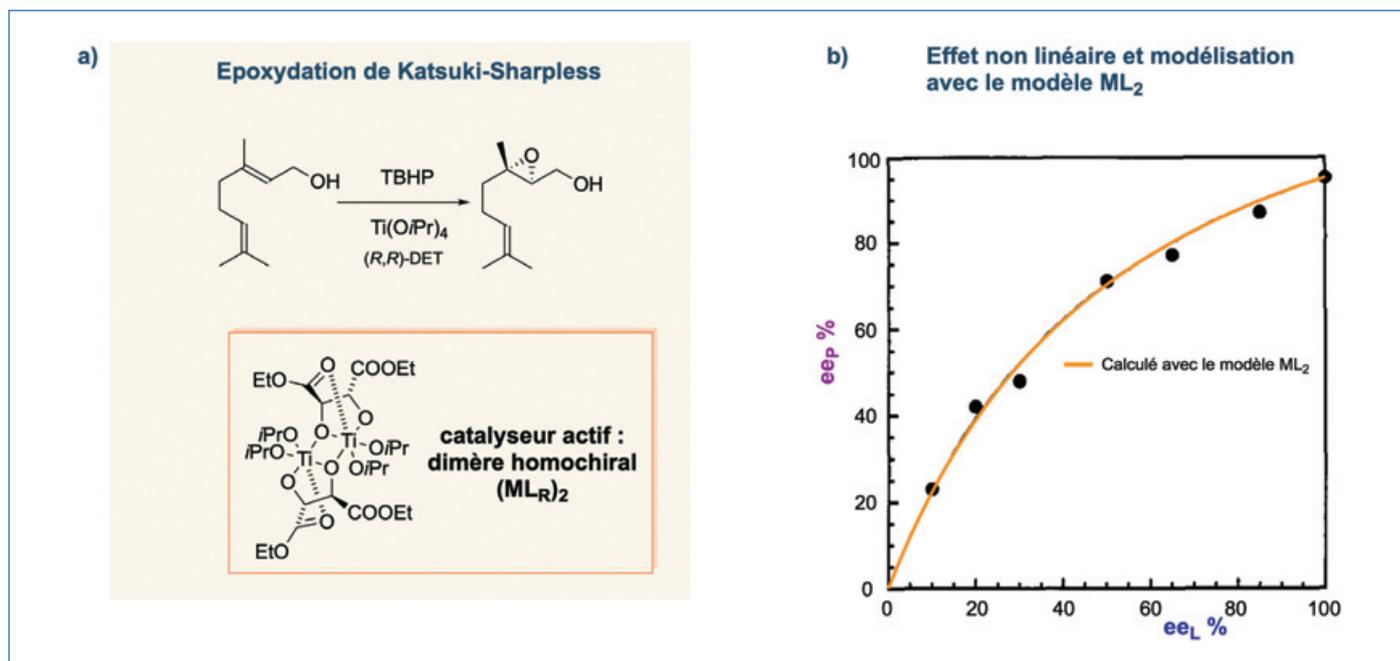


Figure 8 - a) Réaction d'époxydation asymétrique de Katsuki-Sharpless avec le gérianiol comme substrat et le diéthyltartrate comme ligand chiral (énantiomère majoritaire *R,R*). L'espèce active est un complexe dimérique de titane homochiral (ML_2). b) Effet non linéaire observé ; superposition des résultats expérimentaux et de la modélisation avec le modèle ML_2 [3].

espèces monomériques sont des catalyseurs efficaces (par exemple $k_1 = k_2 = 10$) qui donnent comme produit les énantiomères opposés ($ee_1 = 100\%$; $ee_2 = -100\%$). En variant K_{Homo} , la constante d'équilibre entre les espèces dimériques homochirales et les espèces monomériques, ces simulations prédisent à la fois l'effet hyperpositif (par exemple, la courbe verte $K_{Homo} = 10$) et l'effet énantiodivergent (comme la courbe violette, $K_{Homo} = 100$). Ces deux effets ont donc comme origine commune la présence de deux espèces actives : un monomère et un dimère, catalysant la même réaction mais avec une énantioselectivité différente.

Ce modèle partage des similitudes avec le modèle ML_3 , comme la présence de deux espèces catalytiques non racémiques différentes (respectivement $R + RR$ et $RRR + RRS$, ainsi que leurs énantiomères respectifs) et la possibilité d'induire des NLE hyperpositifs et énantiodivergents. Cependant, les deux sont distinguables : le ee_P maximal est obtenu à de bas ee_L dans le modèle ML_{1-2} et à de hautes valeurs d' ee_L dans ML_3 .

Exemples expérimentaux d'effets non linéaires

Réaction d'époxydation de Katsuki-Sharpless

L'un des premiers systèmes étudiés par Kagan a été l'époxydation de Katsuki-Sharpless, qui fait intervenir un complexe de titane(IV) avec le tartrate de diéthyle comme ligand chiral [20]. Le complexe catalyse la réaction d'époxydation d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle ($tBuOOH$ (TBHP)) et l'on observe un (+)-NLE (figure 8). Des études spectroscopiques, notamment par RMN, ont montré que le complexe tartrate/ $Ti(OiPr)_4$ 1:1 existe sous forme de dimères $[ML]_2$ en solution, et qu'il s'agit de l'espèce catalytiquement active. Le (+)-NLE observé est donc cohérent avec un modèle ML_2 où des dimères homo- et hétérochiraux interviennent en tant qu'espèces catalytiques, l'espèce homochirale étant plus réactive que l'espèce hétérochirale. Il en résulte un produit énantioselectivement plus enrichi par rapport à ce que l'on pourrait attendre d'une relation linéaire.

Réaction d'addition de dialkylzinc sur un aldéhyde

• Ligand diaminoisobornéol

L'addition asymétrique de dialkylzinc sur des aldéhydes catalysée par des aminoalcools a été développée par Oguni et Omi, puis étudiée par le groupe de Noyori, en particulier avec le diaminoisobornéol (DAIB) comme ligand (figure 9) [16, 21]. Celui-ci est non seulement un excellent catalyseur asymétrique (90 à 98 % d' $ee_{Produit}$) mais montre un des (+)-NLE les plus marqués à l'époque [17-18]. Ici, le complexe monomérique DAIB-ZnR ($R = Et, Me$) forme des dimères homo- et hétérochiraux qui sont en équilibre avec l'espèce monomérique en solution. Ces espèces ont pu être isolées et entièrement caractérisées par spectroscopie de RMN et par diffraction des rayons X. Ces dimères sont inactifs et n'agissent que comme des réservoirs. Comme les dimères hétérochiraux sont plus stables que leurs équivalents homochiraux (les constantes d'équilibre diffèrent d'un facteur 10^3), il en résulte que l'excès énantioselectif de la proportion d'espèce monomérique active est fortement augmenté par rapport à l'excès énantioselectif initial (ee_{Ligand}). En d'autres termes, les dimères hétérochiraux piègent une fraction importante du ligand sous sa forme racémique. Le modèle permettant de comprendre l'effet non linéaire observé ici s'inspire du modèle ML_2 de Kagan, mais avec une espèce active monomérique.

• Ligands éphédrine

L'addition d'un dialkylzinc sur des aldéhydes aromatiques est aussi efficacement catalysée par d'autres aminoalcools chiraux, tels que les dérivés de l'éphédrine. Au sein du laboratoire, nous avons étudié en détail la réactivité de ce type de ligands et observé qu'ils se comportent différemment du DAIB. Ici, plusieurs systèmes catalytiques sont présents : des espèces monomériques et des espèces dimériques (figure 10). Cette situation induit des effets non linéaires inhabituels tels qu'un effet non linéaire hyperpositif avec le ligand *N*-benzyléphédrine (NBE) [7, 22] (figure 10B), ainsi qu'avec le ligand *N*-pyrrolidinylnoréphédrine (NPNE) [23]. Les résultats observés sont dus à la conjonction de deux phénomènes : la précipitation

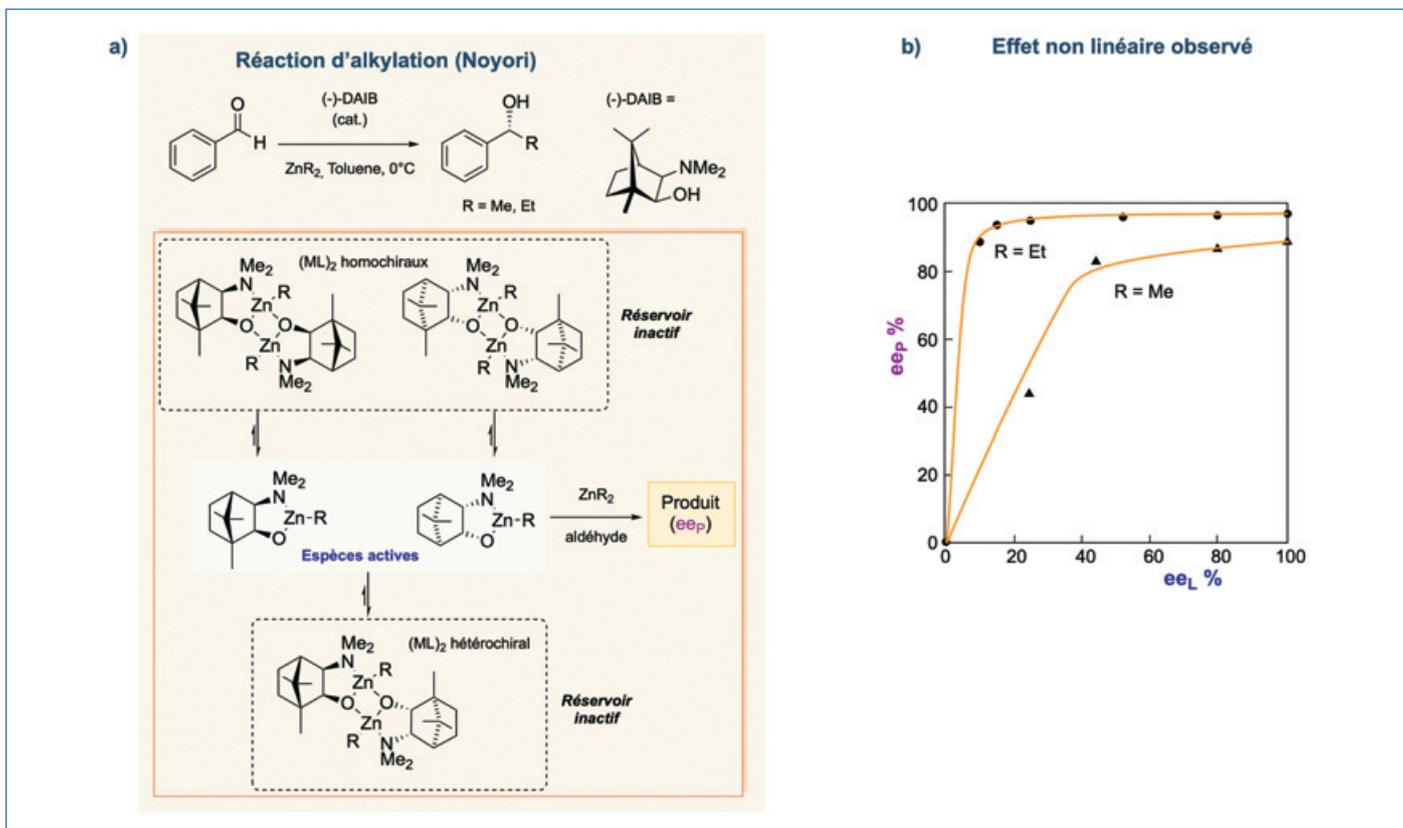


Figure 9 - a) Réaction d'alkylation du benzaldéhyde, catalysée par le DAIB. Mécanisme selon le modèle de la figure 4 : l' ee_P global est une conséquence du rapport R/S des catalyseurs monomériques actifs ; les dimères sont inactifs et forment un réservoir. Le rapport R/S des catalyseurs actifs dépend de l'excès énantiomérique du ligand (ee_L) et des constantes de dimérisation pour former les dimères. Si l'espèce dimérique hétérochirale est plus stable que l'espèce dimérique homochirale, alors un effet non linéaire positif est observé. b) Effet non linéaire observé expérimentalement avec $ZnEt_2$ ou $ZnMe_2$ comme réactif [18].

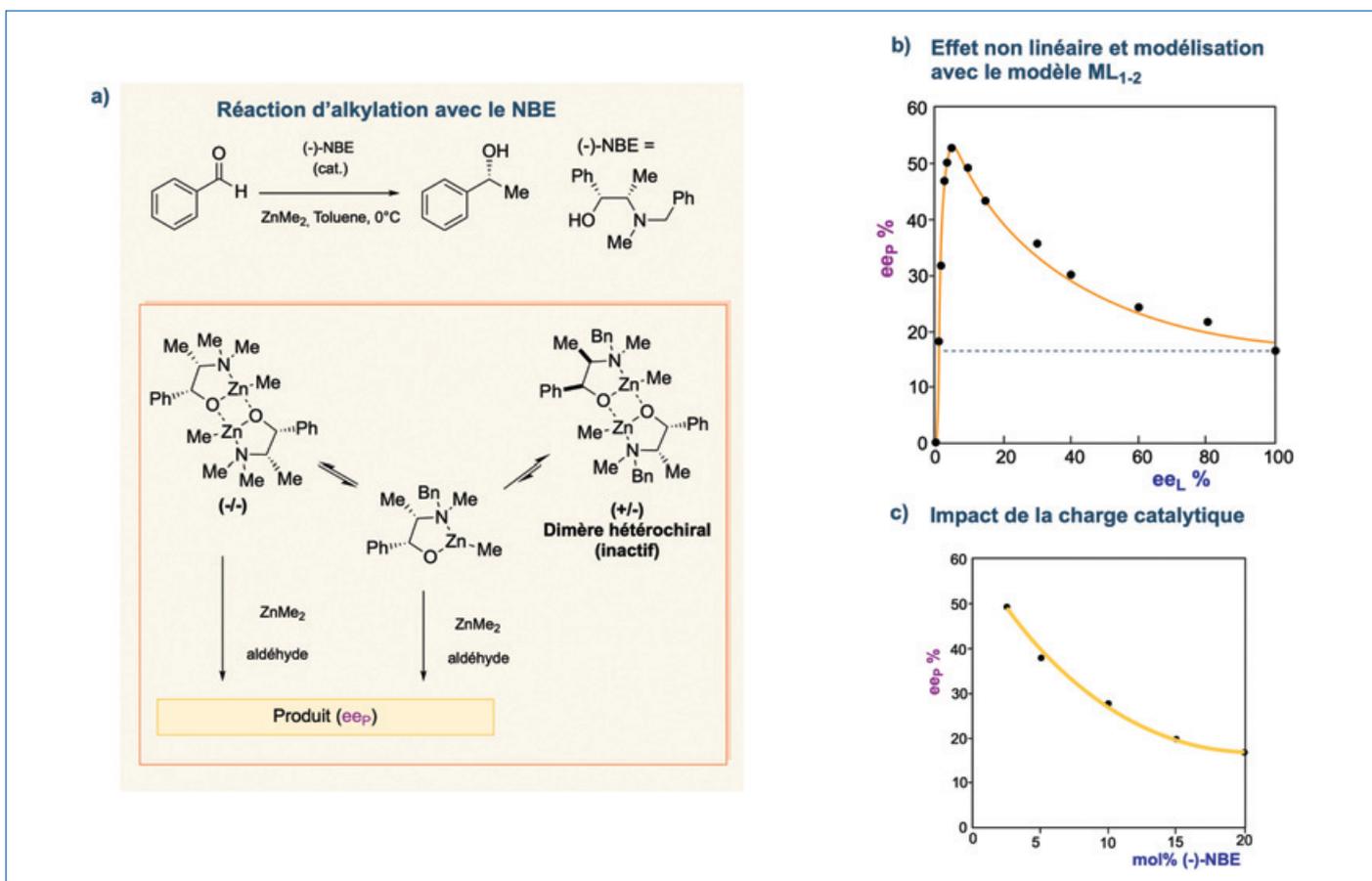


Figure 10 - a) Réaction d'alkylation catalysée par le NBE. b) Corrélation entre l'effet hyperpositif observé (points en noir) et la modélisation utilisant le modèle monomère-dimère (voir figure 7). c) Impact de la charge catalytique sur l'ee du produit avec le ligand énantio pur (-)-NBE [7, 24].

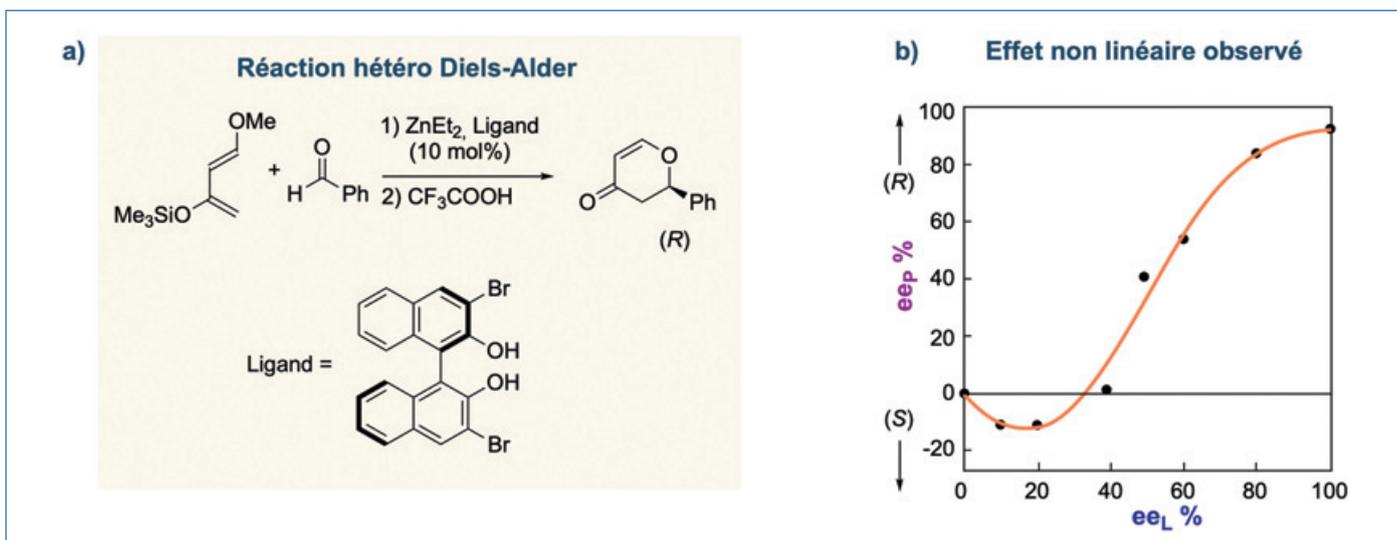


Figure 11 - a) Réaction de type Diels-Alder catalysée par un complexe de zinc chiral. b) Effet non linéaire observé ; le signe du produit peut être inversé en variant l'excès énantiomérique du ligand. La forme énantiodivergente de la courbe pourrait être expliquée par un mécanisme de type ML_{1-2} [10, 25].

des dimères racémiques qui vont constituer un réservoir inactif et laisser l'énantiomère majoritaire en solution. Celui-ci va donner des catalyseurs monomériques et dimériques en compétition (et en équilibre) pour donner le même produit mais avec des énantiosélectivités différentes. Ces conclusions ont été étayées par différentes études, notamment par spectroscopie de RMN. Ainsi, plus $\text{ee}_{\text{Ligand}}$ est faible, plus la proportion de dimères racémiques (qui précipitent) est grande ; une conséquence de ce phénomène est que la quantité d'espèces actives en solution est plus faible. Or la proportion relative dimères/monomères en solution va évoluer en fonction de cette concentration. Avec l'abaissement de la concentration globale d'espèces actives, l'équilibre va favoriser l'espèce monomérique qui est la plus énantiosélective – $\text{ee}_{\text{Produit}}$ augmente, alors qu' $\text{ee}_{\text{Ligand}}$ diminue. Une expérience simple pour vérifier cette hypothèse est présentée (figure 10C) : l'excès énantiomérique du produit de la catalyse avec le ligand énantio-pur est présenté en fonction de la quantité de ligand présent (exprimée en pourcentage molaire). Plus la quantité de catalyseur est faible, meilleure est l'énantiosélectivité ! Cette observation contre-intuitive est une signature de la présence d'un équilibre $\text{ML}/(\text{ML})_2$ (c'est-à-dire ML_{1-2}) avec la prédominance d'espèces monomériques à faible charge catalytique, et inversement.

Le dimère homochiral génère quant à lui le produit avec un ee plus faible, voire négatif (c'est-à-dire majoritairement l'autre énantiomère du produit) comme le montre le système avec la *N*-méthylphédrine (NME) [11] : nous passons alors d'un énantiomère de produit à l'autre en variant $\text{ee}_{\text{Ligand}}$.

Réaction de Diels-Alder énantiodivergente

La réaction de Diels-Alder est une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de cycles à six chaînons. Sa version asymétrique a été largement étudiée et certains effets non linéaires significatifs ont été remarqués. Des NLE positifs ont été observés en utilisant des catalyseurs de types BINOL-titane (BINOL = 1,1'-bi-2-naphthol) ou encore TADDOL-titanium (TADDOL = $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryle-2,2-disubstitué 1,3-dioxolane-4,5-diméthanol) [4]. Une réaction de Diels-Alder fut développée en 2008 par le groupe de Yu en utilisant un complexe titane-BINOL fonctionnalisé. Un NLE positif a été observé, suivi d'un effet énantiodivergent à mesure que l'ee du ligand BINOL

utilisé diminuait [9]. Un effet énantiodivergent a également été observé par le groupe de Ding dans des réactions de Diels-Alder catalysées au zinc avec des ligands BINOL (figure 11) [10, 25]. D'après les auteurs, cet effet est dû à la présence de nombreux agrégats dans le milieu, et ne suit pas un comportement prédit par les modèles de Kagan. Ils ont également observé qu'en présence de différentes imines, le même système catalytique montre alors des NLE positifs. Ces résultats sont expliqués par la dissociation des agrégats homochiraux en présence d'imine, donnant une espèce monomérique chirale qui catalyse la réaction. Les agrégats hétérochiraux, plus stables et non dissociés, jouent alors un rôle de réservoir en enrichissant l'ee des espèces actives du milieu. Une explication plausible du phénomène énantiodivergent observé serait un mécanisme de type ML-ML_2 tel que nous l'avons décrit précédemment, c'est-à-dire un catalyseur de zinc mononucléaire [ML] en compétition avec un catalyseur dinucléaire de type $[\text{ML}]_2$, ou éventuellement à des niveaux d'agrégation plus élevés. Il serait donc très intéressant de reprendre les travaux avec ces nouvelles avancées.

Vers la chimie des systèmes

En catalyse asymétrique, la présence – compétitive – d'espèces actives à différents niveaux d'agrégations est très peu documentée et étudiée. Nos études récentes nous amènent à considérer que ce scénario est peut-être plus courant qu'on ne le pensait [26]. Nous avons pu voir dans cet article que les mécanismes induisant ces phénomènes d'amplification par NLE reposent sur des concepts simples impliquant des interactions d'énantiomères entre eux, c'est-à-dire purement des « perturbations diastéréomériques ». Différents scénarios d'effets non linéaires sont possibles, allant d'un effet non linéaire positif à un effet non linéaire hyperpositif ou énantiodivergent. Nous avons présenté schématiquement les différents modèles expliquant ces phénomènes, du modèle le plus simple (modèle de l'effet réservoir) aux modèles de type ML_n . Enfin, l'introduction de modèles intégrant des catalyseurs actifs à différents niveaux d'agrégation permet d'expliquer les effets non linéaires les plus récents et les plus intrigants, tels que les NLE hyperpositifs ou les NLE énantiodivergents.

Réciproquement, l'observation expérimentale d'un NLE et la forme de la courbe permettent de remonter au mécanisme qui en est l'origine. Ainsi, l'étude expérimentale $ee_{\text{produit}} = f(ee_{\text{Ligand}})$ est devenue un outil pour déterminer le mécanisme intime de la réaction, en prenant cependant quelques précautions pour éviter d'éventuelles erreurs, comme par exemple le fait que l'absence de NLE ne traduit pas systématiquement une absence d'agrégation [27]. En effet, en présence de plusieurs types de catalyseurs énantiomériques en compétition (comme le modèle ML₁₋₂), nous avons récemment démontré (théoriquement et expérimentalement) que des configurations de paramètres peuvent conduire à des tracés linéaires. Ainsi la recherche d'effets non linéaires reste un outil utile pour trouver des preuves de l'agrégation, mais elle doit être complétée par d'autres méthodes analytiques afin d'éviter toute conclusion erronée.

La vie telle que nous la connaissons est homochirale, mais l'origine de l'homochiralité biologique est une question qui intrigue depuis longtemps les scientifiques. L'une des explications plausibles se trouve dans les mécanismes d'amplification asymétrique, qui sont l'un des aspects les plus fascinants des effets non linéaires. Un chemin vers la vie peut être vu comme un enchevêtrement croissant de complexité chimique et physique [28]. Il existe un nouveau domaine de recherche – appelé « chimie des systèmes » – qui cherche à comprendre les origines chimiques de l'organisation biologique en étudiant l'émergence des propriétés du système plutôt que de ses composants isolés. Les effets non linéaires pourraient être pris en compte dans ce contexte de complexité et nos travaux récents renforcent l'idée que cette approche devrait être envisagée [29].

Les auteurs remercient le CNRS, l'Université de Strasbourg, l'ITI QMat et l'ITI CSC pour le financement de ces travaux, ainsi que Jean Pierre Foulon et Julien Lalande pour leurs conseils avisés.

⁽¹⁾ Notre article se concentre sur la catalyse asymétrique, mais ces concepts peuvent être appliqués de la même manière à la synthèse asymétrique. Ainsi nous emploierons le terme de ligand chiral plutôt que d'auxiliaire chiral par la suite.

⁽²⁾ Ce modèle peut également être appliqué à un équilibre ML/ML₂.

[1] L. Pasteur, Mémoire de L. Pasteur sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotatoire, *C. R. Acad. Sciences*, **1848**, T. 26, p. 535-539.

[2] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S.-H. Zhao, C. Agami, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric synthesis. Examples in asymmetric oxidations and aldolization reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 2353-57.

[3] D. Guillauneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 9430-39.

[4] C. Girard, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric synthesis and stereoselective reactions: ten years of investigation, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, p. 2922-59.

[5] T. Satyanarayana, S. Abraham, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2009**, 48, p. 456-494.

[6] D. G. Blackmond, The origin of biological homochirality, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2019**, 11, a032540.

[7] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Hyperpositive nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Nat. Catal.*, **2020**, 3, p. 422-426.

[8] P. Wipf, N. Jayasuriya, S. Ribe, On the role of chiral catalysts in the alkenyl zirconocene/zinc addition to aldehydes: a study of ligand loading and asymmetric amplification, *Chirality*, **2003**, 15, p. 208-212.

[9] X.-B. Yang, J. Feng, J. Zhang, N. Wang, J.-L. Liu, X.-Q. Yu, BINOL-titanium catalyzed hetero-Diels-Alder reactions, *Org. Lett.*, **2008**, 10, p. 1299-302.

[10] H. Du, J. Long, J. Hu, X. Li, K. Ding, 3,3'-Br₂-BINOL-Zn complex: a highly efficient catalyst for the enantioselective hetero-Diels-Alder reaction, *Org. Lett.*, **2002**, 4, p. 4349-52.

[11] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Hyperpositive non-linear effects: enantiodivergence and modelling, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, p. 12453-463.

[12] A. Horeau, J.P. Guetté, *Tetrahedron*, **1974**, 30, p. 1923-31.

[13] H. Wynberg, B. Feringa, Enantiomeric recognition and interactions, *Tetrahedron*, **1976**, 32, p. 2831-34.

[14] M. Kalek, G.C. Fu, Caution in the use of nonlinear effects as a mechanistic tool for catalytic enantioconvergent reactions: intrinsic negative nonlinear effects in the absence of higher-order species, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, p. 4225-29.

[15] C. Ali, D.G. Blackmond, J. Burés, Kinetic rationalization of nonlinear effects in asymmetric catalytic cascade reactions under Curtin-Hammett conditions, *ACS Catal.*, **2022**, 12, p. 5776-85.

[16] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 6071-72.

[17] M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. Mechanism and nonlinear effect, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 4028-36.

[18] M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, Quantitative analysis of the chiral amplification in the amino alcohol-promoted asymmetric alkylation of aldehydes with dialkylzincs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, p. 9800-809.

[19] M. E. Noble-Terán, T. Buhse, J.-M. Cruz, C. Coudret, J.-C. Micheau, Nonlinear effects in asymmetric synthesis: a practical tool for the discrimination between monomer and dimer catalysis, *ChemCatChem*, **2016**, 8, p. 1836-45.

[20] M.G. Finn, K.B. Sharpless, Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, p. 113-126.

[21] N. Oguni, T. Omi, Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, p. 2823-24.

[22] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Observation of hyperpositive non-linear effect in catalytic asymmetric organozinc additions to aldehydes, *Chirality*, **2020**, 32, p. 1250-56.

[23] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Observation of hyperpositive non-linear effect in asymmetric organozinc alkylation in presence of *N*-pyrrolidinyl norephedrine, *Molecules*, **2022**, 27, 3780.

[24] Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Non-linear effects in asymmetric catalysis: impact of catalyst precipitation, *ChemCatChem*, **2022**, 14, e202200165.

[25] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, K. Ding, One catalyst for two distinct reactions: sequential asymmetric hetero Diels-Alder reaction and diethylzinc addition, *Tetrahedron*, **2005**, 61, p. 9465-77.

[26] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Catalyst or catalyst system? Nonlinear behaviour and the limits of mechanistic understanding in proline-based asymmetric catalysis, *Nat. Synth.*, accepté ; *ChemRxiv*, Cambridge Open Engage, **2023**, DOI 10.26434/chemrxiv-2023-qgm7t.

[27] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Absence of non-linear effects despite evidence for catalyst aggregation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 21, p. 2916-2922.

[28] J.M. Lehn, Perspectives in chemistry-steps towards complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 2836-50.

[29] Voir les grandes lignes des effets non linéaires: https://fr.wikipedia.org/wiki/Effets_non_lin%C3%A9aires_en_catalyse_asym%C3%A9trique

Thibault THIERRY¹, postdoctorant, **Johanna FREY**², attachée de recherche (lauréate du prix SCF-DCO Henri Kagan 2021), **Yannick GEIGER**³, postdoctorant (lauréat du prix SCF-DCO Henri Kagan 2020), et **Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ**^{*1}, directeur de recherche CNRS, président de la division SCF Chimie de coordination.

¹Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), Université de Strasbourg-CNRS UMR 7504.

²Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA), UMR 7042, Université de Haute-Alsace (UHA), Université de Strasbourg, CNRS, Mulhouse.

³Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen, Nijenborgh 4 (Pays-Bas).

* bellemin@unistra.fr

**LE VILLAGE
ACCUEILLE LES FUTURS
CHAMPIONS
DE LA CHIMIE**

60 ENTREPRISES 40 ÉCOLES & PARTENAIRES

**2 JOURS
POUR TROUVER
TA FORMATION
ET TON FUTUR
MÉTIER !**

**O1+O2
M² A⁰ R² S⁴**
villagedelachimie.org

PARIS MONTREUIL EXPO

ENTRÉE LIBRE

128, RUE DE PARIS - 93100 MONTREUIL (M) ROBESPIERRE

ANIMATIONS + CONFÉRENCES + RÉALITÉ VIRTUELLE

Prix et distinctions

De nouveaux membres élus à l'Académie des sciences

L'Académie des sciences vient d'élire dix-huit nouveaux membres, parmi lesquels :



• Hélène Olivier-Bourbigou

Diplômée de l'ENSC de Rennes, docteur en chimie de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Hélène Olivier-Bourbigou a débuté sa carrière en 1988 aux côtés d'Yves Chauvin (prix Nobel de chimie 2005), son directeur de thèse.

Elle conduit des recherches fondamentales et appliquées au sein d'IFP Energies nouvelles (IFPEN) sur la catalyse moléculaire pour des applications dans le domaine de la chimie. Depuis 2020, elle est responsable de programme à la Direction scientifique d'IFPEN où elle coordonne l'ensemble de la recherche fondamentale.

Co-auteur de 109 publications, 98 brevets, ses travaux contribuent au rayonnement de la catalyse française au niveau international et ont généré des applications industrielles pour une chimie plus durable. Elle est élue membre de l'Académie des technologies en 2017. Elle est en outre très impliquée dans la communauté de la catalyse : ancienne présidente de la division Catalyse de la SCF (2014-2020), membre des Conseils de l'EFCATS (European Federation of Catalysis Societies) (2013-2019) et de l'IACS (International Association of Catalysis Societies ; 2013-aujourd'hui) ; elle co-organise le congrès international sur la catalyse (ICC-2024) qui aura lieu à Lyon cette année.



• Christian Serre

Directeur de recherche au CNRS, Christian Serre dirige l'Institut des matériaux poreux de Paris (IMAP, UMR 8004, CNRS-ENS-ESPCI, PSL Université).

De formation ingénieur ESPCI, Christian Serre

a obtenu son doctorat en chimie en 1999 à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Après avoir débuté sa carrière scientifique en tant que chargé de recherche CNRS puis directeur de recherche (2009) à l'Institut Lavoisier de Versailles, il y a dirigé l'équipe « Solides poreux » entre 2008 et 2016. Fin 2016, il crée l'institut de recherche dédié aux matériaux poreux (IMAP), ainsi qu'à leurs applications potentielles dans les domaines de la santé, de l'environnement et de l'énergie.

Il a publié à ce jour plus de 400 articles et 10 chapitres de livres et est dépositaire de 36 familles de brevets, dont six sous licence. Il est le cofondateur d'une startup, SquairTech, dédiée à la qualité de l'air intérieur. Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS, une bourse du Conseil européen de la recherche, la Médaille Berthelot et le prix fondé par l'État de l'Académie des sciences.



• Bernard Henrissat

Bernard Henrissat est directeur de recherche émérite CNRS à l'Université de Marseille, où il a dirigé l'équipe de recherche « Glycogénomique ». Il est également professeur pour la Fondation Novo-Nordisk à l'Université technique du Danemark (département de biotechnologies et biomédecine) depuis 2021 et est membre du Conseil européen de la recherche.

Au fil des années, et profondément influencé par sa formation en chimie, il a étudié tous les aspects des enzymes glucidiques actives (CAZymes), de l'enzymologie mécaniste à la biologie structurale, de la bioinformatique à la génomique et à la métagénomique, de la science fondamentale aux applications. Il est probablement mieux connu pour avoir proposé au début des années 1990 la classification des enzymes actives sur les glucides en familles basées sur des séquences, une classification qui est en corrélation avec la stéréochimie de la réaction catalysée par ces enzymes et avec leur structure 3D. Cette classification, qui a profondément façonné ce domaine scientifique, sous-tend la base de données CAZy (www.cazy.org) lancée en 1998 et mise à jour mensuellement depuis. Au cours des dernières années, Bernard Henrissat a rapporté et continue de rapporter de nombreuses nouvelles familles et activités CAZymes, révélant progressivement leur immense diversité dans la biosphère.

Ses travaux, qui relient les glucides à la génomique et à la métagénomique, touchent tous les domaines dans lesquels les glucides complexes jouent un rôle.

Prix de la Femme d'Influence 2023

Parmi les lauréates récompensées lors de la cérémonie des dix ans du prix qui s'est tenue le 5 décembre dernier au Musée de l'Homme, figurent deux femmes scientifiques engagées pour la planète :



• Claude Grison

Directrice de recherche au CNRS, directrice du Laboratoire de chimie bio-inspirée et innovations écologiques (ChimEco), Claude Grison est à l'origine de plus de trente brevets du CNRS (dont Ecocatalyse®), permettant d'utiliser des

© Laurent Arduin.

Prix Jeunes pour l'environnement

PRIX JEUNES POUR L'ENVIRONNEMENT
APPEL À SOLUTIONS
17^e ÉDITION 2024

QUELLE TRANSITION ÉCOLOGIQUE POUR LE SECTEUR AÉRIEN ?

QUELLES SONT LES SOLUTIONS DU TRANSPORT AÉRIEN POUR RÉPONDRE AUX DÉFIS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE ET DE LA PERTE DE BIODIVERSITÉ ?

Technologies, comportements, nouveaux modes de travail, vos propositions doivent comporter au moins une réponse à ces questions :

- 1^{er} PRIX : 10 000 € - Shweir ADP
- 2^e PRIX : 5 000 € - Thibault Caporal
- 3^e PRIX : 1 000 € - Air France
- 4^e PRIX : 1 000 € - Institut de l'Environnement

SOYEZ AMBITIEUX, CRÉATIFS ET PERSUASIFS !

VOUS AVEZ MOINS DE 30 ANS ? PARTICIPEZ JUSQU'AU 22 MARS 2024.

INNOVATION ET DÉFI ÉCOLOGIQUE S'AJOUTENT. WWW.EPE-ASSO.ORG/PRIX-EPE-2024

Le prix Jeunes pour l'environnement donne l'occasion aux étudiants, jeunes diplômés ou actifs de moins de 30 ans d'apporter une réponse concrète à leurs convictions écologiques.

Cette année, le thème porte sur la transition écologique du transport aérien.

Date limite de réception des dossiers : 22 mars 2024.

• www.epe-asso.org/prix-epe-2024

plantes pour dépolluer progressivement les écosystèmes terrestres et aquatiques dégradés, mais aussi d'exploiter les éléments métalliques que ces plantes ont concentrés. Ses activités de recherche ont conduit à la création de deux entreprises, Bioinspir et Laboratoires Bioprotection. Elle est l'auteure de 178 publications et ouvrages, 45 brevets et 210 conférences. Ses travaux ont été récompensés par de nombreux prix scientifiques dont le prix de l'Inventeur européen 2022, le prix Alexandre Joannides et la Médaille de l'innovation du CNRS. Elle est membre de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie européenne des sciences.



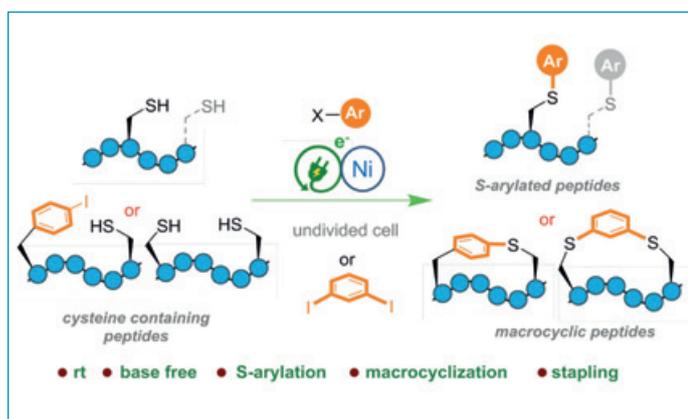
• Valérie Masson-Delmotte

Paléoclimatologue, directrice de recherche au CEA, Valérie Masson-Delmotte est coprésidente du groupe de travail n° 1 du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), et scientifique senior au Laboratoire des sciences du climat et de l'environnement (LSCE) de l'Institut Pierre Simon Laplace. Avec 250 publications évaluées par ses pairs, elle est l'une des scientifiques les plus citées dans le domaine des géosciences. Très active dans la sensibilisation et la communication scientifique, elle a contribué à plusieurs livres sur le changement climatique. Ses travaux scientifiques ont été reconnus par plusieurs prix, tels que le prix Descartes de la Commission européenne en 2008, le prix Irène Joliot-Curie en tant que Femme scientifique de l'année 2013, la Médaille du président du Comité scientifique de la recherche en Antarctique en 2020.

• www.femmesinfluence.fr

Recherche et développement

De l'électricité et du nickel pour booster les peptides thérapeutiques



Une nouvelle méthode catalytique qui utilise du nickel et de l'électricité permet de fonctionnaliser les fonctions thiols (-SH) de la cystéine d'un peptide. Cette approche permet également de générer des peptides cycliques plus stables que la molécule linéaire. © Samir Messaoudi.

Les peptides, molécules omniprésentes dans nos tissus et cellules, jouent un rôle crucial dans le monde foisonnant de la biochimie. Chaînes d'acides aminés plus courtes que les protéines, ils participent à une multitude de fonctions vitales, de la régulation hormonale à la défense immunitaire. Leur structure unique riche en fonctions chimiques leur confère une affinité et une sélectivité remarquables pour leurs cibles biologiques. Les peptides sont donc des candidats idéaux pour la conception de médicaments innovants et peu toxiques.

Afin de les rendre plus stables ou de contrôler leurs propriétés en les associant à d'autres entités chimiques, les peptides naturels ou synthétiques doivent cependant être fonctionnalisés. Les chimistes organiciens se heurtent ici à un défi de taille : comment fonctionnaliser un acide aminé d'un peptide sans altérer ses autres fonctions chimiques ? Des techniques existent, mais qui requièrent l'usage de métaux rares et coûteux comme le palladium ou l'or, ainsi que des conditions réactionnelles peu compatibles avec le milieu biologique.

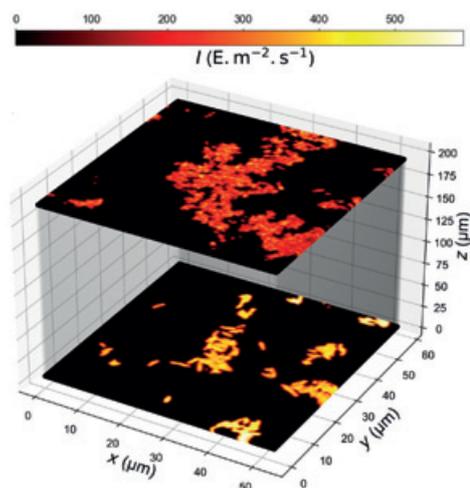
Au laboratoire BioCIS (Biomolécules : conception, isolement, synthèse - CNRS/Université Paris-Saclay/CY Cergy Paris Université), une équipe de chimistes recherche activement des méthodes catalytiques alternatives pour fonctionnaliser les biomolécules complexes (sucres, peptides et protéines) dans des conditions douces. Dans ce contexte, ils ont mis au point une méthode de fonctionnalisation innovante des peptides qui allie catalyse au nickel et électricité. Simple et biocompatible, cette technique de fonctionnalisation a permis aux scientifiques de greffer des motifs (hétéro)aromatiques sur la cystéine, un des acides aminés des peptides. Si le peptide présente une cystéine à chaque extrémité, cette approche permet même de transformer sa structure linéaire en structure cyclique. Cette cyclisation des peptides est très avantageuse en termes de stabilité car elle permet d'éviter la dégradation par les enzymes dans l'organisme.

Cette technique douce et biocompatible ouvre de nombreuses perspectives pour le développement de peptides thérapeutiques ou de biomolécules fonctionnelles.

• Source : [INC/CNRS, 05/12/2023](https://doi.org/10.1002/anie.202315748).

Réf. : L. Shen, O. Monasson, E. Peroni, F. Le Bideau, S. Messaoudi, *Electrochemical nickel-catalyzed selective inter- and intramolecular arylations of cysteine containing peptides*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, <https://doi.org/10.1002/anie.202315748>.

Compter les photons grâce à des molécules fluorescentes



De la photothérapie à la microscopie en passant par la dépollution de l'eau, la lumière s'est imposée comme l'outil indispensable de nombreuses technologies. Pour ces applications comme dans des domaines de recherche plus en amont qui utilisent la lumière, chimistes, biologistes, physiciens et ingénieurs s'efforcent de mesurer avec précision le nombre de photons impliqués dans chaque processus physico-chimique ou biologique. Cependant, les approches existantes manquent de polyvalence et sont complexes à utiliser. Par exemple, la plupart des méthodes ne peuvent pas quantifier simultanément l'intensité lumineuse et la distribution spatiale de la lumière, ou alors elles ne peuvent le faire que dans

une plage limitée de longueurs d'onde et d'intensités. Ainsi, comment compter facilement et précisément les photons de toutes sortes de sources lumineuses ?

Dans le cadre du projet DREAM financé par le Conseil européen pour l'innovation (EIC) et dirigé par Ludovic Jullien du Laboratoire PASTEUR (Processus d'activation sélectif par transfert d'énergie uni-électronique ou radiatif - CNRS/ENS PSL/Sorbonne Université), un vaste consortium de chimistes, biologistes et physiciens s'est attaqué à cette question. Les scientifiques ont cherché des approches alternatives qui seraient à la fois plus simples, plus polyvalentes et plus précises. Ils ont ainsi développé deux protocoles complémentaires utilisant des actinomètres novateurs, des systèmes physiques ou chimiques capables de compter les photons. Basés sur la fluorescence et utilisant des colorants organiques et des protéines, ils se sont révélés rapides, sensibles et adaptables à divers systèmes d'imagerie.

Le premier protocole utilise cinq actinomètres moléculaires couvrant l'ensemble du spectre des ultraviolets et de la lumière visible. Ces systèmes moléculaires émettent des signaux fluorescents lorsqu'ils absorbent la lumière d'excitation à quantifier. Dans certaines conditions, ce protocole peut également cartographier la distribution spatiale de l'intensité lumineuse. Le deuxième protocole complète les actinomètres fluorescents du premier pour couvrir l'ensemble du spectre des longueurs d'onde. Cette fois, un fluorophore stable, substance chimique capable de réémettre de la lumière lorsqu'elle est excitée par la lumière, permet de recalculer l'intensité lumineuse d'une longueur d'onde à une autre. Ensemble, les deux protocoles peuvent être utilisés, même à faible luminosité, sur des périodes courtes et des plages étendues de longueurs d'onde.

L'équipe de recherche a appliqué avec succès ces protocoles pour caractériser la distribution spatiale de la lumière dans différents systèmes d'imagerie par fluorescence, ainsi que pour étalonner l'éclairage dans des instruments commercialement disponibles et des sources lumineuses. Ces protocoles, présentés dans *Nature Methods* et désormais accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique et industrielle, offrent une nouvelle opportunité d'affiner la compréhension des interactions lumière/matière, en particulier pour les spécimens biologiques et photosynthétiques.

• Source : INC/CNRS, 05/12/2023.

Réf. : A. Lahlou, H.S. Tehrani, I. Coghill, Y. Shpinov, M. Mandal, M.-A. Plamont, I. Aujard, Y. Niu, L. Nedbal, D. Lazar, P. Mahou, W. Supatto, E. Beaurepaire, I. Eisenmann, N. Desprat, V. Croquette, R. Jeanneret, T. Le Saux, L. Jullien, Fluorescence to measure light intensity, *Nature Methods*, 2023, 20, p. 1930-38, <https://doi.org/10.1038/s41592-023-02063-y>.

Un nouveau catalyseur pour former du dihydrogène à partir de l'eau

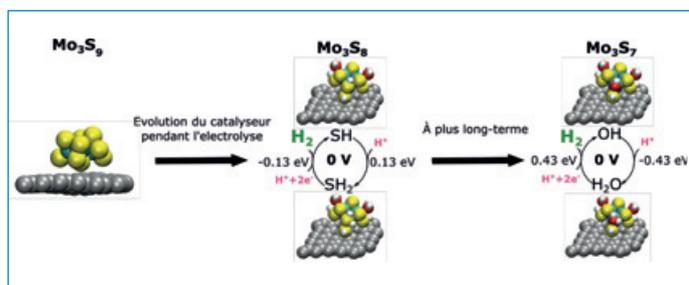


Schéma de l'évolution du nanocatalyseur : le trisulfure de molybdène perd une partie des atomes de soufre et des molécules d'eau se coordonnent sur les atomes de molybdène. Les groupements SH ou OH peuvent être protonés, initiant la production d'hydrogène. Soufre en jaune, carbone en gris, molybdène en vert, oxygène en rouge et hydrogène en blanc. © Nawras Abidi.

L'électrolyse de l'eau, qui permet la formation de dihydrogène et de dioxygène à partir d'eau et d'électricité, est l'un des enjeux de la transition énergétique pour la production décarbonée de dihydrogène. Les catalyseurs les plus efficaces sont rares et généralement à base d'un métal peu abondant et cher : le platine. Les remplacer par d'autres systèmes catalytiques est un des défis à relever si l'on veut rendre ce vecteur d'énergie compétitif.

Dans ce contexte, les trisulfures de molybdène (MoS_3) sont une alternative attractive car ils montrent une activité catalytique prometteuse. Ils sont plus abondants et donc moins coûteux, mais leurs performances sont encore loin d'atteindre celles du platine, d'où la nécessité de comprendre finement la manière dont ils fonctionnent, étape incontournable pour pouvoir espérer les améliorer.

Des équipes du Laboratoire de chimie (CNRS/ENS de Lyon) et d'IFP Energies nouvelles (IFPEN) ont ainsi mené une étude théorique de nanocatalyseurs amorphes de trisulfures de molybdène (MoS_3) supportés sur carbone pour étudier, au cours de leur fonctionnement, leur comportement encore largement méconnu.

Les nouvelles méthodes de simulation qu'ils ont mises au point pour étudier la stabilité et l'activité en condition d'électrolyse montrent que le catalyseur subit des modifications structurales au cours de la réaction de production du dihydrogène. Une partie des atomes de soufre est remplacée par des atomes d'oxygène et si ces échanges sont trop importants, le catalyseur perd alors son activité.

En améliorant la modélisation du potentiel électrochimique dans leurs calculs, les scientifiques ont également pu montrer que le mécanisme de la formation de dihydrogène passait par une étape unique de protonation du catalyseur, et non par un transfert couplé d'un proton et d'un électron toujours observé pour les catalyseurs métalliques. Un comportement qui pourrait expliquer l'origine de l'activité de MoS_3 et que l'on doit prendre en compte si l'on veut améliorer l'activité catalytique de ces systèmes.

• Source : INC/CNRS, 05/12/2023.

Réf. : N. Abidi, A. Sahu, P. Raybaud, S. Steinmann, Electrochemical potential-dependent stability and activity of MoS_3 during the hydrogen evolution reaction, *ACS Catalysis*, 2023, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.3c03292>.

BioDLab, un laboratoire commun pour comprendre l'usure des pneumatiques

Michelin, le CNRS et l'Université Clermont Auvergne (UCA) ont inauguré un laboratoire commun appelé « BioDLab » consacré à l'étude de la dégradation et biodégradation des gommages des pneumatiques. D'une durée de quatre ans, ce laboratoire a pour mission de développer des outils qui permettront de trouver des solutions concrètes pour rendre les particules d'usure bio-assimilables par l'environnement.

En effet, pour garantir la sécurité à l'automobiliste, le pneu doit d'abord adhérer à la route, avec pour conséquence une érosion générant des particules d'usure. Elles forment un mélange complexe pour lequel de nombreux phénomènes chimiques restent à découvrir, notamment sur leur évolution dans le temps lorsqu'elles se mélangent au sol et à l'eau.

À l'interface entre l'étude des matériaux, la chimie et la microbiologie, cette nouvelle collaboration entre le CNRS, Michelin et l'UCA vise à développer des méthodes d'évaluation de la dégradation de l'élastomère, composant essentiel des pneumatiques, et à produire une analyse fine qui permettra de comprendre les mécanismes en jeu. Les recherches

porteront en particulier sur le couplage entre la dégradation des gommages des pneumatiques, aussi appelées élastomères diéniques, via un procédé photo- et thermo-chimique, et leur biodégradation via des microorganismes isolés ou en consortium, mais aussi grâce à des enzymes surexprimées. Des méthodes d'évaluation des divers processus de dégradation seront développées et une analyse fine permettra de mieux comprendre les réactions physico-chimiques à l'œuvre.

• Source : CNRS/UCA/Michelin, 07/12/2023.

Un nouveau laboratoire pour la production d'hydrogène vert à échelle industrielle

La société Elogen, leader français de l'électrolyse PEM – une technologie prometteuse pour la production d'hydrogène vert –, le CNRS et l'Université Paris-Saclay ont signé une convention de partenariat actant la création d'un laboratoire commun de recherche.

L'hydrogène représente un levier d'avenir pour réussir la transition vers une société bas carbone, et ce dans tous les segments de l'économie. L'une des voies vers la production à échelle industrielle de ce gaz, tout en garantissant une empreinte carbone minimale, consiste à utiliser l'électrolyse PEM (membrane échangeuse de protons).

Avec la création de ce laboratoire, les trois partenaires ont pour ambition d'améliorer les processus actuels d'électrolyse PEM et d'explorer l'utilisation de différents matériaux disponibles en quantité afin d'accélérer la production d'hydrogène vert à grande échelle.

Le laboratoire sera hébergé au sein de l'Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO - CNRS/Université Paris-Saclay, membre de la Fédération Hydrogène du CNRS), l'un des plus grands laboratoires de recherche française en chimie, plus particulièrement en chimie organique et inorganique ainsi qu'en sciences moléculaires et des matériaux. Il réunira l'expertise scientifique de l'équipe de recherche et d'innovation en électrochimie pour l'énergie (ERIEE) de l'ICMMO en matière d'électrolyse de l'eau par PEM, de stockage et de purification d'hydrogène et celle des équipes d'Elogen, leader français de l'électrolyse de l'eau PEM avec plus de vingt-cinq ans d'expertise dans la conception, la fabrication et la commercialisation d'électrolyseurs.

Ce nouveau laboratoire s'inscrit dans la continuité de la convention de collaboration signée en décembre 2021 entre Elogen et l'Université Paris-Saclay afin de renforcer des liens tissés depuis plus de vingt ans et dans le contexte plus global des actions menées autour de l'énergie en tant que défi sociétal, notamment au sein de l'Institut de l'énergie soutenable (IES) porté par l'Université Paris-Saclay et dont le CNRS est partie prenante, mais également au sein du Campus des métiers et des qualifications (CMQ) « Énergie durable » (EDu) ou encore via le projet Compétences et métiers d'avenir (CMA) Hydrogène et technologies avancées des systèmes énergétiques (HTase) qui sont coordonnés par l'Université et dont le CNRS et Elogen sont partenaires.

• Source : CNRS, 10/11/2023.

Verdir la chimie des mousses polyuréthane

Sixième classe de polymères de commodité produits à l'échelle de 30 millions de tonnes par an, les matériaux polyuréthane sont des polymères issus de la réaction entre des briques de bases, les isocyanates et polyisocyanates, et des alcools. La résistance aux solvants, à la chaleur et à l'abrasion de ces

polymères en fait des matériaux de choix pour une multitude d'applications industrielles et domestiques telles que mousses isolantes, peintures, vernis, matériaux d'étanchéité, adhésifs. Les ingrédients isocyanates présentent cependant une toxicité bien établie ; l'exposition professionnelle par inhalation ou contact cutané à ces composés pouvant entraîner des allergies, des problèmes respiratoires, voire des maladies pulmonaires graves. Des réglementations strictes concernant leur manipulation, leur stockage et leur élimination ont ainsi été mises en place. Malgré leur indéniable utilité, la substitution de ces briques moléculaires incontournables en chimie organique et macromoléculaire par des précurseurs de moindre toxicité constitue donc un défi tant d'un point de vue fondamental qu'industriel et sanitaire.

Dans ce contexte, des chercheurs de l'Institut des sciences moléculaires (CNRS/Bordeaux INP/Université de Bordeaux) ont récemment mis au point une méthode qui permet d'incorporer des précurseurs de la fonction isocyanate sur la chaîne carbonée d'alcane ou de polymères tels que le polyéthylène (PE). Ces fonctions isocyanate masquées peuvent être facilement greffées sur les molécules carbonées par activation de liaisons carbone-hydrogène peu réactives à l'aide d'un réactif bon marché dérivé de l'urée. Tant que les fonctions restent masquées sous la forme du précurseur, les molécules qui les contiennent peuvent être manipulées sans risque. Ces fonctions peuvent ensuite être facilement démasquées dans la formulation finale pour réagir avec les alcools et générer la molécule ou le matériau désiré. Dans l'étude publiée dans *ACS Catalysis*, cette stratégie a été notamment appliquée à la fonctionnalisation du polyéthylène. Au-delà des polyuréthanes, les scientifiques montrent que cette stratégie de fonctionnalisation laisse également entrevoir des développements possibles pour le recyclage du PE par traitement des déchets de ce matériau délétères pour l'environnement.

• Source : INC/CNRS, 21/11/2023.

Réf. : J. Lusseau, F. Robert, Y. Landais, O-methyl-N-nitrosoarea as a NCO surrogate in Cu-catalyzed alkane C–H amidation. A masked isocyanate strategy, *ACS Catalysis*, 2023, <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c03293>.

Industrie

Prix Pierre Potier 2023

Créé en 2006 avec le ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique et porté aujourd'hui par la Fondation de la Maison de la Chimie et France Chimie, le prix Pierre Potier a pour objectif d'encourager les innovations des entreprises de la chimie en faveur du développement durable et de favoriser les démarches écoresponsables dans la filière.

Voici les lauréats de la 16^e édition :

- **Trophée** à **AXENS** pour le développement de technologies de production de carburant d'aviation durable permettant de minimiser l'empreinte carbone de l'aviation et de réduire les émissions du transport aérien.
- **Médaille** à **PolymerExpert** pour EstoGel® Green, un modificateur de rhéologie 100 % biosourcé.
- **Médaille** à **DOW** pour DURATRACK™WH-155, un liant destiné à la route avec des performances techniques et environnementales renforcées.
- **Médaille** à **AFYREN** pour AFYNERIE®, un procédé de fabrication industriel et biomimétique d'acides organiques biosourcés.

Pour la 5^e année, France Chimie et le ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse ont décerné un **prix Pierre Potier des lycéens**, avec le soutien de la Fondation de la Maison de la Chimie et du Réseau des jeunes chimistes de la Société Chimique de France (RJ-SCF). Près de 10 000 lycéens de 378 classes ont étudié les dossiers de treize entreprises candidates et voté en faveur de leur projet favori à l'issue d'une séance de débats et d'échanges en classe en présence d'un représentant de l'industrie ou d'un chercheur académique. Ces rencontres ont permis de sensibiliser les lycéens à la démarche scientifique, à la culture de l'innovation et de leur faire découvrir le monde de l'entreprise, les métiers scientifiques et l'entrepreneuriat.

Pour la première fois, le prix Pierre Potier et Pierre Potier des lycéens est décerné à la même entreprise, **AXENS**.

Cette édition aura une fois de plus montré la très grande variété des domaines d'innovation de la chimie et son rôle indispensable dans notre quotidien et pour demain. Rendez-vous en ligne pour découvrir les innovations présentées*.

• Source : France Chimie, 06/12/2023.

* www.youtube.com/watch?v=LJgXdj_Wa80&list=PLSFbp_Pvb8ejXtoQ6UADlvCkPFp4LWuQu
www.lesmetiersdelachimie.com/le-prix-pierre-potier-des-lyceens

SymphonHy, une première gigafactorie pour la production de piles à combustible hydrogène



Fabrication du cœur de la pile : les matériaux sont sélectionnés développés, transformés et recyclés. © Symbio.

Symbio a inauguré SymphonHy, le plus grand site européen qui équipera en piles à combustible des véhicules utilitaires et des bus mixant électrique et hydrogène, notamment chez Stellantis, l'un de ses trois actionnaires.

Situé à Saint-Fons près de Lyon, le site héberge le siège social du groupe, la production, un centre d'innovation, ainsi que la Symbio Hydrogen Academy. Il héberge plus de 450 ingénieurs, couvrant un riche éventail de disciplines (électrochimie, chimie, matériaux...). SymphonHy permettra à Symbio d'accompagner ses clients pour faire de la mobilité hydrogène zéro émission une réalité abordable, sans compromettre la performance.

Stellantis, l'un des leaders mondiaux de l'automobile, a été le premier constructeur à commercialiser une solution hydrogène zéro émission pour les véhicules utilitaires légers (modèles Peugeot e-Expert, Citroën e-Jumpy, Opel Vivaro-e). L'entreprise a annoncé l'extension de son offre aux grandes fourgonnettes avec une autonomie allant jusqu'à 500 km et un temps de recharge de moins de 10 minutes. Au-delà de sa gamme de véhicules utilitaires de taille moyenne déjà disponibles en Europe, Stellantis continuera d'étendre son offre avec les pickups de sa marque Ram et des véhicules de plus

grande dimension pour le marché nord-américain. L'ensemble de ces véhicules sera équipé de piles à combustible produites par Symbio.

• Source : Symbio, 05/12/2023.

<https://www.symbio.one/actualites-et-medias/symbio-inaugure-sa-premiere-gigafactorie-symphonhy-plus-grand-site-europeen>

Du carburant aérien durable à partir de méthanol

Les carburants aériens durables sont une des solutions disponibles pour réduire significativement les émissions de CO₂ du transport aérien. Ils peuvent être incorporés sans modification des infrastructures logistiques de stockage et de distribution, des avions, ou des moteurs existants. Leur utilisation progressive à l'échelle mondiale doit permettre de diminuer de façon significative les émissions de CO₂ du transport aérien, puisqu'ils permettent 80 % d'émissions de CO₂ en moins en moyenne sur l'ensemble de leur cycle de vie lorsqu'ils sont produits à partir de déchets et résidus. Le eSAF, carburant synthétique dérivé d'énergies renouvelables, est compatible avec les moteurs à réaction et offre des performances similaires à celles des carburants fossiles.

Dans ce contexte, TotalEnergies et Masdar ont annoncé avoir réussi un premier vol démontrant la faisabilité de produire du SAF (carburant aérien durable) à partir de méthanol. Le vol a eu lieu à Dubaï, en marge de la COP28 aux Émirats arabes unis, avec la contribution de Masdar, TotalEnergies, la direction émirienne de l'aviation civile, Airbus, Falcon Aviation Services et le bailleur de licences technologiques Axens.

Si la voie dite ATJ-SPK (kérosène paraffinique synthétique obtenu à partir d'alcool) a été certifiée en 2016 comme étant conforme aux normes internationales pour la production de jet, le méthanol ne figure pas dans la liste des alcools éligibles. Le vol d'essai, qui a utilisé un mélange de carburant aviation fabriqué à partir d'oléfines, contribuera à la certification de cette nouvelle voie de production de SAF à partir de méthanol. Basée sur l'utilisation d'électricité renouvelable, elle pourrait permettre la production d'eSAF, un levier essentiel pour relever le défi mondial de la production de carburant aérien durable et décarboner le secteur de l'aviation.

• Source : TotalEnergies, 06/12/2023.

Signature du nouveau contrat de filière Chimie

Réunis à la Maison de la Chimie, Roland Lescure, ministre délégué chargé de l'Industrie, a signé avec Frédéric Gauchet, président du Comité stratégique de filière « Chimie et matériaux » le nouveau contrat portant sur la période 2023-2027, aux côtés des représentants des organisations syndicales et des acteurs industriels de la chimie qui piloteront les différents projets de filière.

La filière, qui regroupe les industries de la chimie, du papier-carton, de la plasturgie et du caoutchouc exporte plus de 45 % de sa production. La France rayonne dans les secteurs des polymères techniques, actifs cosmétiques, lubrifiants, plasturgie pour le domaine médical... et emploie plus de 20 000 chercheurs en métropole.

Dans le cadre du nouveau contrat stratégique, la filière entend engager de nouveaux travaux selon trois axes prioritaires définis par le Conseil national de l'industrie. Tout d'abord sur le volet de la transition écologique avec la nouvelle feuille de route de décarbonation, dans la lignée des contrats de transition écologique des cinquante sites les plus émetteurs en carbone, mais également avec un nouveau projet structurant dédié au recyclage des composites. Ensuite, sur le volet compétitivité et

souveraineté, la filière entame des travaux sur un cadre réglementaire favorable au développement de la chimie biosourcée. En partenariat avec le CSF Santé, sur la redynamisation de la production des principes actifs et d'intermédiaires pharmaceutiques critiques au service de la sécurité sanitaire. La filière s'engage à démarrer un travail sur les besoins de consommations de biomasse pour des usages industriels. Enfin, sur le volet compétences, les branches de la filière continueront à déployer leur plan d'actions sur l'alternance, et de nouvelles actions doivent être engagées pour continuer d'améliorer l'égalité professionnelle et la mixité des métiers.

Le ministre a réaffirmé le soutien de l'État à la filière, la chimie étant un secteur majeur de l'économie française, occupant la deuxième place sur le marché européen et constituant le premier secteur industriel français en termes d'exportation. Ses innovations sont tout particulièrement clés pour la construction de filières industrielles européennes stratégiques dans le domaine des batteries, des énergies renouvelables, de l'hydrogène, des semi-conducteurs ou des médicaments.

Le secteur fait aujourd'hui face à des défis sans précédent. Il doit maintenir sa dynamique de transformation (transition énergétique, écologique, digitale) alors que ses activités sont fragilisées par une crise énergétique qui dure, une demande atone et une pression concurrentielle internationale croissante. En 2022 comme en 2023, sa production a connu un fort recul (-4,5% à fin août après -3,9% en 2022 contre respectivement +1% et +1,6% pour l'ensemble de l'industrie

manufacturière). Les politiques d'investissements massifs des États-Unis et de la Chine ont plongé certains maillons dans une situation de vulnérabilité qui n'est pas souhaitable. Afin de préserver les chaînes de valeur de la chimie, de maintenir des emplois locaux et de minimiser l'empreinte carbone des produits, il est dans l'intérêt de la France de continuer à produire sur son territoire.

Dans ce contexte, l'État a souhaité réaffirmer son ambition pour la chimie aux côtés des autres membres du Comité de filière « Chimie et matériaux » : renforcer sa contribution au leadership technologique de l'Europe et maintenir son rang dans un environnement international et européen fortement concurrentiel. Au travers d'un plan de transition sectoriel, il a été convenu des principales conditions de succès à réunir.

• Source : Ministère chargé de l'Industrie, 06/12/2024.

Enseignement et formation

Formation « Recyclage »

La filière du recyclage devrait recruter 16 000 collaborateurs d'ici à 2030. Face à ce besoin, la Fédération des Entreprises du Recyclage (Federec), en partenariat avec l'AFPA, a créé sa propre structure de formation : l'École nationale du recyclage et de la ressource (En2r). L'En2r propose des formations courtes et des parcours certifiants sur plusieurs mois, du CAP au master (formation continue, réorientation...). Les objectifs sont de développer les compétences des salariés de la branche en mettant à disposition des entreprises des formations spécifiques et de créer des ingénieries de formation nouvelles.

• <https://catalogue-federec.dendreo.com/catalogue>

Stimuler l'esprit scientifique avec la Fondation « La main à la pâte »

La Fondation « La main à la pâte » a pour mission de contribuer à l'amélioration de la qualité de l'enseignement de la science et de la technologie au primaire et au collège. Dans la continuité de l'opération lancée en 1995 par l'Académie des sciences, à l'initiative de Georges Charpak, prix Nobel de physique en 1992, elle vise à aider les enseignants à mettre en œuvre une pédagogie permettant de stimuler chez les élèves esprit scientifique, compréhension du monde et capacités d'expression.

Après un premier partenariat de quatre ans, la Fondation de la Maison de la Chimie a renouvelé son mécénat pour quatre ans (2023-2027). La deuxième phase de cette collaboration portera sur :

- La promotion et la diffusion des ressources pédagogiques produites ces quatre dernières années (disponibles en libre accès, à l'attention des professeurs) qui couvrent des points des programmes scolaires autour de la chimie.

- Le développement d'un programme pédagogique dédié aux matériaux : étudier les matériaux qui font partie de notre quotidien et leur cycle de vie constituera le fil rouge de ce corpus dédié au premier degré et au collège. Pour le second degré, un accent particulier sera mis sur la chimie durable.

Ce programme s'appuiera notamment sur des contenus originaux développés par la Fondation La main à la pâte et sur les ressources pédagogiques de mediachimie.org, le site documentaire dédié à l'enseignement de la chimie développé depuis plusieurs années par la Fondation de la Maison de la Chimie.

• www.fondation-lamap.org

Exposition « Précieux déchets »



Chaque année, plus de 2 milliards de tonnes de débris sont générés dans le monde. Avec seulement 15 % de ce volume valorisé en 2021, l'humanité est submergée par les déchets : notre façon de concevoir, de produire et de consommer laissera une marque indélébile et toxique pour les générations futures. De nombreux débris, des déchets électroniques aux emballages plastiques, empoisonnent en effet le sol, l'eau et l'air de la planète et contribuent au changement climatique.

La nouvelle exposition de la Cité des sciences et de l'industrie invite à prendre conscience de la montagne de déchets générée par l'économie productiviste et incite à une réduction draconienne de leur quantité. Elle met en lumière une nouvelle génération de designers qui repense notre relation aux objets du quotidien.

L'exposition s'articule en trois parties : l'apogée des déchets, le potentiel des déchets ou comment les revaloriser, et la fin des déchets avec de nouveaux modes de vie.

• <https://origine.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/precieux-dechets>

À signaler



Un chimiste en cuisine

R. Haumont
208 p., 7,90 €
(ebook : 5,99 €)
Dunod Poche, 2023

Pourquoi ça mousse, émulsionne ou gèle ? Peut-on cuire à froid ? Comment réaliser une mayonnaise sans jaune d'œuf ? Comprendre la matière et ses transformations pour mieux maîtriser les techniques et innover en cuisine ? Privilégiant le plaisir gustatif aux seuls effets de textures ou de couleurs, l'auteur apporte un regard neuf sur la cuisine dite « moléculaire », livrant au passage quelques recettes simples à réaliser chez soi.

Ce livre est aussi le témoignage d'un jeune chercheur qui a pu, grâce à une rencontre décisive avec le chef étoilé Thierry Marx, associer ses deux passions : la science et la cuisine. De cette rencontre sont nés une amitié et un projet fou : révolutionner nos traditions culinaires et créer de nouvelles sensations gustatives en associant plaisir, bien-être et santé.



Le verre Un matériau éternel

D. Roux
160 p., 29 €
EDP Sciences*, 2024

Ce livre richement illustré présente l'histoire de ce matériau utilisé depuis des millénaires (les premiers verriers en

Italie, Saint-Gobain...), les méthodes de fabrication, ses propriétés physico-chimiques, ses applications industrielles diverses, son usage en recherche (grand télescope, déchets radioactifs...), ses utilisations dans l'art (vitraux...).

Didier Roux, membre de l'Académie des sciences, est un spécialiste du verre ; il a occupé divers postes dont celui de directeur R&D chez Saint-Gobain.

*(couverture non définitive).



Une recherche responsable L'intégrité scientifique

M. Alunno-Bruscia,
C. Duquennoi,
P. Gouletquer, E. Jaligot,
A. Kremer, F. Simon-Plas
Préface de S. Ruphy
64 p., 12 €
Éditions Quæ, 2023

L'intégrité scientifique est définie par le Code de la recherche comme l'« ensemble des règles et des valeurs qui doit régir les activités de recherche pour en garantir le caractère honnête et rigoureux ». Ses enjeux portent sur toutes les pratiques de production et de diffusion des connaissances. Elle est essentielle non seulement au bon fonctionnement des communautés scientifiques, à la robustesse et à la fiabilité des connaissances produites, mais également à la pérennité de la confiance des citoyens à l'égard de la science. En France, comme à l'international, un encadrement institutionnel et légal de la recherche s'est

progressivement constitué, incitant tous les acteurs du monde de la recherche à exercer de manière rigoureuse leur responsabilité d'autorégulation.

Cet ouvrage, qui s'adresse aux étudiants et à tous les professionnels de la recherche, rappelle les principes essentiels de l'intégrité scientifique et les enjeux de leur respect, ainsi que le rôle que chaque acteur de la recherche doit y jouer. Il donne également des éléments sur le contexte dans lequel cette notion a été médiatisée et propose des pistes pour construire un écosystème qui lui soit favorable.



Vulgarisation scientifique (2^e éd.)

Mode d'emploi
C. Michaut
200 p., 18 €
EDP Sciences, 2023

Ce guide de vulgarisation s'adresse à tout scientifique souhaitant capter un large public (étudiants, enseignants, chercheurs).

Docteur en chimie, Cécile Michaut, enseignante-chercheuse à l'Université de Rennes I, à la Royal Institution of Great Britain à Londres et à l'École normale supérieure de Cachan a bifurqué vers le journalisme scientifique et enseigne depuis 2005 la vulgarisation scientifique dans les universités et de nombreux autres organismes scientifiques. Elle a créé et anime le site www.scienceetpartage.fr.

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° 1058 (novembre 2023)

- Le curcuma : un indicateur coloré acido-basique du quotidien. Partie 1 : étude des propriétés acido-basiques, par A. Caramanna, L. Estournet, I. Mezghani, A. Pollien, J. Piard et L. Barreau.
- Quand l'eau de Javel et l'eau oxygénée produisent de la lumière : protocoles simples pour tous et toutes d'obtention d'oxygène singulet, par E. Masson, G. Colomer, J. El Batti, J. Piard et L. Barreau.
- Des nez électroniques pour diagnostiquer des pathologies par analyse de composés gazeux dans l'haleine de patients, par J.-L. Wojkiewicz, C. Duc et N. Redon.



N° 1059 (décembre 2023)

- Python et cinétique chimique : une approche interactive pour comprendre les réactions chimiques, par B. Ouari.
- Étude de l'hydrolyse de l'acide 2-acétylsalicylique (aspirine) suivie par spectrophotométrie visible en milieu acide, par L. Solé-Violan et B. Devallez.
- Le curcuma : un indicateur coloré acido-basique du quotidien. Partie 2 : application aux titrages acido-basiques, par J. Piard, N. Brand, A. Caramanna, L. Estournet, I. Mezghani, A. Pollien, J. Van Caenegem et L. Barreau.
- La géologie inspire la synthèse de nouveaux matériaux, par D. Portehault.

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

Agenda

23-26 janvier 2024

JIREC 2024

Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie

Dourdan

Voir n° 488, p. 57.

<https://jirec.org/dl/accueil>

24-26 janvier 2024

SCF Chemical biology symposium 2024

Paris-Saclay

Voir n° 488, p. 58.

<https://scf-chembio2024.com>

24-26 janvier 2024

1^{ères} Journées franco-italiennes de chimie de coordination

Strasbourg

Voir n° 488, p. 58.

<https://jcc2024.sciencesconf.org>

31 janvier-1^{er} février 2024

TWB « Start me up ! »

Toulouse

www.toulouse-white-biotechnology.com/twb-start-up-day-devient-start-me-up

1-2 février 2024

GSO 2024

Journées Grand Sud-Ouest

Bordeaux

Voir n° 489, p. 51.

<https://scf-gso2024.sciencesconf.org>

5-9 février 2024

Winter school on electrocatalysis

Anvers (Belgique)

www.uantwerpen.be/en/summer-winter-schools/electrocatalysis

6-8 février 2024

École et journées annuelles de l'Association Française de l'Adsorption

Caen

www.adsorption.fr

6 février 2024

Journée DCP 2024

Paris

Voir p. 62.

<https://journeedcp2024.sciencesconf.org>



7 février 2024

Chimie et sports en cette année olympique et paralympique

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... »

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

8 février 2024

ICCTTC-24

International conference on chemical theories and theoretical chemistry

Manchester (Royaume-Uni)

<https://scholarsforum.org/event/index.php?id=2158479>

8 février 2024

Les étapes clés pour maîtriser ses processus de mesure

Paris, Lyon & online

www.cfmetrologie.com/fr/journee-technique/product/675-8-fevrier-2024-les-etapes-cles-pour-maitriser-ses-processus-de-mesure

12-14 février 2024

International conference on desalination for the green hydrogen economy

Frankfurt am Main (Allemagne)

<https://dechema.de/en/ICDH2024.html>

15-16 février 2024

5th European food chemistry congress

Rome (Italie)

<https://foodchemistrycongress.conference-series.com>

22-23 février 2024

SMLKI

XV Meeting of young chemical engineers

Zagreb (Croatie)

www.euchems.eu/events/xv-meeting-of-young-chemical-engineers-smlki

4 mars 2024

Science and innovation for a sustainable futur

Paris

communication@technionfrance.org

17-21 mars 2024

ACS spring 2024

New Orleans (LA, États-Unis)

www.acs.org/meetings/acs-meetings/future-meetings.html

25-27 mars 2024

Bunsentagung 2024

High-resolution structural methods in material and life sciences

Aachen (Allemagne)

www.chemistryviews.org/bunsentagung_2024

2-3 avril 2024

Innovations pour la santé des plantes

Quelles stratégies pour une agriculture durable ?

Paris-Romainville

<https://asso.adebiotech.org>

3-5 avril 2024

EcatalytiX symposium

X rays and electronic operando techniques for electrocatalysis

Strasbourg

www.synchrotron-soleil.fr/en/events/ecatalytix

4-5 avril 2024

Food chemistry 2024

8th International conference on food chemistry, nutrition and safety

Madrid (Espagne)

<https://foodchemistry.conferenceseries.com>

8-11 avril 2024

EFMC-ACSMEDI medicinal chemistry frontiers 2024

Utrecht (Pays-Bas)

www.medchemfrontiers.org

23-26 avril 2024

Japanese-French symposium in bioinorganic chemistry and annual FrenchBIC meeting

Marseille

www.medchemfrontiers.org

14-17 mai 2024

GeCat 2024

Hendaye

<https://gecat2024.sciencesconf.org>

En direct du Bureau

Lors de sa délibération le 5 décembre 2023, le Conseil d'administration a attribué la Médaille Lavoisier à Janine Cossy et la Médaille du Centenaire à Bruno Bujoli, Marc Taillefer et Lydie Valade, ainsi que les titres de « Membre distingué ».

Médaille Lavoisier

La Médaille Lavoisier de la SCF est attribuée à une personne physique ou à une institution en reconnaissance des services éminents rendus aux sciences de la chimie.



• Janine Cossy

Janine Cossy a fait ses études à l'Université Champagne-Ardenne à Reims, y effectuant une thèse en photochimie sous la direction de Jean-Pierre Pète. Après un séjour postdoctoral de deux ans chez Barry M. Trost à l'Université

du Wisconsin (É.-U.), elle revient à Reims où elle devient en 1990 directrice de recherche au CNRS. La même année, elle est nommée professeure de chimie organique à l'ESPCI Paris.

Ses recherches portent sur la synthèse de produits naturels et de molécules biologiquement actives – principalement avec des propriétés antitumorales et anti-inflammatoires – et sur le développement de méthodes de synthèse sélectives dans des domaines variés – photochimie, chimie radicalaire, réarrangements, couplages organométalliques, etc.

À l'heure actuelle, ses travaux s'inscrivent dans le cadre de la chimie verte où elle met au point des méthodes de synthèse catalytiques utilisant des réactifs peu polluants.

Ses travaux de recherche ont donné lieu à plus de 560 publications et 18 brevets. Elle a été éditrice adjointe d'*Organic Letters* (ACS), présidente de la division Chimie organique de la SFC (ex. SCF), membre de la Commission 16 du CNRS et membre de la division « Organic and biomolecular chemistry » à l'IUPAC.

Janine Cossy est la cofondatrice de deux entreprises : CDP-Innovation et Acanthe Biotech. Elle a été élue à l'Académie des sciences en 2017 et à l'Académie nationale de pharmacie en 2022.

Médaille du Centenaire

La Médaille du Centenaire est remise à une personne physique ou à une institution en reconnaissance des services éminents rendus à la SCF et ses partenaires.



• Bruno Bujoli

Bruno Bujoli a commencé ses études supérieures à l'Institut national supérieur de chimie industrielle de Rouen (INSCIR). À l'issue de travaux sur la régiosélectivité dans les réductions chimiques et électrochimiques de

6H-1,3-thiazines, il obtient le titre de docteur-ingénieur de l'Université de Nantes (1985) et est ensuite recruté comme

chargé de recherche CNRS en 1986 au Laboratoire de synthèse organique (Nantes), pour mettre en place une nouvelle thématique sur les matériaux à l'interface de la chimie organique et de la chimie du solide. C'est ainsi qu'il devient l'un des pionniers ayant contribué au développement et aux applications des matériaux hybrides organiques-inorganiques de types phosphonates basés sur la chimie de coordination des acides phosphoniques.

Il obtient la Médaille de bronze du CNRS en 1995.

Promu directeur de recherche en 2000, il réoriente ses recherches vers le développement de ciments injectables à base de phosphates de calcium destinés à la chirurgie orthopédique de reconstruction osseuse, et la mise au point de liants routiers biosourcés comme alternative aux bitumes pétroliers. Directeur du Laboratoire de synthèse organique (UMR CNRS 6513) entre 2004 et 2007, Bruno Bujoli a créé en 2008 le Laboratoire CEISAM (Chimie et interdisciplinarité : synthèse, analyse et modélisation, UMR CNRS 6230), dont il a été le directeur de 2008 à 2016. Depuis 2011, il est président du CRRD (Comité consultatif régional pour la recherche et le développement technologique) du Conseil régional des Pays de la Loire, et également chargé de mission pour la section 12 à CNRS Chimie. Il a présidé le Comité d'organisation du congrès SCF 2023 à Nantes.



• Marc Taillefer

Marc Taillefer a obtenu son doctorat sous la direction de Jean-Jacques Brunet au Laboratoire de chimie de coordination (dirigé alors par Igor Tkatchenko), à l'Université Paul Sabatier de Toulouse. Il a ensuite effectué un postdoc-

torat en Allemagne à la Technische Universität München dans l'équipe de Wolfgang Anton Herrmann. En 1992, il intègre le CNRS à l'École nationale supérieure de chimie de Montpellier. Il est actuellement directeur de recherche à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier, où il anime l'équipe « Méthodologie de synthèse moléculaire ».

Ses recherches portent sur la découverte de méthodologies innovantes dans le domaine de la synthèse organique et de la catalyse homogène – formation de liaisons C-C et C-hétéroatomes via l'arylation de nucléophiles, par catalyse au cuivre, au fer et au manganèse, et par l'utilisation de réducteurs organiques ou via la fonctionnalisation de composés insaturés –, ainsi que dans celui de la chimie du phosphore – synthèse, réactivité et applications des ylures phosphorés.

Parmi ses nombreuses responsabilités, Marc Taillefer a été président de la section régionale Languedoc-Roussillon (2006-2012) et de la division Chimie organique (2012-2015) de la SCF, société qu'il a ensuite présidée de 2018 à 2021.

Pour ses travaux précurseurs sur les couplages catalysés au cuivre et leur impact académique et industriel, il a reçu de nombreuses distinctions parmi lesquelles l'European Sustainable Chemistry Award de l'EuChemS en 2012, et en 2017 le Grand prix Emile Jungfleisch de l'Académie des sciences.



• Lydie Valade

Après un BTS et une licence de chimie à Toulouse, une maîtrise de chimie à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) et un DEA de chimie moléculaire à Toulouse, Lydie Valade a obtenu le doctorat de 3^e cycle (1983) et le doctorat d'État (1987) de l'Université Toulouse III Paul Sabatier sous la direction de Patrick Cassoux au Laboratoire de chimie de coordination (CNRS-LCC). Elle a été recrutée au CNRS en 1983 au LCC et a effectué un séjour postdoctoral (1987-1988) au Rensselaer Polytechnic Institute (RPI, Troy, NY, É.-U.) dans l'équipe de Len Interrante.

Ses travaux de recherche ont concerné successivement l'étude de supraconducteurs moléculaires incluant des complexes de métaux de transition, de précurseurs moléculaires pour le dépôt chimique en phase vapeur de matériaux céramiques et la mise en forme de matériaux moléculaires : films minces, nanoparticules et composites.

Lydie Valade est directrice de recherche honoraire au CNRS depuis 2021. Elle a été directrice adjointe (1999-2001) de l'Institut des matériaux Midi-Pyrénées (Im2p) et sous-directrice du LCC (2007-2010). Elle a participé aux travaux du Conseil d'administration de la SCF (2012-2018) et du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique* (2013-2021). Investie dans des actions de diffusion de la culture scientifique depuis plus de vingt ans, elle préside la Commission Chimie et Société de la Fondation de la Maison de la Chimie depuis 2012.

Membres distingués 2023

Le titre de « Membre distingué » récompense chaque année des membres de la SCF présentant des qualités et un profil précieux pour l'Association. Il est attribué par le Conseil d'administration après propositions des entités de la SCF (divisions scientifiques, sections régionales) et validation par le Bureau.

Membres distingués seniors

Jeanne Crassous, Philippe Dauban, Yves Génisson, Claude Grison, Christelle Hureau, Florence Lagarde, Franck Launay, Emmanuel Maisonhaute, Françoise Maugé, Frédéric Paul, Sandrine Sagan, Angélique Simon-Masseron, Sophie Sobanska et Michel Vigneron.

Membres distingués juniors

Damien Bonne, Céline Chizallet, Liva Dzene, Nicolas Louvain, Matteo Mauro, Céline Merlet, Jonathan Piard et Caroline West.

Prix des divisions 2023

Chimie physique

Prix Chercheur confirmé



• Marc Simon

Directeur de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie physique – Matière et rayonnement de Sorbonne Université, Marc Simon étudie l'interaction d'atomes et de molécules isolés avec des rayons X en utilisant des synchrotrons ou des lasers X à électrons libres (XFEL), ce qui l'a amené à développer avec son équipe un grand nombre de dispositifs

expérimentaux, dont plusieurs sont des stations permanentes du synchrotron SOLEIL où il est chercheur associé. Ces dispositifs uniques sont des spectromètres de photoémission, d'émission X, ainsi que des dispositifs de coïncidences électron-ion. Une des originalités de ses recherches réside dans l'utilisation de rayons X durs, la courte durée de vie des lacunes en couche profonde et la grande énergie cinétique des électrons émis, qui sont mises à profit pour l'observation de processus ultrarapides (femto- voire subfemtosecondes).

Marc Simon a dirigé le GdRi XFEL de 2018 à 2019 et dirige depuis 2021 le GdR XFEL. Il a créé avec Geneviève Loupias l'Association Française pour l'Utilisation du Rayonnement Synchrotron (AFURS) dont ils ont été alternativement président et co-président et est délégué à l'European Synchrotron Users Organisation (ESUO) depuis 2022. Il est Fellow de l'American Physical Society depuis 2016.

Auteur d'un brevet et de plus de 200 articles, il a donné plus de 70 conférences invitées internationales. Président de trois conférences internationales, il participe régulièrement à des comités d'évaluation internationaux. Il est membre du Bureau éditorial des journaux *Scientific Reports* et *Atoms*.

Prix Jeune chercheuse



• Chloé Grazon

Chloé Grazon est une ancienne élève de l'Université de Rennes 1 puis de l'ESPCI Paris-PSL. Elle a effectué sa thèse de doctorat à l'ENS Cachan sous la direction de R. Méallet-Renault et G. Clavier, en collaboration avec J. Rieger et

B. Charleux, sur la synthèse de nanoparticules fluorescentes polymères. Pour cela, elle a mis au point un procédé de polymérisation RAFT en miniémulsion « one-pot » en utilisant des BODIPY vinyliques, afin d'obtenir des particules cœur/écorce parfaitement stables dans l'eau et extrêmement brillantes.

Elle a ensuite travaillé neuf mois en R&D chez L'Oréal, puis plus de trois ans dans la startup Nexdot sur le développement de ligands pour des quantum dots utilisés en imagerie de fluorescence ou dans le domaine des écrans et de l'éclairage.

En 2019, elle obtient une bourse européenne Marie-Curie de trois ans dont les deux premières années se sont déroulées à Boston University avec M.W. Grinstaff puis un an en France à l'Université de Bordeaux avec S. Lecommandoux. Elle développe d'une part des biosenseurs de progestérone et travaille d'autre part sur la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de nanoparticules polypeptidiques en une seule étape dans l'eau (ROPISA).

Fort de cette expérience, elle rejoint le CNRS en 2020 à l'ISM-Bordeaux dans l'équipe de M. Blanchard-Desce. Ses travaux portent sur le développement de nanoparticules organiques fluorescentes utilisables comme biosenseurs. Elle obtient en 2022 une ERC-St (COMET) afin de soutenir son activité de recherche.

Prix de thèse



• Marie Juramy

Marie Juramy a mené ses recherches de thèse au sein de l'Institut de chimie radicalaire (ICR) à l'Université d'Aix-Marseille, sous la direction de Pierre Thureau et Stéphane Viel. Ses travaux ont porté sur la mise au point de méthodes novatrices pour l'étude des processus de cristallisation par

résonance magnétique nucléaire (RMN) du solide et polarisation dynamique nucléaire (DNP), permettant notamment l'accès et la stabilisation d'espèces cristallines métastables inédites.

Elle a effectué ensuite un postdoctorat au sein du groupe de Clare Grey à l'Université de Cambridge (R.-U.) Elle se consacre actuellement au développement de nouvelles méthodologies exploitant la polarisation dynamique nucléaire dans l'étude des interfaces solides-électrolytes au sein de batteries. Son objectif est d'inhiber de manière efficace la formation de dendrites de lithium dans les nouvelles générations de batteries dépourvues d'anodes, offrant ainsi des avancées significatives dans le domaine des solutions énergétiques durables.



• Pauline Colinet

Après deux années de classes préparatoires BCPST au lycée Saint-Louis de Paris, Pauline Colinet a intégré l'École Normale Supérieure de Lyon (ENSL) dans le département des sciences de la matière, se concentrant sur la chimie physique et la chimie théorique. Elle effectue cinq stages de recherche, tant en France qu'à l'étranger, s'intéressant à la chimie des matériaux. Son champ d'études se focalise particulièrement sur l'interaction des matériaux avec la lumière, avec des applications dans le domaine de l'énergie, notamment la photosynthèse artificielle et la photocatalyse. Elle entreprend ensuite une thèse de chimie au sein du Laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, sous la direction de Tanguy Le Bahers. Cette thèse, soutenue en janvier 2022, s'est concentrée sur l'étude des matériaux naturellement photochromiques, tels que la sodalite ($\text{Na}_8(\text{AlSiO}_4)_6\text{Cl}_2$), à l'échelle atomique, à travers le prisme de la chimie quantique, notamment des simulations (TD)-DFT. Elle effectue un postdoctorat à Mülheim (Allemagne) dans l'équipe de Frank Neese, pour perfectionner ses compétences en spectroscopie et en chimie théorique. Elle contribue actuellement au développement du logiciel de chimie quantique ORCA en implémentant un algorithme visant à accélérer le calcul des interactions à deux centres, telles que les interactions coulombiennes et d'échange. Parallèlement, membre du consortium e-conversion, elle travaille sur l'étude de la photoréduction du dioxyde de carbone à l'aide de matériaux fonctionnalisés.

Prix Innovation



• Gabriel Loget et Neso Sojic

Chercheur au CNRS à l'Institut des sciences chimiques de Rennes (ISCR), Gabriel Loget travaille dans les domaines de l'électrochimie et de la science des matériaux. Il a obtenu son doctorat en chimie physique à l'Université de Bordeaux. En 2012, il a reçu la médaille d'argent du prix européen Jeune chimiste (EuChemS). Il a ensuite effectué un stage postdoctoral à l'Université de Californie (Irvine, É.-U.). En 2014, il a reçu une bourse postdoctorale Alexander von Humboldt pour mener ses recherches à la Friedrich-Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg. Il a rejoint le CNRS en 2015 à l'ISCR. Il est actuellement chercheur invité à Forschungszentrum Jülich et rejoindra cette année l'Institut des sciences moléculaires de Bordeaux. Ses domaines d'intérêt actuels sont la conversion d'énergie photoélectrochimique pour l'énergie et la chimie analytique.

Professeur à Bordeaux INP, Neso Sojic effectue ses travaux de recherche au sein de l'Institut des sciences moléculaires. Après ses études universitaires à Paris, il a obtenu une thèse de doctorat en électrochimie à l'École Normale Supérieure. Il a effectué un stage postdoctoral à l'Université du Texas à Dallas (É.-U.) puis a été recruté en tant que maître de conférences à Bordeaux en 1998. Ses activités de recherches sont pluridisciplinaires, se situant aux confluent de l'électrochimie, de la luminescence et de la microscopie, avec des applications en biologie. Ses travaux en électrochimiluminescence ont pour point commun de combiner les techniques et les concepts de l'électrochimie et de l'imagerie afin de développer de nouveaux outils et des approches originales dans le domaine de la physico-chimie analytique.

• Marie-Noëlle Collomb et son équipe



De gauche à droite : Marie-Noëlle Collomb, Jérôme Fortage, Baptiste Dautreppe, Richard Barré et Damien Mouchel.

L'environnement, le climat et l'énergie sont au cœur des préoccupations actuelles. Le déploiement des technologies d'électrolyses à grande échelle pour la production d'hydrogène vert par dissociation de l'eau ou la réduction du CO_2 par exemple, nécessite de diminuer drastiquement la quantité de métaux utilisés comme catalyseurs, tout en maintenant une activité suffisante et une bonne stabilité. L'innovation repose sur la (sub)nanostructuration de catalyseurs à base de métaux ou d'oxydes de métaux dans un film de polymère fonctionnalisé grâce à un procédé électrochimique simple et polyvalent conduisant à de nouveaux matériaux d'électrodes stables et performants pour l'électrocatalyse. La très petite taille des particules de métaux ou d'oxydes de métaux, nanométrique ou subnanométrique (clusters), bien dispersées dans le film de polymère, conduit à une grande surface active pour la catalyse associée à une faible quantité de métaux. Par ailleurs, la membrane de polymère fonctionnalisée permet de protéger les clusters ou nanoparticules métalliques des phénomènes de corrosion et d'agrégation. En outre, les matériaux sont directement électrogénérés à la surface de l'électrode en quantité et épaisseur contrôlées dans des conditions douces.

Cette approche électrochimique simple et polyvalente offre de nombreuses possibilités aussi bien dans la composition du système catalyseur/matrice de polymère que dans la diversité des réactions catalytiques possibles. Elle ouvre ainsi des perspectives au niveau de la recherche fondamentale et appliquée. Des matériaux d'anodes performants et stables pour l'oxydation électrocatalytique de l'eau en oxygène (OER) à base d'oxydes de nickel, de cobalt et de fer ainsi que des oxydes mixtes de ces métaux ont été obtenus dans le cadre de la thèse de Baptiste Dautreppe (lauréat du Concours national i-PhD 2022) dirigée par Marie-Noëlle Collomb et Jérôme Fortage. L'envie d'entreprendre de Baptiste, associée à celle de deux jeunes docteurs en chimie du laboratoire, Richard Barré et Damien Mouchel, les a conduits à s'investir dans la valorisation de ces résultats prometteurs en développant ce type de matériaux pour l'électrochloration dédiée à la désinfection des eaux (oxydation des ions chlorures en eau de javel). Ils ont ainsi été lauréats du 11^e Challenge Out of Lab's et d'un

projet Maturation de la SATT Linksum de Grenoble (projet FuelSea, 2022-2023). Ces travaux ont bénéficié d'un soutien financier supplémentaire de la Région Auvergne-Rhône-Alpes (DocTT'Aura) et de l'Université Grenoble Alpes via Arcane. Le projet FuelSea est actuellement en phase d'incubation afin de créer une startup début 2024 qui sera co-fondée par les trois jeunes docteurs de l'UGA, lauréats du concours innovation i-Lab 2023*.

Marie-Noëlle Collomb est directrice de recherche au CNRS, membre de l'équipe « Électrochimie moléculaire et photochimie redox » (EMPre) au sein du département de chimie moléculaire (DCM) de l'Université Grenoble Alpes (UGA). Après l'obtention de son doctorat en chimie en 1993 à l'UGA, dédié à la réduction électrocatalytique du dioxyde de carbone avec des complexes moléculaires, sous la direction de Alain Deronzier, et une année de stage postdoctoral dans l'équipe de Marc Fontecave à l'UGA, elle a rejoint le CNRS en 1994 en tant que chargée de recherche et a été promue directrice de recherche en 2007. En 1998-1999, elle a été associée de recherche au CNRS dans les groupes de Robert H. Crabtree et Gary W. Brudvig à l'Université de Yale (É.-U.). Ces recherches actuelles s'inscrivent dans le domaine de la photosynthèse artificielle avec l'activation de petites molécules par voie photo- et électrochimique pour l'énergie et la production de combustibles solaires.

*Voir en ligne les parcours de Jérôme Fortage, Baptiste Dautreppe, Richard Barré et Damien Mouchel : <https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-physique/prix-et-laureats-chimie-physique>

Manifestations

6 février 2024
Journée DCP 2024
 Paris

La division Chimie physique (DCP), commune à la Société Chimique de France et à la Société Française de Physique, organise une journée scientifique qui se tiendra à Sorbonne Université, campus Pierre et Marie Curie.

Les prix de la DCP seront remis à cette occasion et chaque sous-division sera représentée lors d'une présentation orale. Une session posters est prévue avec l'attribution d'un prix.

Conférenciers au programme: Emmanuel Maisonhaute (conférence Jean Perrin), Marc Simon (prix Chercheur confirmé), Chloé Gazon (prix Jeune chercheuse), Marie Juramy et Pauline Colinet (prix de thèse), Marie-Noëlle Collomb, Gabriel Loget et Neso Sojic (prix Innovation), Lou Barreau et Sophie Le Caër (orateurs invités).

• <https://journeedcp2024.sciencesconf.org>

9th EuChemS
 CHEMISTRY CONGRESS
 Dublin, Ireland 7-11 July 2024

CHEMISTRY: ADDRESSING CURRENT AND FUTURE GLOBAL CHALLENGES

ECC-9 Congress Programme Themes

| | |
|--|--|
| Advances in Synthetic Organic Chemistry | Education, History, Cultural Heritage, and Ethics in Chemistry |
| Catalysis | Nanochemistry/ Materials |
| Physical, Analytical and Computational Chemistry | Energy, Environment and Sustainability |
| Chemistry Meets Biology for Health | Supramolecular Chemistry |

ECC-9 World-Leading Plenary Speakers

Professor Dame Clare P. Grey Professor Odile Eisenstein Professor Véronique Gouverneur Professor Frances H. Arnold

Professor Sir David W. C. MacMillan Professor Sir J. Fraser Stoddart Professor Omar M. Yaghi Professor Brigitte Van Tiggelen

www.euchems2024.org

La RMN des protéines de haute masse moléculaire : importance du marquage isotopique

La RMN des protéines en solution : un problème de taille

La résonance magnétique nucléaire (RMN) en solution est une technique de pointe permettant d'étudier à l'échelle atomique la structure et la dynamique des protéines. En RMN des protéines, les noyaux visibles sont le proton (¹H), le carbone-13 et l'azote-15, pour lesquels on peut obtenir des informations sur leur environnement local. Des expériences de RMN à plusieurs dimensions permettent alors de corrélérer les fréquences de résonance des protons à celles des hétéroatomes qui leur sont liés de manière covalente.

Tandis que le proton est présent en abondance naturelle à plus de 99 %, le carbone-13 n'est présent qu'à 1,1 % et l'azote-15 à 0,4 %. L'enrichissement isotopique en ¹³C et ¹⁵N permet de multiplier l'intensité du signal par 90 et 270, au maximum, pour le carbone et l'azote, respectivement. Il est ainsi possible d'obtenir des spectres 2D et 3D de haute qualité pour étudier des protéines allant jusqu'à environ 30 kg/mol (i.e. 30 kDa) [1].

Dans le contexte de la biologie structurale, l'inconvénient majeur de la RMN est qu'elle est limitée par la taille de la molécule observée. D'une part, plus la protéine est grosse, plus il y a de signaux de RMN et plus le risque de superposition est élevé. D'autre part, la qualité des spectres est directement affectée par un phénomène intrinsèque à la RMN appelé relaxation transversale (R₂) qui se traduit par un élargissement des signaux. Pour l'étude des protéines de haute masse moléculaire en solution, le phénomène de relaxation le plus limitant est lié aux interactions dipôle-dipôle entre protons, qui peut être décrit de manière simplifiée par l'équation :

$$R_2(H_i) \propto \sum_j \frac{K * \gamma_i^2 * \gamma_j^2 * \tau_c * S^2}{r_{ij}^6}$$

avec R₂ la vitesse de relaxation transversale des signaux de RMN pour un proton i interagissant avec des protons j dans son proche environnement, K une constante, γ_i et γ_j les rapports gyromagnétiques des spins impliqués, τ_c le temps de corrélation de la protéine, S le paramètre d'ordre du système et r la distance entre les spins.

Aussi, plus la taille de la protéine est importante, plus son temps de corrélation (τ_c) – correspondant au temps moyen pour que la protéine effectue une rotation moyenne d'un radian – est grand et plus l'élargissement des signaux de RMN est important (équation). De nombreuses avancées ont permis au cours des dernières décennies de surmonter ce défi, ce qui permet aujourd'hui de travailler avec des protéines allant jusqu'à 1 Mg/mol [2] (figure 1).

Moins de protons pour plus de résolution

Pour améliorer la résolution des spectres de RMN dans le cas de protéines de haute masse moléculaire, différents développements ont vu le jour. On note en particulier l'apparition de spectromètres de RMN à très hauts champs avec des appareils opérant aujourd'hui à une fréquence ¹H allant jusqu'à 1,2 GHz, ainsi que de nouvelles expériences de RMN permettant d'optimiser le phénomène de relaxation transversale [4-5].

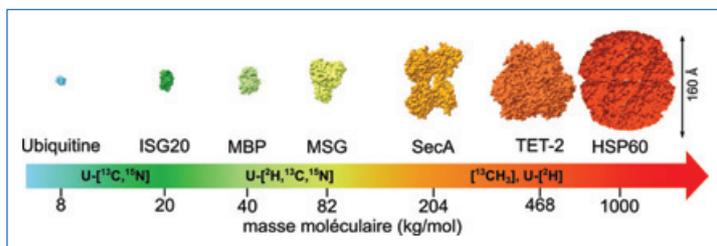


Figure 1 - Schéma représentant les stratégies de marquage isotopique pour l'étude de protéines par RMN en solution en fonction de leur taille. La notation U réfère à un marquage uniforme. (Adaptée de [3]).

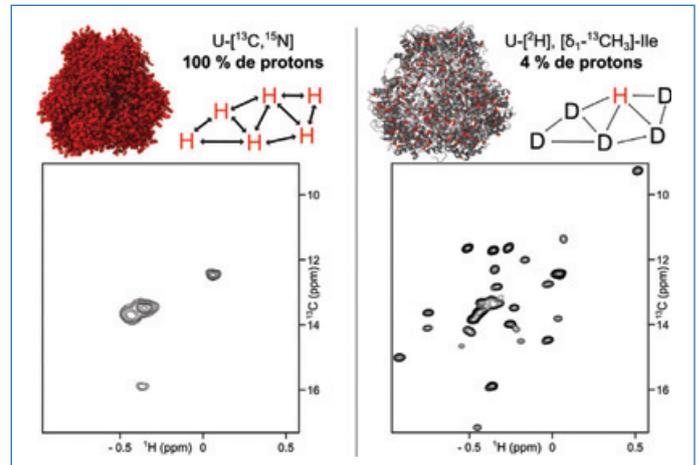


Figure 2 - Schéma représentant l'impact de la protonation spécifique des groupes méthyle sur la qualité des spectres de RMN. En haut : structures tridimensionnelles de la protéine Tet-2 (dodécamère de 468 kg/mol ; les protons sont représentés par des sphères rouges). En bas : représentations schématiques des spectres de RMN 2D des groupes méthyle δ₁ des isoleucines pour une protéine protonée à 100 % à gauche et à 4 % à droite.

Mais la solution clé qui a permis d'augmenter considérablement la taille des protéines étudiées par RMN réside dans le marquage isotopique. Un premier type de marquage vise à remplacer les protons par des noyaux de deutérium (²H ou D) lors de la production de la protéine puis à réintroduire uniquement les protons échangeables (NH, OH...), soit environ 20 % des protons [6] de cette dernière pour observer, par exemple, les protons des fonctions amide du squelette peptidique. En remplaçant la majorité des protons que l'on ne souhaite pas observer par du deutérium, on diminue le terme γ_j² de l'équation et donc on divise la relaxation par un facteur 43 (γ_H²/γ_D²). Il est ainsi possible d'enregistrer des spectres de RMN résolus et sensibles pour des protéines de masse moléculaire allant jusqu'à 100 kg/mol. Au-delà de la centaine de kg/mol, cette méthode est limitée et les spectres perdent drastiquement en qualité.

Aussi, pour les gros assemblages moléculaires, le marquage sélectif des groupes méthyle dans un environnement perdeutééré a été proposé [7]. Cette méthode permet de réduire encore la présence de protons (5 à 10 %), et donc de limiter à la fois de possibles superpositions de signaux et leur élargissement. De plus, les groupes méthyle sont généralement localisés à l'extrémité d'une chaîne latérale mobile, caractérisée par un faible paramètre d'ordre (S) leur conférant des propriétés de relaxation plus favorables (équation). Cette caractéristique, couplée à leurs trois protons équivalents non échangeables, permet d'obtenir des spectres en moyenne sept fois plus sensibles que les spectres des fonctions amide d'une même protéine perdeutéérée. Il est également possible de choisir les groupes méthyle que l'on souhaite observer pour améliorer encore la qualité des spectres (figure 2).

Le marquage isotopique des protéines en pratique

L'étude par RMN d'une protéine de haute masse moléculaire nécessite une quantité importante d'échantillon, de l'ordre de quelques milligrammes. Afin de remplir cette condition essentielle, le système d'expression le plus fréquemment employé est *Escherichia coli*. Ce système est en effet peu onéreux, facile d'utilisation et permet d'obtenir des rendements élevés lors de la production de protéines. Le gène codant pour la protéine d'intérêt est introduit dans les bactéries qui vont ensuite surexprimer cette dernière.

L'incorporation d'atomes de ¹³C et de ¹⁵N s'effectue en utilisant un milieu de culture minimum (contenant uniquement les sources essentielles à la croissance bactérienne) dans lequel le glucose est

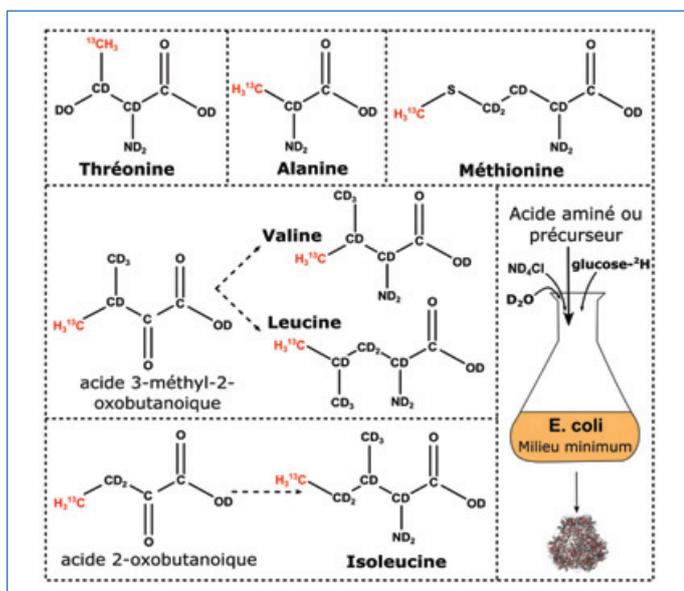


Figure 3 - Précurseurs et acides aminés à incorporer au milieu minimum deutéré pour effectuer un marquage spécifique des groupes méthyle.

enrichi en carbone-13 et la source d'azote (sels d'ammonium) est enrichie en azote-15. Cependant, pour les protéines de taille moyenne, la présence de protons, comme mentionné précédemment, affecte considérablement la qualité des spectres. Aussi, la production va s'effectuer dans un milieu de culture minimum totalement deutéré (D_2O) afin de produire une protéine uniformément deutérée [6]. L'étape de purification va ensuite avoir lieu dans un solvant « protoné » (H_2O) afin de réintroduire des protons sur les sites échangeables de la protéine.

Pour l'étude des assemblages de très haute masse moléculaire, la protonation sélective des groupes méthyle dans un environnement totalement deutéré est indispensable [7]. En théorie, pour obtenir un tel marquage, il est nécessaire d'ajouter dans le milieu de culture minimum deutéré (comportant également du glucose- 2H) les acides aminés deutérés et comportant un groupe méthyle protoné et marqué $^{13}CH_3$. Dans le cas de la leucine, de l'isoleucine et de la valine, les acides aminés marqués sur un seul groupe méthyle ne sont pas disponibles à des prix raisonnables. Cependant, *in vivo*, ces acides aminés se situent à la fin de voies métaboliques irréversibles ; ainsi des précurseurs plus accessibles, qui seront assimilés par *E. coli* et transformés en acides aminés, peuvent être ajoutés à la place des acides aminés (figure 3).

Applications à des systèmes biologiques de grande taille

La RMN est une méthode de choix pour étudier les protéines en solution et les avancées en termes de marquage isotopique présentées ci-dessus ont permis de surmonter un problème majeur de la RMN en biologie structurale qu'est la taille du système étudié. De nombreuses études ont utilisé le marquage isotopique spécifique des groupes méthyle pour étudier par RMN en solution des systèmes allant jusqu'à 1 mg/mol. Ce type de marquage permet ensuite un large panel d'études allant de l'interaction entre deux protéines [2] à la détermination de structure [8-9], en passant par l'investigation de la dynamique de la protéine d'intérêt ou l'observation d'états excités [10-11].

Ces dernières années, le marquage spécifique des groupes méthyle a permis l'étude fonctionnelle par RMN de la machinerie moléculaire HSP60, un homohexadécamère de 1 mg/mol. L'assemblage HSP60 est une protéine chaperon qui joue un rôle dans le repliement de protéines, appelées protéines clientes. Au cours de son cycle fonctionnel, elle adopte des conformations ouvertes et fermées, dont

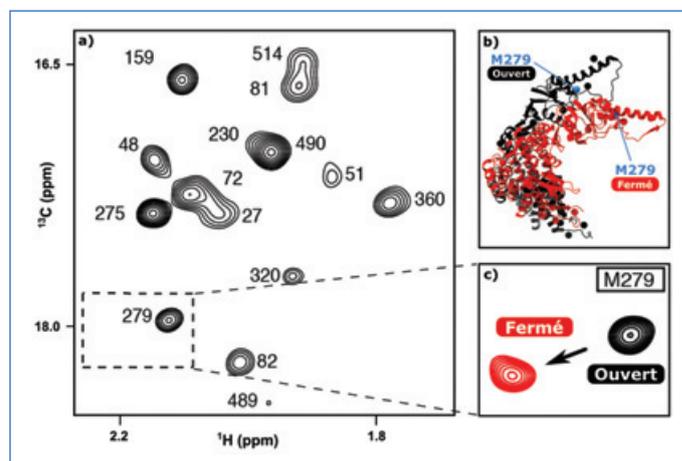


Figure 4 - a) Spectre 2D 1H - ^{13}C des signaux attribués des méthionines de HSP60. b) En noir et rouge, la forme ouverte et fermée d'un monomère de HSP60. c) Zoom sur le décalage du signal de la méthionine 279 en fonction de la conformation adoptée par HSP60. (Adaptée de [10]).

les structures ont été élucidées par cristallographie aux rayons X ou cryomicroscopie électronique. Cependant, ces techniques n'apportent que des images figées et ne donnent pas l'information cinétique nécessaire pour étudier les différentes étapes du mécanisme d'action de la machinerie biologique HSP60. La RMN en temps réel permet de « filmer » en solution la protéine chaperon pendant le repliement de sa protéine cliente [10]. Pour cette étude, un marquage sélectif des groupes méthyle des valines et des méthionines a permis d'obtenir des spectres de RMN de haute qualité, afin d'étudier la structure et la dynamique de HSP60 à travers soixante-deux sites répartis de manière homogène sur toute la structure de la protéine (figure 4). Ces travaux ont permis d'apprendre que les conformations ouvertes et fermées de HSP60 sont contrôlées par la liaison de l'ATP (adénosine triphosphate) et de l'ADP (adénosine diphosphate). La protéine cliente dépliée se lie dans la cavité ouverte d'HSP60 lorsque de l'ADP y est lié. La cavité se referme ensuite en présence d'ATP et la protéine cliente est libérée et peut alors se replier à l'intérieur. L'hydrolyse de l'ATP en ADP mène à l'ouverture de la cavité qui libère ainsi la protéine cliente repliée et permet l'entrée d'une nouvelle protéine cliente dépliée. La durée de vie de l'état ouvert avec ADP lié est de l'ordre de 10 secondes et celui de l'état fermé avec ATP lié de l'ordre de 17 secondes [10]. Cet exemple illustre les possibilités qu'offre le marquage isotopique spécifique des groupes méthyle pour repousser les limites de la RMN en solution afin d'étudier à l'échelle atomique des systèmes biologiques de plus en plus complexes.

[1] Y. Nominé, B. Kieffer, Déterminer la structure d'une protéine par RMN : un problème d'optimisation complexe, *L'Act. Chim.*, **2012**, 364-365, p. 48-55.

[2] R. Sprangers, L.E. Kay, Quantitative dynamics and binding studies of the 20S proteasome by NMR, *Nature*, **2007**, 445, p. 218-222.

[3] M.J. Plevin, J. Boisbouvier, Isotope-labelling of methyl groups for NMR studies of large proteins, in *Recent Developments in Biomolecular NMR*, RSC Pub., **2012**, 25, p. 1-24.

[4] K. Pervushin *et al.*, Attenuated T2 relaxation by mutual cancellation of dipole-dipole coupling and chemical shift anisotropy indicates an avenue to NMR structures of very large biological macromolecules in solution, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1997**, 94, p. 12366-371.

[5] V. Tugarinov *et al.*, Cross-correlated relaxation enhanced 1H - ^{13}C NMR spectroscopy of methyl groups in very high molecular weight proteins and protein complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 10420-428.

[6] R.A. Venters *et al.*, High-level 2H / ^{13}C / ^{15}N labeling of proteins for NMR studies, *J. Biomol. NMR*, **1995**, 5, p. 339-344.

[7] K.H. Gardner, L.E. Kay, Production and incorporation of ^{15}N , ^{13}C , 2H (1H -d1 methyl) isoleucine into proteins for multidimensional NMR studies, *JACS*, **1997**, 119, p. 7599-7600.

[8] D.F. Gauto *et al.*, Integrated NMR and cryo-EM atomic resolution structure determination of a half-megadalton enzyme complex, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, art. 2697.

[9] A. Lapinaite *et al.*, The structure of the box C/D enzyme reveals regulation of RNA methylation, *Nature*, **2013**, 502, p. 519-523.

[10] G. Mas *et al.*, Structural investigation of a chaperonin in action reveals how nucleotide binding regulates the functional cycle, *Sci. Adv.*, **2018**, 4, eaau4196.

[11] F. Henot *et al.*, Visualizing the transiently populated closed-state of human HSP90 ATP binding domain, *Nat. Commun.*, **2022**, 13, 7601.

Cette fiche a été préparée par **Faustine HENOT**, postdoctorante (faustine.henot@sanofi.com), et **Béatrice VIBERT**, doctorante (beatrice.vibert@ibs.fr), salariées Sanofi, sous la supervision de Jérôme Boisbouvier, directeur de recherche CNRS à l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble (UMR 5075, UGA/CNRS/CEA).

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.

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 :

- Biomarqueurs pour la médecine du futur (décembre 2023) : 20 €
- Chimie et bois (mai-juin 2023) : 32 €
- De la vigne aux vins (décembre 2022) : 20 €
- La diffusion de neutrons (octobre 2022) : 20 €
- 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 €



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

Dernières parutions :

- Chimie et Notre-Dame de Paris (août 2023) : 25 €
- Chimie et agriculture durable (nov. 2022) : 25 €
- 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 €



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



Fondation de la Maison de la Chimie

Mercredi
7 Février 2024

Chimie

et

Sports

en
cette  année

et **Olympique**
Paralympique



[https://actions.maisondelachimie.com/
colloque/chimie-et-sports-2024](https://actions.maisondelachimie.com/colloque/chimie-et-sports-2024)