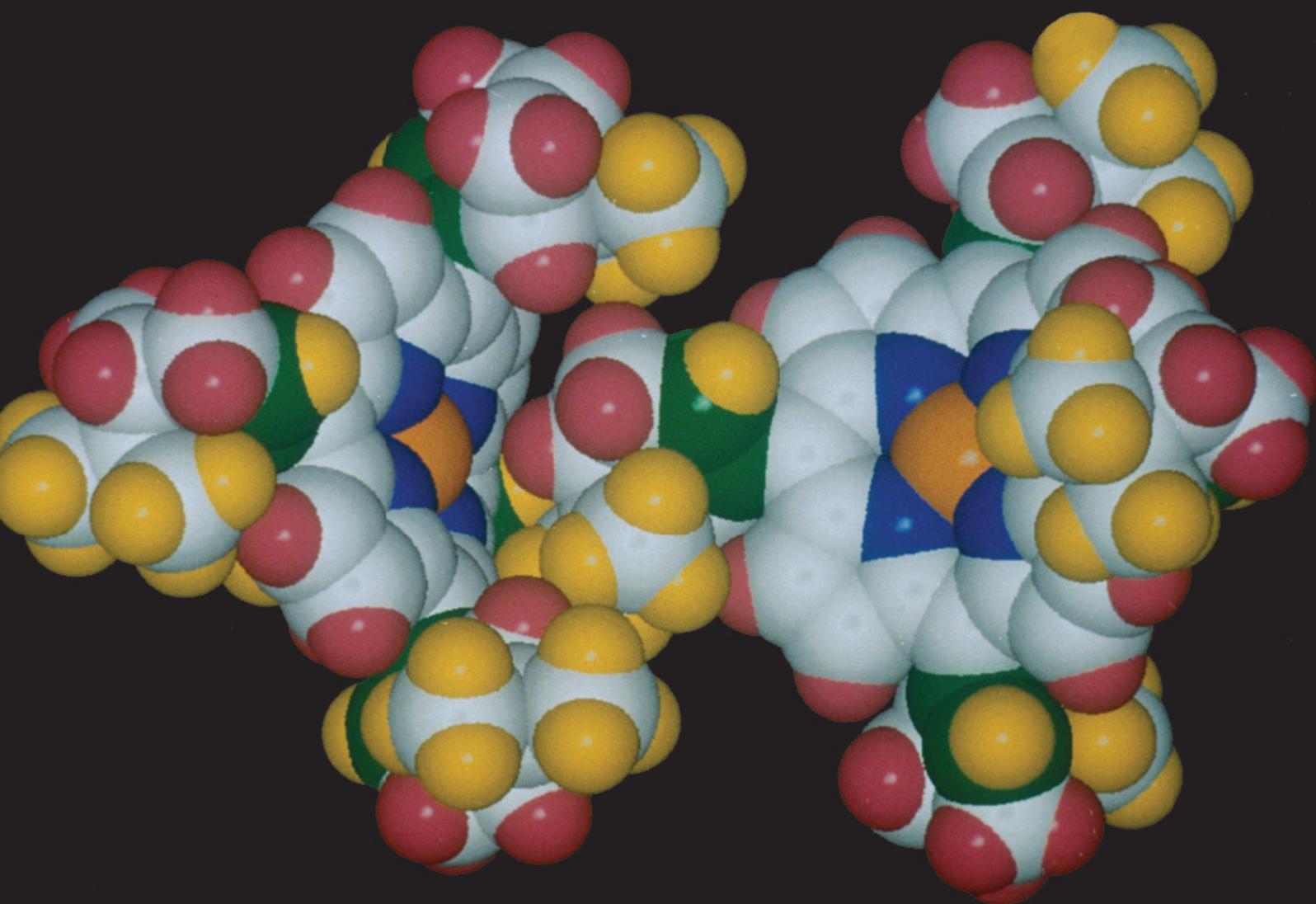


N° 480 - JANVIER 2023

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**CHIRALITÉ**

.....  
**NANOZYMES**

.....  
**ATOME, ÉLECTRON  
ET CHIMIE**

# Congrès SCF2023



26 – 28 juin 2023

**Cité des Congrès  
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

**Week-end grand public  
au Musée de Nantes :  
24 – 25 juin 2023**

[www.scf2023.fr](http://www.scf2023.fr) | [contact@scf2023.fr](mailto:contact@scf2023.fr)

## l'actualité chimique

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

**Directeur de la publication** : Stanislas Pommeret

**Partenariats** : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

### RÉDACTION

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

**Rédactrice en chef** : Patricia Pineau

**Rédactrice en chef adjointe** : Roselyne Messal

### COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, K. Cariou, P. Colombari,  
C. de Novion, K. Fajerweg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier,  
E. Gras, N. Griffete, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage,  
E. Marceau, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau,  
J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, A.-V. Ruzette, S. Tencé, H. This,  
H. Toulhoat, P. Walter, S. Younes

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

### ABONNEMENT

SCF, Martine Maman  
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 60/66  
abonnement@lactualitechimique.org

### FABRICATION

**MAQUETTE** : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com  
Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com  
**IMPRESSION, ROUTAGE** : N. Fortin & ses fils imprimeurs  
94800 Villejuif, fortinprimerie@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 2023 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : janvier 2023

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite 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 chimistes créatifs

En fin d'année, peut-être certains d'entre vous étaient las de cette période perturbée par le « Covid » et les conflits dans le monde. Les impacts sont multiples sur la paix, la santé, l'enseignement... Alors, avec les auteurs, nous vous proposons un sommaire diversifié et optimiste : les chimistes font des découvertes et innovent pour enrichir la connaissance et la qualité de vie.

### Des découvertes inattendues

Nous croyions tout savoir sur la chiralité, mais Anne Zehmaker va remettre à jour vos connaissances et illustrer la portée des résultats récents. L'origine du blanc de plomb de Léonard de Vinci vient d'être découverte, nous révèlent Victor Gonzalez et Didier Gourier.

Les nanozymes ont perturbé la vérité : certains n'en sont pas, constatent Anne Robert et Bernard Meunier, et ils vous en donnent les motifs.

Céline Merlet, médaillée de bronze du CNRS, apporte un éclairage sur l'adsorption dans les matériaux poreux carbonés, grâce à la modélisation et la RMN.

Mouad Alami révèle comment les chercheurs sont passés des isocombrétastatines à des bioconjugués thérapeutiques.

Encore un mot difficile : les strigolactones, des hormones végétales et médiateurs chimiques que l'équipe de François-Didier Boyer voit comme une opportunité pour la croissance des plantes.

### Et dans le domaine de l'histoire...

Alain Dumon nous propose un article sur l'atome, l'électron et la chimie : il est toujours bon de revenir aux origines pour apprécier le progrès.

À tous nos lectrices et lecteurs :

Bonne Année 2023 !

**Patricia Pineau**  
Rédactrice en chef



## Soyons fiers d'être chimistes !

Chères et chers collègues,

En ce début d'année, je souhaite partager avec vous mon sentiment que 2023 sera une année propice à la Société Chimique de France et vous convaincre que notre Association est plus que jamais présente pour et grâce à ses membres.

### Une activité retrouvée

Avec la sortie de la crise sanitaire liée à la Covid, nous commençons à réorganiser des réunions en présentiel. En ce début d'année, la SCF organise à Sète son séminaire annuel (24-25 janvier), séminaire qui sera précédé le 23 janvier de la remise des prix SCF (voir p. 57). Par ailleurs, nous organisons en juin prochain (26-28 juin) à Nantes notre congrès national, qui sera précédé les 24 et 25 juin d'un week-end grand public (<http://scf2023.fr>).

### Une activité basée sur le bénévolat

Une société savante n'est rien sans ses membres et elle se doit de les accompagner. Comme vous le savez, nos divisions scientifiques, sections régionales, groupes thématiques organisent des manifestations scientifiques et remettent des prix en vos noms. Ces entités sont à votre écoute pour s'améliorer et être encore plus efficaces. N'hésitez donc pas à les solliciter pour organiser des événements, car notre ambition est de fédérer l'ensemble des chimistes français. Ce sont vos actions qui font la Société Chimique de France !

### Une science reconnue

Je crois pouvoir m'exprimer au nom de tous les chimistes français en écrivant que

c'est avec une immense fierté que nous avons accueilli en 2022 l'annonce que Jean-Marie Tarascon recevait la Médaille d'or du CNRS. Son implication scientifique dans les sciences du stockage de l'énergie et sa réussite scientifique font honneur à la communauté des chimistes français. Merci au CNRS de mettre la chimie à l'honneur. Et toutes nos félicitations à Jean-Marie pour sa Médaille d'or du CNRS et sa Médaille Lavoisier de la SCF !

### Une Société en évolution

Notre Conseil d'administration (CA) a adopté une motion visant à synchroniser nos élections pour qu'elles soient concomitantes et que l'ensemble de vos représentants dans les entités (sections régionales, divisions, groupes thématiques) et du CA soient tous élus en même temps et que les résultats soient validés par notre Assemblée générale ordinaire (AGO). Le CA a aussi décidé que le prochain renouvellement de toutes nos entités se ferait au printemps 2024 et que les résultats des élections seraient validés par notre AGO de 2024 qui se tiendra au plus tard le 30 juin 2024. Il vous reste donc un peu moins de dix-huit mois pour préparer votre candidature.

Au nom du Conseil d'administration et du Bureau national, je vous souhaite une excellente année 2023 !

**Stanislas Pommeret**  
Président de la SCF

<b>ÉDITORIAL</b>	<b>1</b>
Les chimistes créatifs, par <b>P. Pineau</b>	1
Soyons fiers d'être chimistes !, par <b>S. Pommeret</b>	2
<b>CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE</b>	<b>4</b>
À propos du minium, par <b>P. Avenas</b>	4
<b>LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF</b>	<b>5</b>
Le prix Jeune docteur SCF 2022, par <b>M. Vauthier</b>	5
<b>À PROPOS DE</b>	<b>6</b>
La photoluminescence révèle l'origine du blanc de plomb de Léonard de Vinci, par <b>V. Gonzalez</b> et <b>D. Gourier</b>	6
<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>9</b>
Lumière sur les molécules chirales, par <b>A. Zehnacker</b>	9
Quand certains « nanozymes » n'en sont pas : un exemple de dérapage sémantique, par <b>A. Robert</b> et <b>B. Meunier</b>	16
Des isocombrétastatines aux bioconjugués thérapeutiques, par <b>M. Alami</b>	21
Les strigolactones, hormones végétales et médiateurs chimiques dans le sol : une opportunité pour la croissance des plantes, par <b>F.-D. Boyer</b> , <b>A. Keita</b> et <b>A. De Saint Germain</b>	27
Mieux comprendre l'adsorption dans les matériaux poreux carbonés : modélisation multi-échelle appliquée à la spectroscopie RMN, par <b>C. Merlet</b>	35
<b>Principes et substances actifs</b>	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par <b>J. Fournier</b> et <b>J.-M. Paris</b>	41
<b>HISTOIRE DE LA CHIMIE</b>	<b>43</b>
L'atome, l'électron et la chimie, par <b>A. Dumon</b>	43
<b>EN BREF</b>	<b>49</b>
<b>LIVRES ET MÉDIAS</b>	<b>55</b>
<b>AGENDA</b>	<b>56</b>
<b>ACTUALITÉS DE LA SCF</b>	<b>57</b>
<b>UN POINT SUR</b>	<b>59</b>
Fiche n° 101 : Transformer un gaz à effet de serre en produit à forte valeur ajoutée, par <b>A. Tlili</b> et <b>A. Taponard</b>	59



**Couverture :**

Complexe de nickel d'une porphyrine chirale : vue de l'unité asymétrique de cette molécule dans l'état cristallin.

© MARCHON J. C./ CNRS Photothèque.

Conception graphique : magdesign.fr

## À propos du minium

On a longtemps utilisé le minium comme peinture anti-rouille. Sa couleur rouge orangé rappelait un peu celle de la rouille, dont le nom vient d'un diminutif du latin *robigo*, « rouille », lui-même de *robis*, « roux », dérivé de *ruber*, « rouge ». L'usage du minium est maintenant abandonné, depuis les années 1990 en France, à cause de la toxicité de son composant actif, un oxyde de plomb. Cependant, *minium* s'emploie toujours comme nom de marque pour des peintures sans plomb dont l'agent anti-rouille est en général à base d'hydrocarbures, et l'on trouve ainsi le *Minium orange*<sup>TM</sup>... ou le *Minium gris*<sup>TM</sup>.



Minium orange sans plomb (AkzoNobel).

Sous diverses formes, l'histoire du minium remonte en fait à la plus haute Antiquité.

### Du sulfure de mercure à l'oxyde de plomb

Le latin *minium* désignait à l'origine des minéraux venant d'Espagne, peut-être en rapport avec *Minius*, le nom latin d'un fleuve côtier nommé aujourd'hui *Miño* en espagnol, *Minho* en portugais. En premier lieu, *minium* était le nom latin du minéral nommé en français *cinabre*, de son nom grec, *kinnabari*, c'est-à-dire le sulfure de mercure ( $H_2S$ ) utilisé depuis l'Antiquité comme colorant rouge. Pline l'Ancien lui consacre un long développement dans le livre XXXIII de son *Histoire naturelle*, précisant qu'il « jouit actuellement [au I<sup>er</sup> siècle] d'un grand prestige parmi les matières colorantes ». Plus loin, il explique qu'il existe « une deuxième espèce » de ce qu'il nomme *minium* « et qu'on la produit en calcinant une pierre mêlée aux filons ». On identifie aujourd'hui cette « pierre mêlée aux filons » à la céruse, le carbonate de plomb, dont on a tiré effectivement par calcination, depuis l'Antiquité, un oxyde de plomb ( $Pb_3O_4$ ) rouge, utilisé d'abord comme pigment de peinture d'art, puis aussi comme agent anti-rouille.

Pline évoque ainsi deux minéraux qu'il nomme *minium* en latin : le premier, qu'il considère comme l'authentique, est le sulfure de mercure naturel rouge, appelé au-

jourd'hui *cinabre* (*cinabrio* en espagnol, *cinabar* en anglais, *Cinnabarit* en allemand), et le second, un oxyde de plomb synthétique, toujours nommé *minium* (*minio* en espagnol, *minium* en anglais, *Minium* en allemand), d'un rouge moins intense.



Minium natif sur un minerai de Smejnogorsk (Sibérie).  
© Musée de Minéralogie Mines Paris-PSL/E. Gaillou.

Un événement : on ne connaissait ce minium que synthétique jusqu'à ce que le chimiste et minéralogiste anglais Smithson annonce en 1806, depuis Cassel en Allemagne, sa découverte d'un minium natif finement dispersé dans un carbonate de zinc. Du minium naturel a été découvert ensuite dans d'autres

gisements mais il est resté trop rare pour être substitué au synthétique.

### Une étymologie surprise : du minium à la miniature

En latin, de *minium*, « cinabre, minium » dérive le verbe *miniare*, « enduire de cinabre, de minium ou d'autre colorant rouge », dont le participe passé est *miniatus*, « coloré en rouge ». L'italien a emprunté tout ce vocabulaire à propos du travail délicat des lettrines et dessins utilisant la peinture rouge, ou ensuite d'autres couleurs brillantes, travail connu sous le nom d'*enluminure*, notamment aux XIII<sup>e</sup> et XIV<sup>e</sup> siècles. On trouve ainsi en italien les mots *miniare*, « enluminer », *miniato*, « enluminé », *miniatura*, « enluminure », d'où tout travail fin, minutieux et délicat, et finalement une reproduction de la réalité à petite échelle. C'est de là que vient en français *miniature*, au sens ancien d'enluminure, et surtout au sens actuel de travail en petites dimensions, d'où *miniaturiser*.



Cette lettrine est une miniature étymologique.

### Une autre étymologie surprise : de l'ocre rouge à la rubrique

Pline évoque un autre pigment rouge, l'ocre rouge, en latin *rubrica*, dérivé de *ruber*, « rouge », à base cette fois d'oxyde de fer, dont une variété est l'hématite ( $Fe_2O_3$ ), du grec *haima*, « sang ». Le latin *rubrica* a désigné aussi tout pigment rouge, puis en bas latin un texte dont le titre est écrit en rouge, d'où en français une *rubrique*, même si son titre n'est pas en rouge.



Une rubrique étymologique.

### Épilogue

À côté des pigments rouges minéraux, les Romains connaissaient le carmin et l'écarlate, des rouges organiques tirés de la cochenille, en latin *coccum*, d'où *coccinus*, « rouge ». La couleur rouge relie le minium à la miniature, l'ocre rouge à la rubrique et le rouge de cochenille à la coccinelle, de *coccinella*, le nom latin donné par Linné à la bête à bon Dieu. 

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

## Le prix Jeune docteur SCF 2022



Procédés en milieux confinés, modification de surface, (nano)matériaux intelligents, vulgarisation scientifique... Autant de mots-clés qui concernent le quotidien de Madeline Vauthier, maîtresse de conférences à l'Université de Strasbourg,

lauréate du prix Jeune docteur SCF 2022.

Les problématiques liées aux interfaces prennent de plus en plus d'importance dans de nombreux secteurs académiques et industriels. Si l'on pense aux adhésifs par exemple, il n'est pas nécessaire de conférer le caractère désiré à la totalité du volume du matériau : une surface collante suffit ! Lieu de discontinuité, la surface possède un comportement qui lui est propre, généralement apporté par une étape de fonctionnalisation (modification chimique). Le but de mon travail de recherche est donc de comprendre les réactivités et de contrôler les réactions interfaciales entre différents matériaux. En effet, peu d'études portent sur cet aspect fondamental alors que les matériaux dits « intelligents », *i.e.* stimulables, sont de plus en plus nombreux sur le marché.

### Des surfaces intelligentes...

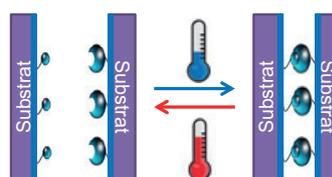
Entre 2015 et 2018, j'ai travaillé au sein de l'Institut de Science des Matériaux de Mulhouse (UMR 7361) [1] sous la direction de la Dr. Florence Bally-Le Gall et du professeur Vincent Roucoules. Mes travaux portaient sur l'élaboration de revêtements intelligents avec des propriétés interfaciales thermoréversibles.

Plus précisément, l'objectif de cette étude était de concevoir des revêtements fonctionnels (par post-fonctionnalisation de polymères plasma) qui réagissent via la chimie de Diels-Alder, une réaction thermoréversible entre un diène et un diénophile, et de comprendre leur réactivité interfaciale [2]. Une méthodologie de cinétique et de thermodynamique a été développée pour caractériser en profondeur la réaction interfaciale de Diels-Alder maléimide/furane sur des revêtements aux propriétés physico-chimiques variées (densité du revêtement, accessibilité des groupements réactifs, etc.) [3]. La réversibilité de cette réaction dans des conditions douces (< 100 °C, dans l'eau) a également été étudiée et des résultats remarquables ont été obtenus sans aucune altération du revêtement polymère fonctionnel, même après cinq cycles Diels-Alder/rétro-Diels-Alder, *i.e.* cinq cycles refroidissement/chauffe ! Ces résultats ont prouvé la possible adhésion covalente réversible entre des substrats solides et sont la base de nombreux projets en cours à l'UMR 7361.

### ... aux nanoparticules répondantes...

Après un an en tant qu'attachée temporaire d'enseignement et de recherche à l'Université de Strasbourg, j'ai rejoint définitivement l'Institut Charles Sadron (UPR 22) en tant que maîtresse de conférences en 2019.

Je m'intéresse à la fonctionnalisation de (bio)polymères afin de contrôler les morphologies (sphères simples, cœur-écorce, Janus) [4] et les caractéristiques physico-chimiques des particules en modifiant uniquement leur environnement (température, rayonnement UV ou présence d'un champ électromagnétique). Aucune publication antérieure n'en faisant mention, la réactivité interfaciale entre des (nano) particules diverses a également été étudiée afin d'en contrôler leur agrégation [5].



Ces résultats sont une avancée importante vers le contrôle fin des réactions aux interfaces et ont permis de confirmer les différences entre 3 (solution), 2 (une surface plane) et 1 (deux objets solides) degrés de liberté.

### ... en passant par la parité en science et la vulgarisation scientifique !

En dehors de la recherche, il me semble également important de rendre les sciences plus attrayantes, de susciter l'intérêt dès le plus jeune âge et de donner de la visibilité aux femmes.

Je participe donc régulièrement à des actions de vulgarisation scientifique (« Ma thèse en 180 secondes », interventions dans des classes de primaire et du secondaire) et à des interventions auprès d'étudiants ingénieurs pour évoquer les biais inconscients, les discriminations et les stéréotypes dans le monde du travail. Dans ce contexte, je suis également coordinatrice et à l'origine de la création du comité Egal'ITI « autour des femmes en science pour soutenir les générations à venir » de l'Institut thématique interdisciplinaire HiFunMat (Matériaux hiérarchiques et fonctionnels pour la santé, l'environnement et l'énergie) [6]. Le but de ce comité est de faire changer les mentalités autour de deux axes : promouvoir la science lors de différents événements (visites dans les écoles/collèges/lycées, Fête de la science, etc.) et viser l'égalité/la parité en science (par le tutorat de jeunes chimistes, l'aide à l'évolution de carrière, etc.).

[1] [www.is2m.uha.fr/fr/accueil](http://www.is2m.uha.fr/fr/accueil)

[2] M. Vauthier *et al.*, Control of interfacial Diels-Alder reactivity by tuning the plasma polymer properties, *Langmuir*, **2018**, 34(40), p. 11960-970, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02045>

[3] M. Vauthier *et al.*, Interfacial Diels-Alder reaction between furan-functionalized polymer coatings and maléimide-terminated poly(ethylene glycol), *J. Phys. Chim. C*, **2019**, 123(7), p. 4125-32, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10533>

[4] M. Vauthier *et al.*, One-step elaboration of Janus polymeric nanoparticles: a comparative study of different emulsification processes, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **2021**, 626, 127059, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127059>

[5] M. Vauthier *et al.*, Controlled reversible aggregation of thermoresponsive polymeric nanoparticles by interfacial Diels-Alder reaction, *Colloids Surf. A*, **2022**, 648, 129321, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129321>

[6] <https://hifunmat.unistra.fr>

**Madeline VAUTHIER,**

Maîtresse de conférences, Université de Strasbourg,  
Institut Charles Sadron.

\* [madeline.vauthier@ics-cnrs.unistra.fr](mailto:madeline.vauthier@ics-cnrs.unistra.fr)

## La photoluminescence révèle l'origine du blanc de plomb de Léonard de Vinci

**Résumé** L'exploration, de l'échelle de l'atome à celle du tableau, des pigments utilisés dans les peintures anciennes permet d'obtenir des informations précieuses sur les procédés des peintres du passé. L'analyse par spectrométrie et micro-imagerie de photoluminescence du pigment blanc de plomb, un des matériaux les plus importants de la Renaissance, fournit ainsi des indices sur certaines pratiques de Léonard de Vinci.

**Mots-clés** Pigments historiques, Léonard de Vinci, blanc de plomb, procédés anciens, photoluminescence.

Utilisé en peinture depuis l'Antiquité, le pigment « blanc de plomb » devient omniprésent dans les palettes des peintres à partir du Moyen Âge, jusqu'à son interdiction au XX<sup>e</sup> siècle en raison de sa toxicité. C'est l'un des matériaux les plus importants de l'histoire de la peinture, et un des principaux pigments de la palette de Léonard de Vinci (1452-1519). Chimiquement, ce pigment est un carbonate de plomb composé de deux phases cristallines : la cérusite (Cer)  $\text{PbCO}_3$  et l'hydrocérusite (HCer)  $\text{Pb}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$  [1]. Leur stabilité dépend du pH, la cérusite se formant en conditions acides ( $\text{pH} < 6$ ), tandis que l'hydrocérusite est stable à des pH plus alcalins ( $8 < \text{pH} < 10$ ).

Contrairement à la plupart des pigments anciens, qui étaient naturels, le blanc de plomb était fabriqué via un procédé complexe basé sur la corrosion du plomb métallique [2]. Hérité de l'antiquité gréco-romaine, ce procédé a été peu modifié jusqu'à l'essor de la chimie moderne au XIX<sup>e</sup> siècle. Différentes qualités de pigment étaient produites et vendues à des prix très différents. Dans un de ses carnets, Léonard de Vinci indique ainsi l'achat de deux blancs de plomb différents, dont l'un est 30 % plus cher (figure 1). Deux procédés de traitement du blanc de plomb étaient utilisés à cette époque : un broyage du pigment brut dans du vinaigre, et l'exposition du pigment au soleil. Aujourd'hui, retrouver les marqueurs de ces procédés au sein des œuvres d'art et proposer des hypothèses quant aux propriétés conférées à la peinture par ces traitements doit permettre d'obtenir de nouvelles informations sur les pratiques picturales des artistes du passé.

### La photoluminescence pour révéler la chimie du blanc de plomb

La plupart des travaux analytiques sur le blanc de plomb ont jusqu'alors été réalisés par diffraction des rayons X (DRX) [3]. Mais cette méthode nécessite de longs temps d'acquisition et peut induire des endommagements sous le faisceau X. Ainsi, le développement de nouvelles sondes analytiques est un enjeu important pour les sciences du patrimoine. Nous nous sommes tournés vers les propriétés de photoluminescence (PL) du blanc de plomb afin d'identifier des signatures de la synthèse du pigment, des procédés post-synthèse, et son utilisation par l'artiste.

La photoluminescence est une propriété mettant en jeu deux étapes successives dans l'interaction entre la lumière et la matière. La première (l'excitation) est l'absorption d'un photon lumineux par un atome ou une molécule, les faisant passer de leur état électronique fondamental à un état excité instable de plus haute énergie. Très rapidement, l'environnement de

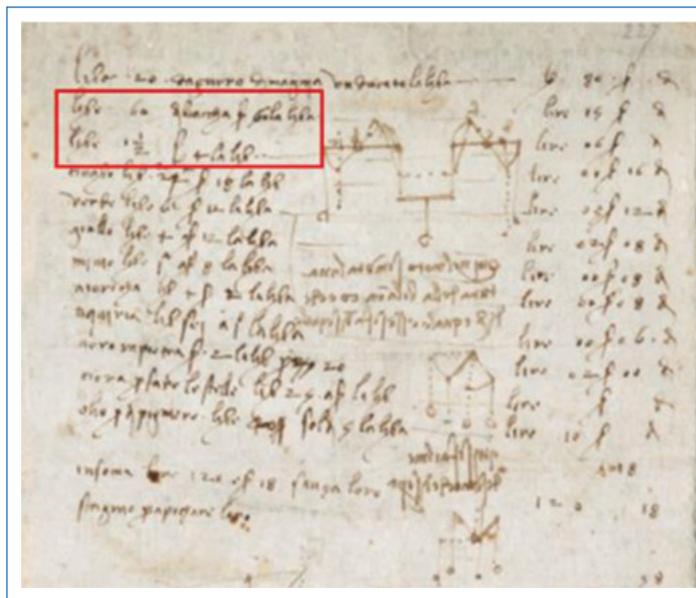


Figure 1 - Détail d'une commande par Léonard de Vinci de deux qualités de blanc de plomb (rectangle rouge) à des prix différents. Manuscrit Arundel 263. © British Library.

l'espèce excitée se distord, ce qui abaisse légèrement son énergie, avant qu'elle retourne à son état initial en émettant un photon de lumière d'énergie plus faible (plus grande longueur d'onde) que celle du photon incident.

Les deux phases constitutives du blanc de plomb absorbent toutes deux la lumière UV à des énergies de photons supérieures à 4,5-5 eV. Cette absorption est due aux ions  $\text{Pb}^{2+}$  (configuration  $6s^2$ ) de la matrice, faisant passer un électron  $6s$  dans une orbitale  $6p$ . Sous excitation vers 5 eV, le blanc de plomb émet une PL dans le visible vers 2,8 eV (dans le bleu) pour Cer et 2,1 eV (dans l'orange) pour HCer (figure 2a) [4]. Cette émission, située à beaucoup plus basse énergie que l'excitation, ne peut pas correspondre au retour direct de  $\text{Pb}^{2+}$  excité (noté  $\text{Pb}^{2+*}$ ) à son état fondamental. Le mécanisme est plus complexe et fait intervenir à la fois les ions  $\text{Pb}^{2+}$  et leurs voisins  $\text{CO}_3^{2-}$  [4]. Le mécanisme proposé, schématisé sur la figure 2b, fait intervenir trois étapes. Considérons une paire d'ions  $\text{Pb}^{2+}-\text{CO}_3^{2-}$  de Cer ou HCer. L'ion  $\text{Pb}^{2+*}$  excité transfère un électron dans une orbitale antiliante de l'ion  $\text{CO}_3^{2-}$  voisin, donnant une paire  $[\text{Pb}^{3+}-\text{CO}_3^{3-*}]$ . L'ion  $\text{CO}_3^{3-*}$ , de forme plane comme l'ion  $\text{CO}_3^{2-}$ , se stabilise en se repliant en forme de « parapluie » (figure 2b). Le retour à l'état fondamental du système s'effectue en transférant un électron de l'ion  $\text{CO}_3^{3-*}$  à l'ion  $\text{Pb}^{3+}$  avec émission de lumière visible, redonnant ainsi la paire dans son état initial [4].

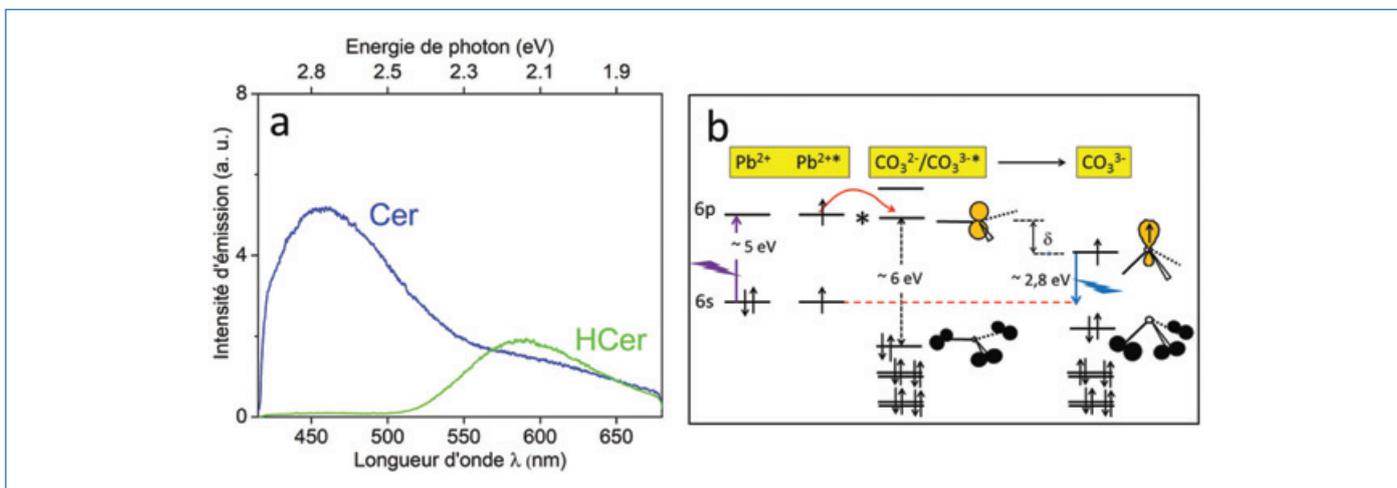


Figure 2 - Photoluminescence du blanc de plomb : a) spectres PL à température ambiante de Cer et HCer excités à 5 eV ; b) diagramme simplifié des orbitales atomiques de  $Pb^{2+}$  et des orbitales moléculaires des ions  $CO_3^{2-}$  et  $CO_3^{3-}$  illustrant le mécanisme de transfert de charge à l'origine de l'émission dans le visible.

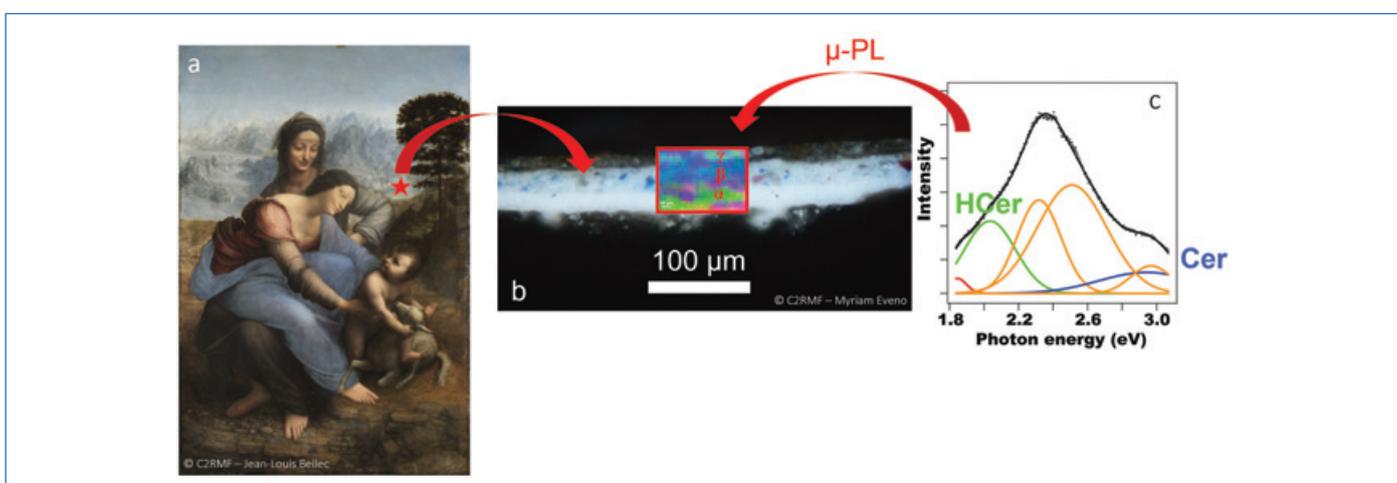


Figure 3 - a) *La Vierge et l'Enfant avec Sainte Anne* de Léonard de Vinci (Musée du Louvre, © C2RMF). L'étoile rouge indique l'emplacement du micro-prélèvement. b) Image de microscopie optique de la section de l'échantillon, avec une portion de cartographie PL en fausses couleurs superposée à l'image visible. c) Ajustement moyen des spectres PL pour la couche  $\beta$  ; les composantes rouge, bleue et verte correspondent aux bandes d'émission cartographiées en b).

### Stratigraphie d'une couche picturale par luminescence

Peu de micro-prélèvements sont possibles sur des tableaux aussi précieux que ceux de Léonard de Vinci, mais ils permettent de révéler la stratigraphie des couches picturales. La figure 3a montre *La Vierge et l'Enfant avec Sainte Anne*, peint entre 1503 et 1519, ainsi que l'image par microscopie optique de la section d'un prélèvement effectué dans une zone bleutée du tableau (étoile sur la figure 3a). On y distingue deux couches de peinture, notées  $\alpha$  et  $\beta$  sur la figure 3b, toutes deux composées principalement de blanc de plomb.

La composition du blanc de plomb de ces couches a été analysée par spectroscopie et micro-imagerie PL ( $\mu$ -PL) au synchrotron SOLEIL (Gif-sur-Yvette). Sous excitation à 250 nm (5 eV), les spectres PL des pixels de chaque couche ont été ajustés et décomposés en plusieurs bandes (figure 3c). Les amplitudes des bandes dues aux émissions de Cer et HCer ont été cartographiées et combinées en une image RGB (rouge-vert-bleu) en fausses couleurs, superposée à l'image microscopique de la figure 3b. Le contraste de l'image montre que la couche inférieure  $\alpha$  présente une signature dominée par l'émission de HCer vers 2,03 eV, tandis que la couche médiane  $\beta$  présente une signature dominée par la bande d'émission de Cer

à 2,9 eV. Léonard a donc bien utilisé deux qualités distinctes de blanc de plomb dans un même tableau [5].

Nous avons confirmé ces résultats en déterminant les concentrations en HCer et Cer dans ces couches par DRX à haute résolution angulaire au synchrotron ESRF (Grenoble). Cette analyse a révélé que la couche supérieure  $\beta$  est plus riche en cérosite ((HCer)/(HCer+Cer) =  $46 \pm 2$  w%) que la couche  $\alpha$  ( $65 \pm 2$  w%). De plus, la couche  $\beta$  est composée de cristallites de tailles nanométriques. Ces caractéristiques de la couche  $\beta$  pourraient indiquer que le peintre a employé un procédé post-synthèse de broyage du pigment dans le vinaigre, qui a pour effet de redissoudre les cristallites de HCer et de faire précipiter des micro-cristallites de Cer, plus stables à pH acide [5].

### Faire du bleu avec du blanc

Pourquoi peindre une couche avec des cristallites de si petites tailles ? En plus de son art, Léonard de Vinci est réputé pour ses études de nombreux phénomènes naturels. Ainsi, dans son manuscrit *Leic*, écrit vers 1506-1510, il montre une compréhension très précoce de la façon dont la couleur bleue du ciel est liée à la présence de particules dans l'atmosphère : « *J'affirme que l'azur que nous voyons dans l'atmosphère n'est*

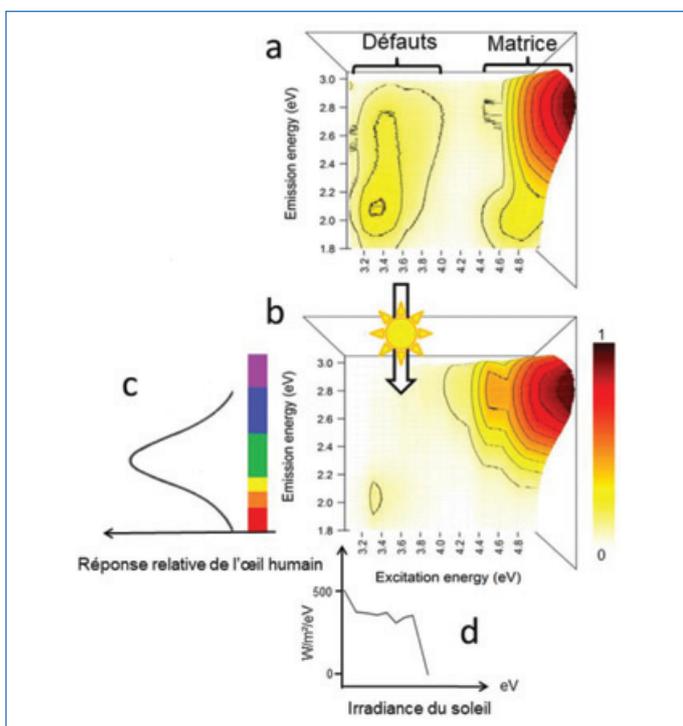


Figure 4 - Représentation 2D du spectre PL de la cérusite avant (a) et après (b) illumination prolongée par le simulateur solaire, avec en abscisse l'énergie des photons absorbés et en ordonnée l'énergie des photons émis. c) Courbe de sensibilité de l'œil humain. d) Limite haute énergie du spectre solaire. L'émission intense à 2,8 eV et excitée à 5 eV correspond à la PL de la matrice cérusite. La PL excitée vers 3,2-3,6 eV est due à des défauts atomiques du carbonate de plomb. L'émission correspondante, bien que peu intense, s'étale de 2 à 2,8 eV, dans une zone de sensibilité optimale de l'œil humain. Cette émission a quasiment disparu après excitation prolongée de ces défauts par le simulateur solaire.

*pas sa couleur propre, mais est causé par une humidité chaude qui s'évapore en particules très petites et invisibles et qui est frappée par les rayons du soleil et devient lumineuse [...]* ».

Pour prouver sa théorie, il utilise le blanc de plomb, mais en précisant qu'il faut utiliser un pigment d'une qualité particulière : « [...] mais elle doit être très fine et bien moulue ». Nous avons vérifié qu'un blanc de plomb composé de cristallites de dimensions nanométriques (< 100 nm) possède des propriétés de diffusion Rayleigh, processus dépendant de la longueur d'onde en  $\lambda^{-4}$ , en sorte que la lumière bleue est diffusée beaucoup plus efficacement que la lumière rouge, communiquant une forte teinte bleutée au matériau [5].

### Un coup de soleil pour blanchir le pigment

Dans son fameux *Traité de la Peinture*, Léonard conseille d'employer un autre procédé pour traiter le pigment blanc de plomb, mais sans en donner la raison : « Mettez le blanc dans un pot de terre [...] et laissez-le au soleil sans le toucher pendant plus de deux jours [...] ».

Un tel procédé ne pouvant pas induire de modification structurale ou de changement de composition du pigment, nous sommes penchés sur l'émission dans le visible. La figure 4 montre l'effet d'une illumination sur la PL de la cérusite. L'irradiation a été effectuée dans une enceinte reproduisant une illumination solaire à l'air libre. Avant illumination, la cérusite montre une PL excitée vers 3,3-3,6 eV, qui apparaît dans la zone de sensibilité maximum de l'œil. Cette excitation particulière est due à des défauts atomiques de la matrice Cer, qui absorbent les UV solaires [5] (figure 4a). Cette absorption et cette PL ont disparu après illumination prolongée. Seule subsiste une légère émission vers 2,1 eV, donc dans une zone de plus faible sensibilité de l'œil humain (figure 4b et c). Ainsi, l'illumination solaire prolongée aurait pour effet d'annihiler les défauts atomiques du carbonate de plomb. Si un œil exercé peut percevoir une légère nuance verdâtre du pigment, celle-ci disparaît après exposition au soleil.

La spectroscopie et la micro-imagerie de photoluminescence présentent ainsi une sélectivité, une sensibilité et une résolution qui permettent de fournir de nouveaux indices sur les procédés des peintres du passé. Des progrès restent cependant nécessaires, par exemple pour éliminer la contribution de la photoluminescence des composés organiques (liants, vernis) qui se superpose à celle des composants inorganiques et complexifie ainsi considérablement la déconvolution des spectres.

- [1] E. Welcomme, P. Walter, E. van Elslande, G. Tsoucaris, Investigation of white pigments used as make-up during the Greco-Roman period, *Appl. Phys. A*, **2006**, *83*, p. 551-556.
- [2] V. Gonzalez, G. Wallez, T. Calligaro, D. Gourier, M. Menu, Synthesizing lead white pigments by lead corrosion: new insights into the ancient manufacturing processes, *Corr. Sci.*, **2019**, *146*, p. 10-17.
- [3] V. Gonzalez *et al.*, Synchrotron-based high angle resolution and high lateral resolution X-ray diffraction: revealing lead white pigment qualities in old masters paintings, *Anal. Chem.*, **2017**, *89*, p. 13203-211.
- [4] V. Gonzalez, D. Gourier, T. Calligaro, K. Toussaint, G. Wallez, M. Menu, Revealing the origin and history of lead-white pigments by their photoluminescence properties, *Anal. Chem.*, **2017**, *89*, p. 2909-18.
- [5] V. Gonzalez *et al.*, Microchemical analysis of Leonardo da Vinci's lead white paints reveals knowledge and control over pigment scattering properties, *Sci. Rep.*, **2020**, art. 21715.

**Victor GONZALEZ**<sup>1</sup>, chercheur postdoctorant (Marie Skłodowska-Curie grant), et **Didier GOURIER**<sup>2</sup>, professeur émérite.

<sup>1</sup>Laboratoire de Photophysique et Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires (PPSM, CNRS UMR 8531), ENS Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

<sup>2</sup>Chimie-ParisTech-PSL, CNRS, Institut de Recherche de Chimie de Paris (IRCP) et Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France (C2RMF), Paris.

\* victor.gonzalez@ens-paris-saclay.fr ;  
didier.gourier@chimieparistech.psl.eu



EurJIC  
European Journal of Inorganic Chemistry



Wöhler  
Vereinigung für Anorganische Chemie

Call for Nominations:  
**EurJIC-Wöhler  
Young Investigator Prize**



Chemistry  
Europe  
European Chemical  
Societies Publishing

**Deadline : March 30, 2023**

• <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10990682c/eurjicwoehleryounginvestigatorprize>

### Lumière sur les molécules chirales

**Résumé** Une molécule chirale n'est pas superposable à son image dans un miroir. L'étude de la chiralité a toujours été fortement liée à l'utilisation de la lumière, de la découverte du pouvoir rotatoire au développement de méthodes spectroscopiques récentes. Cet article décrit quelques applications de spectroscopie laser et de spectroscopie chiroptique à l'étude de la structure d'édifice chiraux ou des processus de reconnaissance moléculaire dans lesquels la chiralité joue un rôle important.

**Mots-clés** Chiralité, spectroscopie laser, reconnaissance moléculaire, spectroscopie chiroptique.

**Abstract** Shedding light on chiral molecules

A chiral molecule cannot be superimposed on its mirror image. The study of chirality has always been intimately related to the use of light, from the discovery of rotatory power to the development of advanced spectroscopic methods. This article describes a few applications of laser spectroscopy and chiroptical spectroscopy to the study of chiral edifices or molecular recognition processes in which chirality plays a major role.

**Keywords** Chirality, laser spectroscopy, molecular recognition, chiroptical spectroscopy.

### Chiralité et lumière : des liens forts

La chiralité est un thème central dans de nombreux domaines de la science, de la physique des particules élémentaires à la biologie [1]. Un objet chiral est défini par le fait qu'il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette propriété est très fréquemment rencontrée au niveau moléculaire ; elle caractérise en particulier la plupart des molécules du vivant. L'histoire de la chiralité est intimement liée à celle de la lumière, puisqu'on peut en trouver les débuts au moment de la découverte par F. Arago du pouvoir rotatoire du quartz en 1811. La notion de substance lévogyre ou dextrogyre, c'est-à-dire qui fait tourner le plan de polarisation de la lumière vers la gauche ou vers la droite, est amenée par Biot l'année suivante. C'est aussi à Biot qu'on doit une avancée importante en 1815 : il découvre que le pouvoir rotatoire n'existe pas uniquement dans les cristaux, mais aussi dans certains produits organiques liquides comme la térébenthine ou en solution comme le sucre. C'est en s'appuyant sur ses connaissances en optique et en sciences des cristaux, et sur son sens aigu de l'observation, que Pasteur découvre l'origine moléculaire de la chiralité qu'il appelle « dissymétrie moléculaire ».

Tout part de l'étude de l'acide appelé paratartrique, résultant du chauffage de l'acide tartrique et découvert en 1818 par un industriel du sud de l'Alsace. Ses propriétés font pressentir une relation d'isomérisation avec l'acide tartrique naturel, issu de la fermentation du raisin, mais contrairement à ce dernier, ses solutions n'ont pas de pouvoir rotatoire. En faisant cristalliser un sel double de sodium et d'ammonium de l'acide paratartrique, Pasteur découvre qu'il est composé de cristaux hémihédriques images l'un de l'autre dans un miroir qui, une fois dissous séparément dans l'alcool, possèdent un pouvoir rotatoire. Pasteur prouve ainsi la nature moléculaire de la chiralité, déjà pressentie par Biot. Cette notion sera confirmée par celle de carbone asymétrique proposée indépendamment par J.A. Le Bel et J.H. van't Hoff en 1874, qui marque la naissance de la stéréochimie.

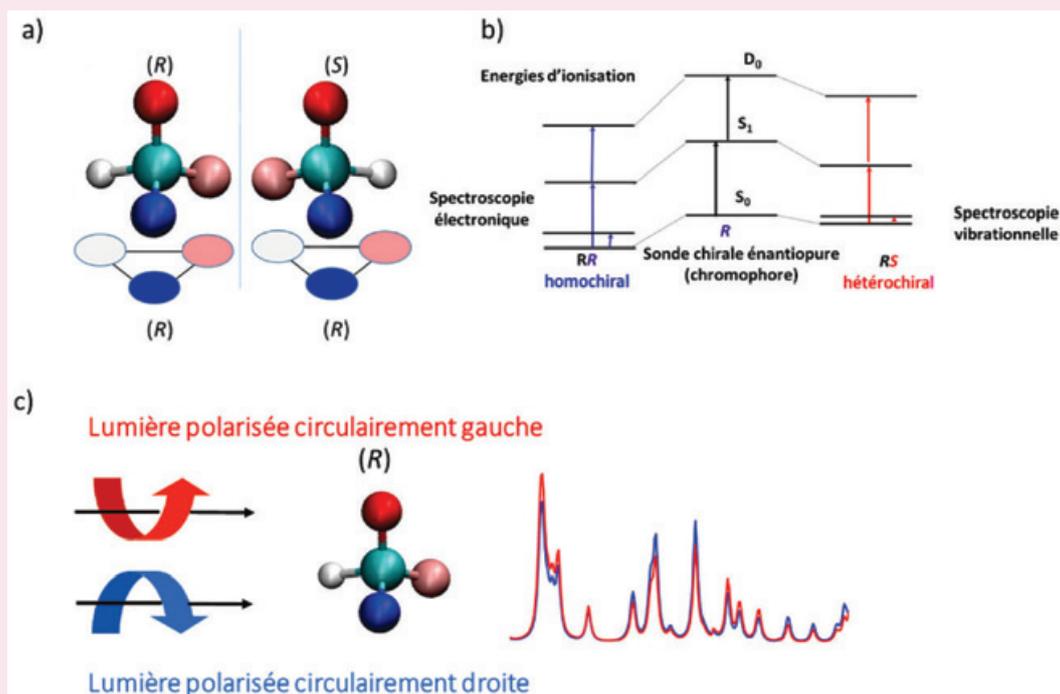
Le terme de chiralité, proposé par Lord Kelvin en 1894, vient du mot grec qui signifie main et s'impose rapidement. En effet, quelle est la meilleure illustration de la chiralité que l'image des mains droite et gauche qui ne sont pas superposables l'une à l'autre ?

### Lexique

- **Centre stéréogène** : atome dont la présence rend la molécule chirale, par exemple un carbone asymétrique, c'est-à-dire possédant quatre substituants différents. Notons que le terme de carbone asymétrique est aujourd'hui remplacé par l'IUPAC par celui de « chiralité centrale autour d'un atome de carbone ».
- **Configuration absolue** : arrangement dans l'espace des atomes d'une molécule chirale ainsi que sa description stéréochimique.
- **Conglomérat racémique** : « Mélange en quantités égales de deux énantiomères sous forme de cristaux non identiques dont chacun ne contient qu'un seul des deux énantiomères présents » [17].
- **Énantiomère** : les deux formes images l'une de l'autre dans un miroir d'une molécule chirale sont appelées énantiomères. Dans cet article, on utilise la nomenclature de Cahn-Ingold-Prelog où les lettres R (pour rectus) et S (pour sinister) sont utilisées pour distinguer les deux énantiomères. Dans le cas des acides aminés et des sucres, on utilise la nomenclature L et D qui est celle qui apparaît le plus fréquemment dans la littérature. Dans le cas des acides aminés présentés ici, L correspond à S et D correspond à R.
- **Homochiral** : système composé de deux sous-systèmes de même configuration absolue. À opposer à hétérochiral.
- **Mélange racémique** : mélange composé à parts égales des deux énantiomères d'une molécule chirale.
- **Polarisation** : propriété d'une onde lumineuse dont la direction du champ électrique présente une orientation particulière. Le champ électrique d'une onde polarisée linéairement oscille le long d'un axe constant perpendiculaire à l'axe de propagation de la lumière. Dans une onde polarisée circulairement, il tourne dans un plan perpendiculaire à l'axe de propagation.
- **Pouvoir rotatoire** : propriété d'une substance de faire tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée linéairement.

L'histoire de la découverte de Pasteur a été récemment relatée en détail dans les *Reflets de la physique* [2], mais soulignons ici que Pasteur établit très tôt le lien entre chiralité et vivant. Tous les acides aminés naturels chiraux possèdent en effet la même configuration absolue L, c'est ce qu'on appelle l'homochiralité de la vie, dont l'origine fait l'objet de nombreux débats [3]. Pasteur s'intéresse en 1859 à la fermentation en lien avec une problématique industrielle, la production d'alcool de betterave. Il montre que la levure de bière est active sur l'acide tartrique naturel, mais laisse son énantiomère intact. Il en déduit que la levure est elle aussi « dissymétrique » et, écrit-il,

## Chiralité et rôle de la chiralité dans la reconnaissance moléculaire



a) Une molécule chirale n'est pas superposable à son image dans un miroir, c'est le cas du carbone asymétrique dont les images, qu'on appelle énantiomères, sont notées ici (R) et (S). Dans le cas des acides aminés, on utilisera aussi la notation de Fischer qui désigne les deux énantiomères par L et D. L'interaction du substrat chirale (R) avec l'énantiomère (R) est différente de celle avec l'énantiomère (S). C'est sur ce principe de reconnaissance chirale que reposent les études spectroscopiques de complexes entre molécules chirales.

b) La stabilisation différente des complexes (RR) et (RS) se manifeste par des déplacements différents des transitions électroniques ou vibrationnelle par rapport au chromophore isolé, ainsi que des énergies d'ionisation.

c) Une onde polarisée circulairement est définie par le fait que le vecteur champ électrique qui la caractérise effectue une rotation complète autour de l'axe de propagation au cours d'une période optique. C'est un objet chirale puisque la rotation du champ électrique combinée à la propagation de l'onde décrit une hélice. Elle est polarisée circulairement droite ou gauche selon le sens de rotation du champ. Une molécule chirale interagit différemment avec une onde polarisée circulairement droite ou gauche. Les différences d'absorption sont schématisées sur le spectre : l'énantiomère (R) absorbe plus, ou moins, ou autant l'onde polarisée circulairement droite (en bleu) que l'onde circulaire gauche (en rouge).

« ne s'accommodera pas à un degré égal d'un aliment qui lui-même sera dissymétrique dans le même sens ou en sens inverse ». La notion de reconnaissance chirale, schématisée dans l'encadré 1, est là : on ne peut différencier deux énantiomères qu'en les faisant interagir avec une sonde qui est elle-même chirale. Cette sonde peut être de nature chimique, par exemple une autre molécule chirale. C'est à la base de l'action de la levure de bière décrite plus haut, de celle des catalyseurs utilisés en catalyse asymétrique, ou de la chromatographie en phase chirale. Ces disciplines reposent toutes les deux sur la formation de complexes transitoires, faiblement liés, entre deux molécules chirales. Les complexes sont dotés de propriétés différentes selon qu'ils associent des molécules de configurations absolues identiques ou opposées. L'étude spectroscopique de complexes faiblement liés sera l'objet de la première partie de cet article [4]. La sonde chirale peut aussi être de nature physique, comme une onde polarisée circulairement. C'est à la base de ce qu'on appelle les spectroscopies chiroptiques, c'est-à-dire les méthodes spectroscopiques distinguant les deux énantiomères d'une molécule chirale, dont la deuxième partie de cet article donnera un exemple [4-5]. Ces différentes approches sont résumées dans l'encadré 1. Le lien entre chiralité et lumière est toujours d'actualité, que la lumière soit utilisée pour sonder la chiralité comme ici, ou que la chiralité des molécules ou des matériaux soit à l'origine de propriétés optiques particulières comme les guides d'onde chiraux ou les matériaux émettant de la lumière polarisée

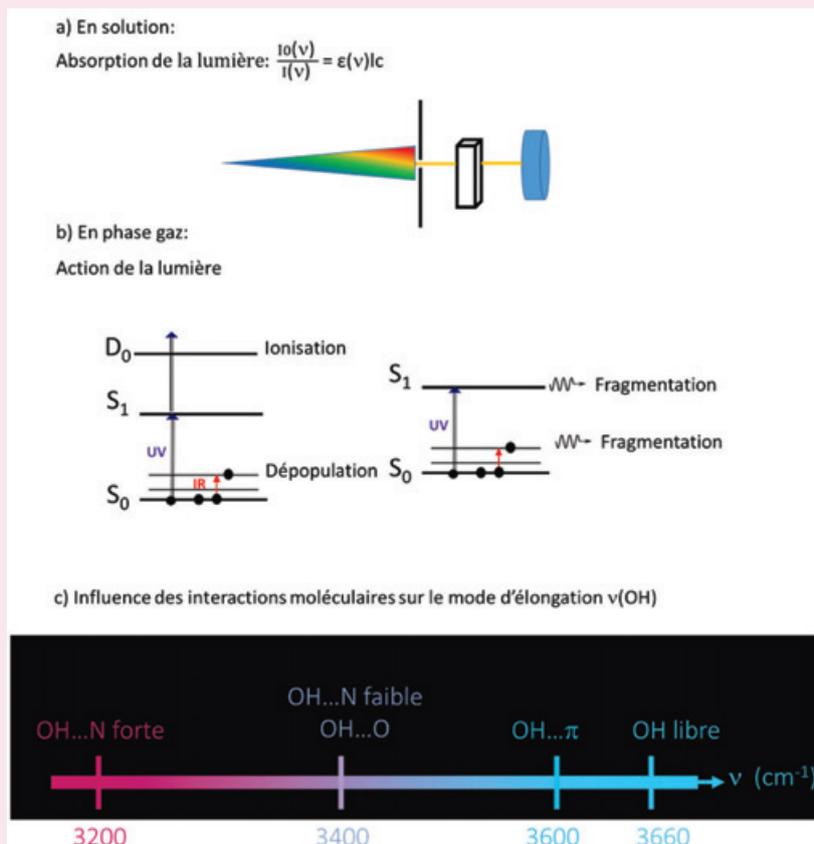
circulairement. Ces aspects sont, avec beaucoup d'autres, étudiés au sein du groupement de recherche du CNRS CHIRAFUN (GdR Chiralité et multifonctionnalité).

### Spectroscopie de complexes moléculaires chiraux

Le principe de l'expérience consiste à étudier les complexes formés entre molécules chirales et impliqués dans des processus de reconnaissance moléculaire, isolés en phase gazeuse, sans l'influence d'un solvant ou d'un milieu extérieur. Ils sont caractérisés au niveau moléculaire par des méthodes précises de spectroscopie laser. On détecte ainsi les différences entre les spectres électroniques ou vibrationnels du complexe homochiral, formé de deux molécules de mêmes configurations absolues, et du complexe hétérochiral, formé de deux molécules de configurations absolues opposées (voir encadré 1). Les complexes étudiés sont faiblement liés et seraient détruits par l'agitation thermique à température ambiante. Il faut donc utiliser des dispositifs expérimentaux qui conjuguent deux objectifs apparemment contradictoires : la basse température et la phase gazeuse. Pour l'étude des molécules neutres, ce but est atteint par l'utilisation d'un jet supersonique. Un jet supersonique repose sur une détente adiabatique d'un gaz neutre, typiquement un gaz rare comme l'hélium, à travers une tuyère de faible diamètre (de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$ ). Le gaz rare estensemencé par les molécules étudiées qu'on met en phase gazeuse soit par chauffage, soit

## Encadré 2

### Spectroscopie d'action



a) En solution, on mesure l'absorption de la lumière par la différence entre l'intensité de l'onde incidente  $I_0$  et après traversée de l'échantillon  $I$ , selon la loi de Beer Lambert où  $l$  est la longueur de la cuve,  $c$  la concentration de l'échantillon, et  $\epsilon(\nu)$  le coefficient d'absorption molaire à la fréquence  $\nu$ .

b) En phase gaz, la faible densité des espèces impose d'utiliser des spectroscopies d'action. À gauche, le spectre électronique d'une molécule neutre est obtenu par ionisation biphotonique par l'intermédiaire d'un état résonant. La transition entre l'état fondamental  $S_0$  et le premier état singulet excité  $S_1$  est suivie de l'absorption d'un deuxième photon qui provoque l'ionisation. La formation d'un courant d'ions traduit la présence d'une transition électronique issue de l'état fondamental. On peut mesurer un courant d'ions correspondant à une masse et donc une espèce donnée. Si on applique en plus un laser IR, l'absorption d'un photon IR diminue la population de l'état fondamental et se traduit par la diminution du signal d'ion. L'apparition de « trous » dans le signal d'ions mesuré quand on fait varier la longueur d'onde du laser IR correspond donc au spectre vibrationnel. Cette méthode nécessitant l'utilisation de deux lasers, IR et UV, on la qualifie de méthode de double résonance IR-UV. À droite, l'absorption d'un photon par une espèce chargée piégée dans un piège à ion se traduit (dans les cas favorables) par sa fragmentation. On mesure donc le spectre électronique ou vibrationnel par l'apparition d'un signal d'ions correspondant à la masse du fragment. On peut aussi appliquer des méthodes de double résonance comme pour les molécules neutres. La caractéristique des méthodes de double résonance est qu'elles sont sélectives en conformère. En effet, le spectre IR obtenu est celui de l'espèce dont la transition électronique correspond à la longueur d'onde du laser UV. Les spectres étant très résolus, à cause de la résolution spectrale des lasers et de la basse température du milieu, chaque isomère ou conformère d'une même espèce absorbe à une longueur d'onde caractéristique et bien définie.

c) Influence sur la fréquence du mode d'élongation  $\nu(\text{OH})$  de la force de la liaison hydrogène dans laquelle le groupement OH est impliqué comme donneur. La fréquence diminue quand la force de l'interaction augmente.

si elles sont peu volatiles par ablation laser. La détente d'une zone de haute pression (quelques bar), vers une zone de basse pression (quelques  $10^{-9}$  bar), provoque un refroidissement des degrés internes de liberté des molécules et la formation de complexes faiblement liés. Les systèmes chargés sont étudiés dans un piège à ions cryogénique, qui est un piège à ions quadrupolaire maintenu à basse température. Dans les deux dispositifs, les températures atteintes sont de l'ordre de 10 à 20 K. Les molécules et complexes étudiés sont donc dans leur état vibrationnel fondamental, ce qui simplifie grandement les spectres. Ces milieux sont très peu denses, et on utilise ce qu'on appelle des spectroscopies d'action, c'est-à-dire des méthodes qui détectent non pas l'absorption de la lumière, qui serait indétectable à ces faibles concentrations, mais l'action que celle-ci a sur le système (voir encadré 2). Elles se caractérisent par le fait qu'on peut enregistrer séparément le spectre électronique ou vibrationnel des différents conformères des différentes espèces présentes dans le jet.

### Une vision moléculaire du conglomerat

La chance de Pasteur, mais comme il le disait lui-même, « *la chance ne sourit qu'aux esprits préparés* », a été que le sel double de sodium et d'ammonium de l'acide paratartrique cristallise sous la forme de conglomerat, ce qui est le cas de moins de 5 à 10 % des substances organiques. Cela revient à dire que chaque énantiomère préfère cristalliser avec son semblable plutôt qu'avec l'énantiomère opposé. Cette préférence homochirale se reflète-t-elle au niveau moléculaire ? L'exemple du dimère des dérivés du cyclohexanediol le prouve (figure 1). Le *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol cristallise sous forme d'un conglomerat, et son cristal est formé de longues chaînes composées de dimères homochiraux (figure 1a). Le dimère du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol a été formé en jet supersonique, en utilisant soit le produit énantiopure, soit le mélange racémique. Dans le premier cas, on ne forme que le dimère homochiral ; dans le deuxième cas, on forme aussi le dimère hétérochiral. Ceux-ci sont donc

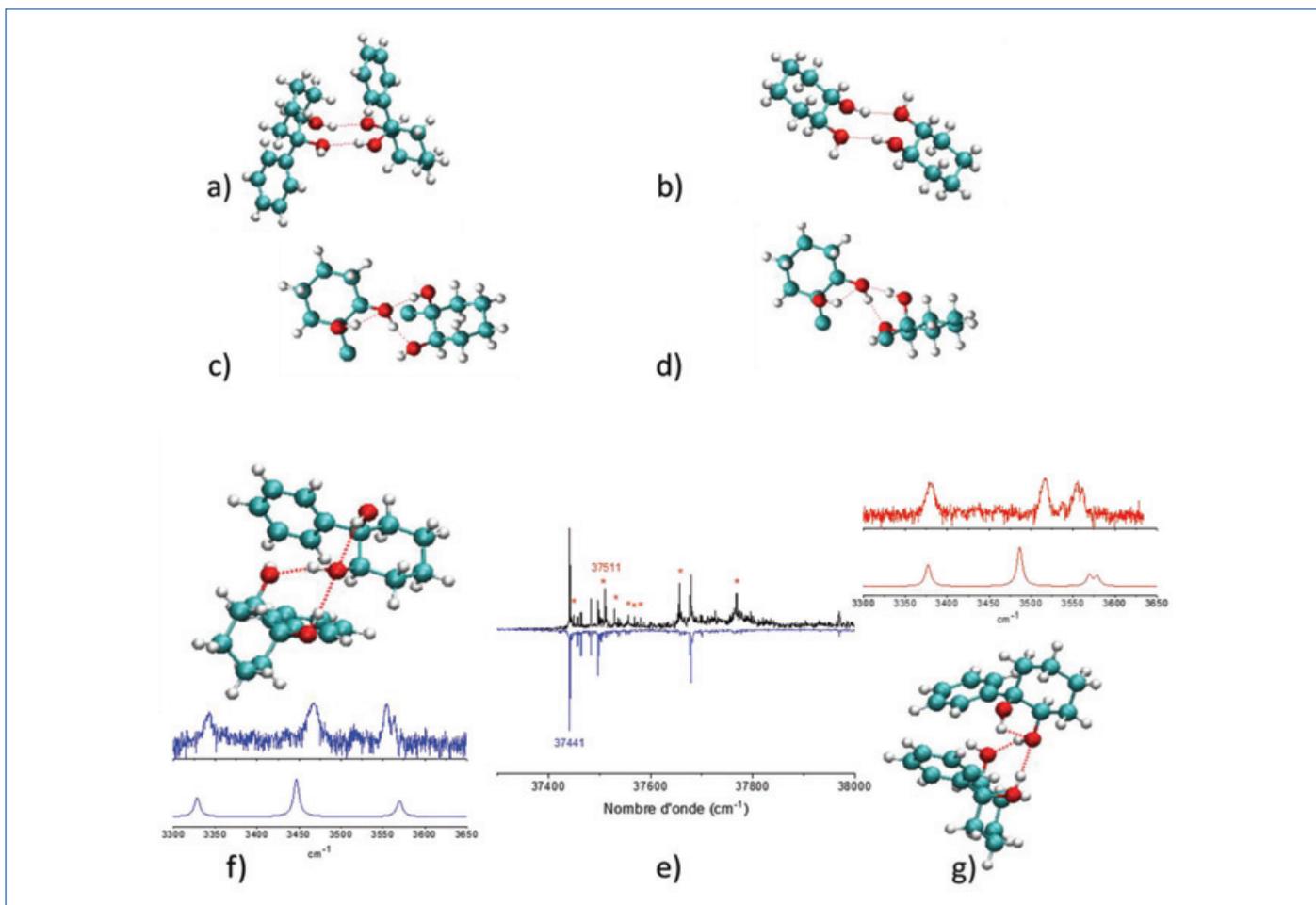


Figure 1 - Dimères extraits de la structure cristallographique : a) du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol énantiopure, b) du *trans*-1,2-cyclohexanediol racémique, dimères en phase gazeuse du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol, c) dimère homochiral, d) dimère hétérochiral. Les cycles aromatiques ont été omis par souci de clarté dans les figures c) et d). Les liaisons hydrogène OH...O sont symbolisées par des pointillés. e) Spectre électronique du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol énantiopure (en bleu) et racémique (en noir). Les raies indiquées par \* correspondent au dimère hétérochiral. Spectre vibrationnel expérimental obtenu par double résonance IR-UV et spectre calculé pour la structure la plus stable f) du dimère homochiral (en bleu), g) du dimère hétérochiral (en rouge). Les structures montrées en c) et f) sont identiques entre elles, comme celles montrées en e) et f).

aisément distingués par leurs spectres électroniques montrés *figure 1e*. Les spectres vibrationnels expérimentaux des deux dimères (*figures 1f et g*) sont comparés à ceux simulés à partir des structures les plus stables calculées par des méthodes de chimie quantique. Les complexes montrés dans les *figures 1f et 1g* sont ceux dont le spectre reproduit le mieux l'expérience. Ils sont d'autre part les plus stables parmi les structures calculées. Les mêmes complexes sont montrés *figures 1c et d* en omettant le cycle benzénique pour mieux visualiser les liaisons hydrogène. Ces dimères sont différents de ceux qui constituent le cristal. En effet, les dimères au sein des cristaux sont liés par un double pont hydrogène OH...O, le OH accepteur étant orienté vers l'extérieur pour prolonger le cristal. Le dimère en phase gaz, lui, optimise le nombre de liaisons hydrogène. Les deux dimères, homochiral comme hétérochiral, font intervenir deux liaisons hydrogène OH...O intermoléculaires et une liaison OH...O intramoléculaire. Ces liaisons hydrogène sont moins fortes pour le dimère hétérochiral, comme l'attestent des déplacements vers les basses fréquences plus faibles pour les modes d'élongation  $\nu(\text{OH})$ . Les calculs de chimie quantique confirment qu'il est moins lié que le dimère homochiral, ce qui se traduit aussi par des intensités plus faibles des raies qui n'apparaissent que dans le spectre électronique du mélange racémique, celles dues au dimère hétérochiral. On retrouve donc là la préférence homochirale observée dans le cristal [6]. Notons qu'un

raisonnement analogue s'applique au *trans*-1,2-cyclohexanediol. Le dimère isolé en phase gazeuse montre une préférence hétérochirale marquée [7]. En phase solide, la molécule cristallise sous forme de racémate et la cellule unitaire du cristal contient deux molécules de configuration absolue opposée (*figure 1b*), témoignant de la même préférence hétérochirale qu'en phase gazeuse.

### Une vision moléculaire du rôle de la chiralité dans l'influx nerveux

Les études en phase gazeuse semblent à première vue très éloignées du monde de la biologie où les phénomènes se produisent en milieu aqueux. Pourtant, elles contribuent à apporter des informations sur des processus complexes comme la reconnaissance moléculaire. Celle-ci, qu'on peut définir comme la reconnaissance sélective d'une molécule ou macromolécule par une autre entité chimique, joue un rôle important dans la plupart des processus du vivant. Elle repose sur des interactions complémentaires entre un récepteur et sa cible. La chiralité joue un rôle prépondérant dans ces processus (voir *encadré 1*). C'est parce que les deux énantiomères d'une molécule chirale ne sont pas reconnus de la même façon dans l'organisme qu'ils n'ont pas la même action. On peut citer l'exemple du dextrométhorphan, un composé des sirops contre la toux, dont l'énantiomère, le lévométhorphan, est par son effet narcotique puissant létal à très faible dose.

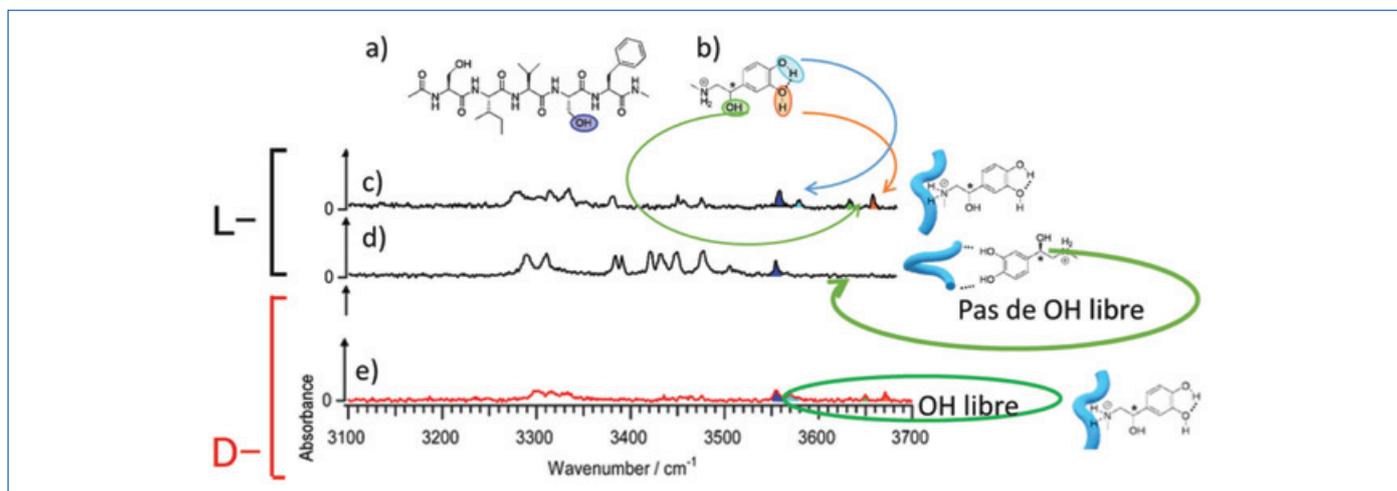


Figure 2 - a) Structure du peptide SIVSF où S est la sérine, I l'isoleucine, V la valine, F la phénylalanine. b) Adrénaline protonnée ( $\text{AdH}^+$ ). Le carbone chiral est indiqué par \*. c) Spectres vibrationnels des complexes formés entre les deux énantiomères de l'adrénaline protonnée permettant de proposer un schéma des deux modes d'interaction possibles entre le peptide SIVSF et la (L)-adrénaline protonnée, c'est-à-dire une interaction de type ammonium (c) et catéchol (d). Notons qu'avec la (D)-adrénaline, qui ne possède pas la configuration absolue naturelle L, le complexe lié par le catéchol ne se forme pas (e).

Un autre exemple est l'activité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, situés dans la membrane cellulaire. La reconnaissance moléculaire entre ce récepteur et un neurotransmetteur, comme l'adrénaline ou une molécule structurellement proche, est à l'origine de la transmission de l'influx nerveux. Le mode de ligandation du récepteur aux biomolécules, capables de l'activer et de provoquer une réponse biologique, est connu et la détermination de la structure cristallographique du récepteur a valu à Brian Kobilka le prix Nobel en 2012. Le récepteur  $\beta_1$ -adrénergique est une protéine complexe, composée de plusieurs hélices traversant la membrane cellulaire. Toutefois, l'interaction entre des neurotransmetteurs de la famille des catécholamines avec ce récepteur implique une séquence limitée de cinq acides aminés, correspondant au pentapeptide SIVSF décrit dans la figure 2, et composé de l'enchaînement des acides aminés sérine (S), isoleucine (I), valine (V), sérine (S) et phénylalanine (F). On peut donc modéliser l'interaction entre le récepteur protéique et son ligand de façon simple, en phase gazeuse, par les complexes formés entre ce pentapeptide et des neurotransmetteurs de la famille des catécholamines. Ces études sont réalisées en collaboration avec le Tokyo Institute of Technology (Japon) [8]. Elles visent à comprendre les interactions responsables de la reconnaissance moléculaire au niveau microscopique, en formant des complexes entre le SIVSF et diverses molécules de la famille des catécholamines dans un piège à ion cryogénique. Les spectres vibrationnels des complexes entre le SIVSF et les molécules qui activent naturellement le récepteur protéique, comme l'adrénaline protonnée, sont montrés dans la figure 2. Deux isomères différents des complexes coexistent dans nos conditions expérimentales.

Un des complexes implique une interaction de type « ammonium », où la catécholamine est liée au pentapeptide par son groupement ammonium, ce qui se manifeste sur le plan spectroscopique par une transition caractéristique d'un groupement OH libre. L'autre complexe implique une interaction de type « catéchol » entre les groupements OH phénoliques du ligand catécholamine et le pentapeptide. Cela se traduit par la disparition des bandes attribuées à des groupements OH libres. Les molécules qui n'activent pas biologiquement le récepteur, comme la noradrénaline ou la dopamine protonnée, ne forment en revanche qu'un type de

complexe avec SIVSF, impliquant une interaction de type ammonium. Ces résultats indiquent que le mode de liaison observé dans le complexe reflète celui qui existe pour la protéine entière : pour les neurotransmetteurs actifs biologiquement, on observe la coexistence d'un complexe lié par l'ammonium et d'un complexe lié par le catéchol (figure 2). C'est précisément le mode d'interaction qui a été proposé dans la protéine entière, à la suite d'études de cristallographie ou de mutagenèse dirigée. En revanche, les ligands inactifs biologiquement ne forment que le complexe lié par l'ammonium. Le changement de configuration absolue du neurotransmetteur empêche la formation du complexe lié par les deux OH du catéchol. Ces résultats suggèrent qu'un changement de configuration absolue du neurotransmetteur le rend inactif sur le plan de l'activité biologique et illustrent l'importance de la chiralité dans la reconnaissance moléculaire.

## Les spectroscopies chiroptiques

Une autre façon de sonder la configuration absolue d'une molécule est de la faire interagir avec une onde polarisée circulairement : c'est ce qu'on appelle la spectroscopie chiroptique. La plus connue de ces méthodes est le dichroïsme circulaire électronique, qui est la faible différence d'absorption entre une onde polarisée circulairement droite ou gauche dans le domaine des transitions électroniques. C'est une méthode utilisée en particulier pour accéder à la structure secondaire et tertiaire des protéines : les hélices  $\alpha$ , les feuillettes  $\beta$ , ou d'autres structures secondaires, ont des signatures bien distinctes en dichroïsme circulaire électronique dans la région de l'UV lointain (entre 160 et 240 nm).

Une méthode plus récente est le dichroïsme circulaire vibrationnel, qui est la faible différence d'absorption entre une onde polarisée circulairement droite ou gauche dans l'infrarouge, domaine des transitions vibrationnelles. Il est communément appelé VCD (« vibrational circular dichroism »). On utilise le VCD pour déterminer la configuration absolue d'une molécule, par comparaison entre le spectre VCD expérimental et celui simulé par des méthodes de chimie quantique. Il trouve ainsi des applications dans le domaine de la synthèse organique ou des molécules naturelles, quand il est nécessaire de déterminer la configuration absolue d'un ou plusieurs

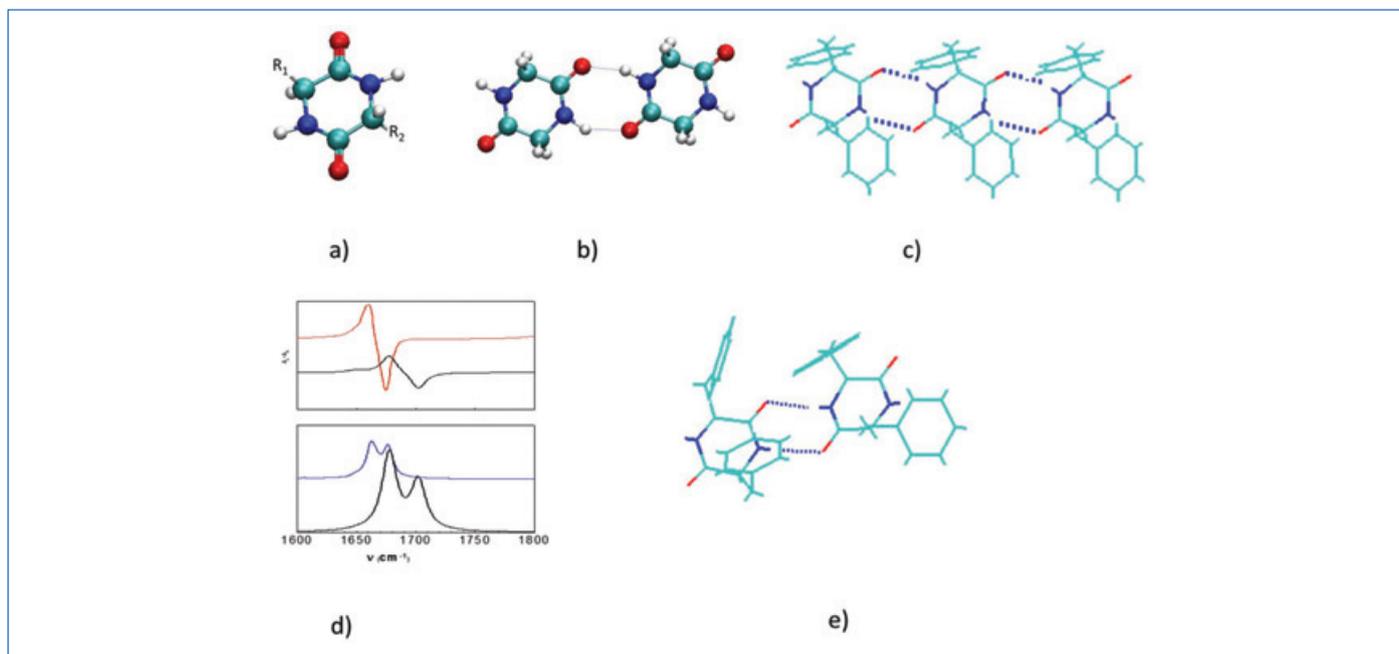


Figure 3 - a) Di-peptide de type dikétopipérazine (DKP). Dans le cas du cyclo diphénylalanine *c*-Phe-Phe,  $R_1=R_2=CH_2C_6H_5$ . b) Vision schématique du double pont hydrogène qui existe dans le cristal ou le dimère de *c*-LPhe-LPhe. Les substituants  $CH_2C_6H_5$  ont été omis pour clarifier la figure. c) Structure du monocristal de *c*-LPhe-LPhe, constitué de chaînes infinies. d) Spectres IR (en bas) et VCD (en haut) dans la région des modes d'élongation  $\nu(CO)$  de *c*-LPhe-LPhe en phase solide et spectres calculés (en noir) pour le dimère montré en d). La raie la plus basse en énergie correspond au mode d'élongation du groupement CO impliqué dans la liaison hydrogène ; la raie la plus haute en énergie correspond au groupe CO libre. e) Dimère qui reproduit la structure du solide *c*-LPhe-LPhe.

centres asymétriques [9]. En outre, le VCD est extrêmement sensible à la conformation et aux interactions moléculaires ; c'est donc un outil de choix pour étudier des phénomènes comme la solvatation ou la structure de solides organiques.

Cette technique a été appliquée à l'étude de la phase cristalline de molécules chirales [10]. Nous nous intéresserons en particulier aux dipeptides de type « dikétopipérazine » (DKP) [11-13]. Ils résultent de la formation d'une liaison peptidique intramoléculaire à partir d'un dipeptide linéaire et sont constitués d'un cycle contenant deux groupements amide, le cycle peptidique, substitué par des groupements qui dépendent du résidu (figure 3a). Dans le cas du cyclo diphénylalanine, noté *c*-Phe-Phe, les substituants  $R_1$  et  $R_2$  sont le groupement benzyle. Le monocristal de *c*-LPhe-LPhe, contenant deux résidus de configuration absolue naturelle L, est formé de chaînes infinies liées par deux liaisons hydrogène de type  $NH...O=C$  (figures 3b et c). Le solide le plus commun n'est toutefois pas le monocristal, mais une poudre dans laquelle les chaînes infinies de liaison hydrogène sont rompues. Les expériences de VCD montrent que cette poudre est formée de dimères. Les preuves spectroscopiques en sont la présence simultanée de raies attribuées aux modes d'élongation de groupements CO liés, c'est-à-dire impliqués dans la liaison hydrogène, et de raies attribuées aux modes d'élongation de groupements CO libres (figure 3d), ainsi que l'intensité relative de ces raies qui montre que ces groupements sont dans un rapport 1:1. Le spectre calculé pour le dimère montré figure 3e reproduit de façon satisfaisante les propriétés spectroscopiques de la poudre.

Le dipeptide contenant deux résidus de configuration absolue opposée *c*-LPhe-DPhe n'a pas de signal VCD ; nous reviendrons sur ce point par la suite.

Le dipeptide DKP peut aussi être formé *in situ* par chauffage du dipeptide linéaire. Cet échantillon est étudié par la suite par spectroscopie IR et VCD. La réaction se fait spontanément et consiste en une déshydratation et formation d'une liaison peptidique intramoléculaire, comme décrit à la figure 4.

Si on effectue la synthèse à partir du dipeptide contenant deux résidus de configurations absolues identiques, on obtient le dipeptide cyclique *c*-LPhe-LPhe et on observe exactement les mêmes spectres qu'avec la poudre commerciale.

Si on effectue la synthèse *in situ* à partir du dipeptide linéaire qui contient un résidu de configuration absolue naturelle L, et l'autre de la configuration absolue opposée D, on obtient le dipeptide cyclique *c*-LPhe-DPhe. Quand celui-ci est mis en solution puis recristallisé, il ne montre pas de signal VCD en raison de sa nature achirale (composé méso). En revanche, et de façon surprenante, l'échantillon produit *in situ* montre un signal VCD. L'apparition de la chiralité dans le solide a été attribuée à l'organisation supramoléculaire du solide. La phase cristalline de *c*-LPhe-DPhe formée par déshydratation du dipeptide linéaire est chirale à cause de la synchronisation des chiralités transitoires des monomères. En effet, la structure moléculaire la plus stable contient un cycle aromatique replié sur le cycle peptidique, et l'autre est étendu vers l'extérieur (voir figure 3c). La molécule dont le cycle étendu est L et le cycle replié est D est énantiomère de la molécule dont le cycle étendu est D et le cycle replié est L (figure 4). Les deux positions et donc les deux énantiomères s'inversent rapidement en solution, ce qui rend les formes LD et DL équivalentes. Dans la phase solide, en revanche, ces positions sont gelées, ce qui rend la molécule chirale. L'orientation des cycles aromatiques est conservée de la synthèse *in situ*, ce qui conduit à une synchronisation de la chiralité transitoire des dipeptides cycliques produits. C'est grâce à cela qu'on forme ici un solide moléculaire chirale.

### Vers l'homochiralité du vivant

La spectroscopie est un outil précieux pour étudier la chiralité. Son application à l'étude de complexes faiblement liés apporte des informations au niveau moléculaire sur le rôle de la chiralité dans les processus de reconnaissance moléculaire.

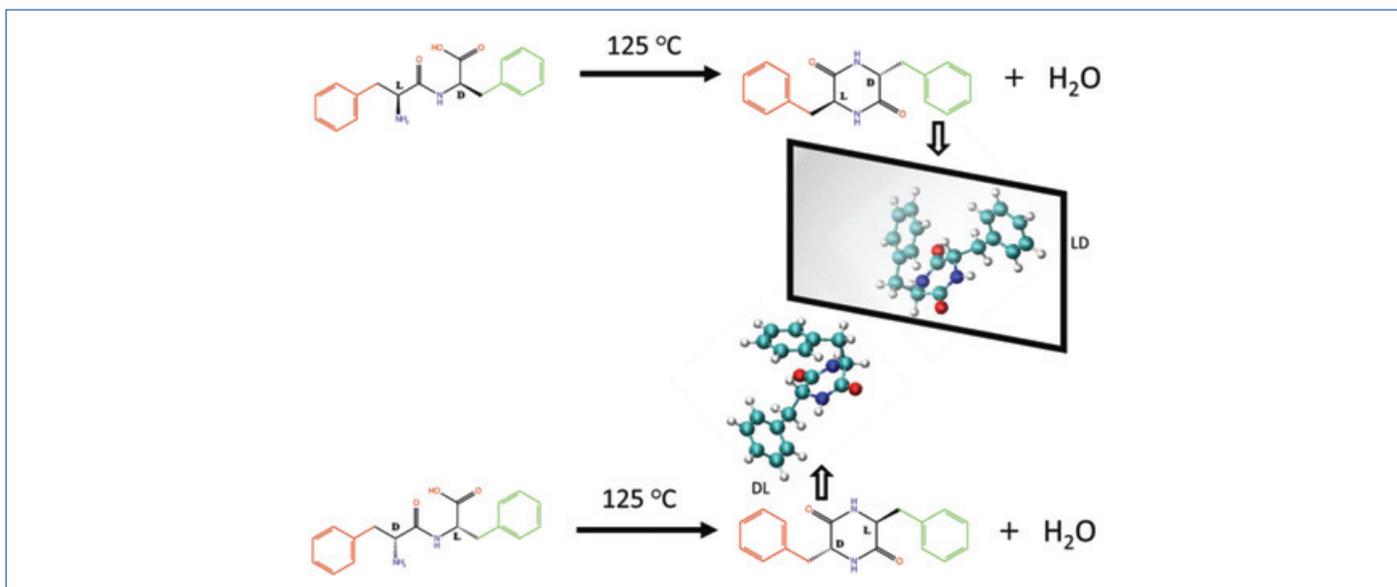


Figure 4 - Réaction produisant le dipeptide cyclique par déshydratation spontanée du dipeptide linéaire à une température de 125 °C. Dans le dipeptide linéaire, on a deux formes énantiomères LD et DL selon la configuration absolue des deux carbones asymétriques qui sont différents. La forme la plus stable du dipeptide cyclique contient un cycle aromatique replié sur le cycle peptidique, et l'autre est étendu. Ces deux positions s'inversent rapidement en solution, ce qui rend les formes LD et DL équivalentes en moyenne. Dans la phase solide, ces positions sont gelées, ce qui rend la molécule chirale.

Les données obtenues au niveau microscopiques sont comparées aux phénomènes macroscopiques qui couvrent des domaines très différents, comme la formation de cristaux ou l'activité des neurotransmetteurs.

Les méthodes de spectroscopie chiroptique sont actuellement en plein essor. Le dichroïsme circulaire vibrationnel n'est qu'un exemple parmi d'autres. Il a trouvé des applications récentes dans l'étude de la phase cristalline [10] et pourrait à terme être utilisé pour l'étude du polymorphisme, c'est-à-dire la formation de cristaux de symétries différentes pour un même composé. Ceci a des conséquences importantes en pharmacologie, où les différents polymorphes d'un même ingrédient actif ont des activités différentes sur le plan pharmaceutique, en raison par exemple d'une solubilité différente. D'autres méthodes de dichroïsme circulaire existent, basées sur la spectroscopie Raman par exemple [14] ou sur des processus de photoionisation, qui offrent de nouvelles méthodes d'analyse d'espèces chirales. Les effets de dichroïsme circulaire reposant sur la photoionisation [15], outre leur intérêt fondamental, sont à l'origine de scénarios inédits proposés pour expliquer l'homochiralité du vivant [16].

Les travaux décrits dans cet article sont en partie ceux de l'équipe « Chiralité et Spectroscopie » de l'ISMO, et l'auteure remercie Katia Le Barbu-Debus et Valéria Lepère qui la constituent avec elle, ainsi que les doctorants qui ont contribué à ce travail, Ariel Pérez Mellor et Jennifer Dupont. D'autres impliquent des collaborations suivies avec Masaaki Fujii et Shun-ichi Ishiuchi (Tokyo Institute of Technology), et Martin Suhm (Université de Göttingen) qu'elle remercie pour ces échanges fructueux.

[1] A. Zehnacker, P. Roubin, Petite histoire de la chiralité, de Pasteur à la physique d'aujourd'hui, *Les Reflets de la Physique*, **2022**, 73, p. 5-9.

[2] C. Policar, Louis Pasteur dans l'œil du microscope, *Reflets de la Physique*, **2022**, 73, p. 32-34.

[3] C. Meinert, A. Garcia, J. Topin, R. Pepino, U. Meierhenrich, L. Le Sergeant d'Hendecourt, L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?, *L'Act. Chim.*, **2019**, 446, p. 34-40.

[4] A. Zehnacker, Chirality effects in gas-phase spectroscopy and photophysics of molecular and ionic complexes: contribution of low and room temperature studies, *Int. Rev. Phys. Chem.*, **2014**, 33, p. 151-207.

[5] A. Zehnacker, *Chiral Recognition in the Gas Phases*, CRC Press, **2010**.

[6] J. Dupont, Études de la chiralité par spectroscopie laser et spectroscopie de dichroïsme circulaire, Thèse, Université Paris Saclay, **2022**.

[7] B. Hartwig, M. Lange, A. Poblitzki, R. Medel, A. Zehnacker, M.A. Suhm, The reduced cohesion of homoconfigurational 1,2-diols, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, 22, p. 1122-36.

[8] M. Tamura, T. Sekiguchi, S.-I. Ishiuchi, A. Zehnacker-Rentien, M. Fujii, Can the partial peptide SIVSF of beta2-adrenergic receptor recognize chirality of epinephrine neurotransmitter?, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2019**, 10, p. 2470-74.

[9] T. Buffeteau *et al.*, Chiroptical and potential in vitro anti-inflammatory properties of viniferin stereoisomers from grapevine (*Vitis vinifera* L.), *Food Chem.*, **2022**, 393, p. 133359.

[10] S. Jahnigen, A. Zehnacker, R. Vuilleumier, Computation of solid-state vibrational circular dichroism in the periodic gauge, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12, p. 7213-20.

[11] A. Pérez-Mellor, K. Le Barbu-Debus, A. Zehnacker, Solid-state synthesis of cyclo LD-diphenylalanine: a chiral phase built from achiral subunits, *Chirality*, **2020**, 32, p. 693-703.

[12] V. Declerck, A. Pérez-Mellor, R. Guillot, D.J. Aitken, M. Mons, A. Zehnacker, Vibrational circular dichroism as a probe of solid-state organisation of derivatives of cyclic beta-amino acids: cis- and trans-2-aminocyclobutane-1-carboxylic acid, *Chirality*, **2019**, 31, p. 547-560.

[13] A. Pérez-Mellor, A. Zehnacker, Vibrational circular dichroism of a 2,5-diketopiperazine (DKP) peptide: evidence for dimer formation in cyclo LL or LD diphenylalanine in the solid state, *Chirality*, **2017**, 29, p. 89-96.

[14] N. Daugey, T. Brotin, N. Vanthuyne, D. Cavagnat, T. Buffeteau, Raman optical activity of enantiopure cryptophanes, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 118, p. 5211-17.

[15] J. Dupont, V. Lepere, A. Zehnacker, S. Hartweg, G.A. Garcia, L. Nahon, Photoelectron circular dichroism as a signature of subtle conformational changes: the case of ring inversion in 1-indanol, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2022**, 13, p. 2313-20.

[16] R. Hadidi, D.K. Bozanic, G.A. Garcia, L. Nahon, Electron asymmetries in the photoionization of chiral molecules: possible astrophysical implications, *Adv. Phys. X*, **2018**, 3, p. 833-861.

[17] [www.culture.fr/franceterme/terme/CHIM106](http://www.culture.fr/franceterme/terme/CHIM106) (consulté le 21/10/2022).

**Anne ZEHNACKER,**

Directrice de recherche au CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), Université Paris-Saclay.



**Anne ZEHNACKER a reçu le prix Chercheur confirmé 2020 de la division SCF Chimie physique (DCP).**

\* [anne.zehnacker-rentien@universite-paris-saclay.fr](mailto:anne.zehnacker-rentien@universite-paris-saclay.fr)

## Quand certains « nanozymes » n'en sont pas : un exemple de dérapage sémantique

**Résumé** Depuis une quinzaine d'années, un nombre extrêmement important d'articles, largement cités, attribue aux nanoparticules ferromagnétiques de magnétite, dès lors dénommées « nanozymes », une activité catalytique efficace semblable à celle des peroxydases naturelles. Cependant, l'analyse des données expérimentales décrites doit être remise en question. Pour que la dénomination de « nano-*zyme* » soit acceptable, ces nanoparticules doivent correspondre à la définition usuelle d'un catalyseur et permettre une réaction similaire à celle de l'enzyme mimée, en ce qui concerne les produits et le mécanisme réactionnel. Ce n'est pas le cas dans de nombreuses publications mettant en jeu des nanozymes à base de magnétite, les auteurs s'étant, dans un « dérapage » sémantique, affranchis de la réalité de la catalyse.

**Mots-clés** Catalyse, nanoparticules, nanozyme, peroxydase.

**Abstract** When some “nanozymes” are not: an example of semantic slippage

Over the past fifteen years, ferromagnetic nanoparticles of magnetite have been named “nanozymes” in many articles, and considered as having an “intrinsic peroxidase-like activity” in the presence of hydrogen peroxide. However, the definition and the catalytic activity of these nanozymes have to be questioned. The main criteria that are essential to classify a nanoparticle as nanozyme are a real catalytic activity and an enzyme-like reaction. It is urgent to consider that all nanoparticles able to generate hydroxyl radicals in the presence of hydrogen peroxide without catalytic activity cannot be claimed as nanozymes.

**Keywords** Catalysis, nanoparticles, nanozyme, peroxidase.

Depuis une vingtaine d'années, le domaine des nanoparticules est en croissance extraordinairement rapide, tant par le nombre d'articles scientifiques publiés que par la diversité des propriétés et des usages revendiqués [1]. Certains articles décrivent une activité enzymatique pour des nanoparticules de magnétite, et les particules en question, dès lors dénommées « nanozymes », sont présentées comme semblables à des enzymes naturelles. Cependant, dans de nombreux cas, les résultats expérimentaux indiquent que ces nanoparticules n'ont pas d'activité catalytique réelle. Par ailleurs, lorsqu'elles réagissent, ni les produits de réaction ni les mécanismes réactionnels mis en jeu ne sont semblables à ceux observés avec des enzymes naturelles. Il s'agit donc d'une double falsification sémantique portant, d'une part sur la définition d'un catalyseur, et d'autre part, celle d'une enzyme.

Dans le domaine de la catalyse, de nombreux exemples concernent l'activité de nanoparticules d'or pour la réduction du 4-nitrophénol [2], ainsi que l'utilisation de nanoparticules de diamant revêtues d'or pour traiter des solutions aqueuses de phénol par oxydation de Fenton [3]. Ces travaux initiaux ont conduit à l'utilisation de nanoparticules comme catalyseurs de diverses réactions [4-7]. En 2004, le terme de « nanozyme » a été introduit par Manea *et al.* pour qualifier des particules d'or responsables d'une réaction de transphosphorylation [8]. Dans un article paru en 2007 et actuellement cité plus de 3 600 fois, Gao *et al.* affirment que des nanoparticules de magnétite (oxyde mixte de fer(II) et de fer(III)  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{O}\cdot\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{O}_3$ , ou  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) possèdent, en présence d'eau oxygénée  $\text{H}_2\text{O}_2$ , une activité peroxydasique semblable à celle des peroxydases naturelles [9]. À côté de l'activité catalytique de ces nanoparticules, souvent à base de magnétite, de nombreuses applications biochimiques, biologiques, voire médicales, sont alors envisagées et le néologisme « nanozyme » devient

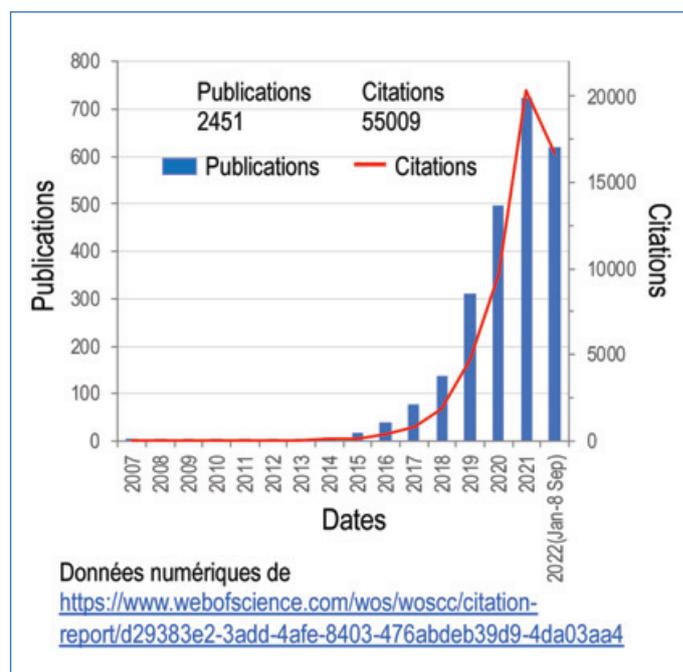


Figure 1 - Nombre d'articles et de citations par an entre 2007 et 2022, utilisant le mot-clé « nanozyme » dans la base de données Web of Science (Clarivate), à la date du 8 septembre 2022.

rapidement extrêmement populaire. À la date du 8 septembre 2022, ce mot-clé utilisé seul dans la base de données Web of Science génère plus de 2 451 publications citées plus de 55 000 fois, dont la quasi-totalité a été publiée dans les cinq dernières années (figure 1). Les nanozymes sont actuellement présentés par certains auteurs comme susceptibles de diagnostiquer et de traiter toutes les pandémies présentes et futures [10].

## Magnétite et maladie d'Alzheimer

Au cours de nos recherches sur le rôle du cuivre dans la maladie d'Alzheimer [11], notre intérêt pour les nanozymes, et plus précisément les particules de magnétite, a été déclenché par une publication de 2016, selon laquelle la magnétite venant de la pollution atmosphérique pouvait se lier aux peptides amyloïdes et devenir un facteur déclenchant de la maladie d'Alzheimer [12]. Avant même que cet article ne soit disponible sur le site de *PNAS*, il a été très rapidement repris dans de nombreux médias, insistant sur le rôle de la pollution atmosphérique des grandes villes. Dès 2018, nous avons montré que la magnétite n'a pas d'activité d'oxydation catalytique et, en collaboration avec Azzedine Bousseksou et Gabor Molnar, qu'elle n'interagit pas de manière significative avec les peptides de type amyloïde [13]. Il faut noter que la présence de magnétite a été identifiée depuis longtemps dans de nombreuses espèces vivantes, y compris dans le cerveau humain, et qu'elle a été considérée comme d'origine endogène (« magnétite biogénique »). La concentration de magnétite dans le cerveau humain est deux fois plus élevée dans le cervelet que dans le cortex [14]. Par ailleurs les travaux récents de l'équipe de Lucia Bossoni ont montré que la concentration de magnétite dans le cerveau des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer n'est pas plus élevée que celle d'une population contrôle. Par contre, la concentration post-mortem de ferrihydrite, un hydrate d'oxyde de fer(III) ( $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ), est plus élevée chez les sujets malades, ce qui confirme la dérégulation de l'homéostasie du fer dans cette maladie neurodégénérative [15]. Nous avons pu montrer que ces oxydations produites par la magnétite associée à  $\text{H}_2\text{O}_2$  étaient dues à des radicaux hydroxyles générés par des traces d'ions métalliques, et non à une activité catalytique peroxydasique [16]. La présence de radicaux hydroxyles dans ces mêmes conditions avait été également identifiée par RPE (résonance paramagnétique électronique) [17].

Dans ce contexte, un peu confus, sur la nature exacte des espèces mises en jeu dans ces réactions avec la magnétite et l'eau oxygénée, nous avons été conduits à approfondir ce sujet en nous appuyant sur l'expérience de notre équipe dans le domaine des oxydations biomimétiques [18-20].

De manière factuelle, pour être qualifiée de nanozyme, la magnétite doit posséder deux caractéristiques essentielles des enzymes : avoir une activité catalytique efficace, et conduire à des produits identiques et selon un mécanisme similaire à celui des peroxydases naturelles.

La question de l'activité catalytique de ces « magnétite-nanozymes » est directement liée à la manière de considérer la quantité de catalyseur mise en jeu dans ces réactions. Pour décrire des activités catalytiques équivalentes à celles de la peroxydase de raifort (HRP ou « horseradish peroxydase », considérée comme la peroxydase de référence), de nombreux auteurs ne tiennent pas compte de la masse de magnétite mise en jeu dans la réaction, mais tendent à ne considérer que la masse de quelques sites catalytiques isolés au sein de ces nanoparticules, sans que la manière de comptabiliser ces sites isolés soit clairement définie. Dans ce contexte, nous nous sommes posés les deux questions suivantes : l'activité de la magnétite est-elle réellement catalytique ? Et l'oxydation d'un substrat par la magnétite est-elle une oxydation à deux électrons, semblable à celle d'une peroxydase ? Nous ne sommes d'ailleurs pas les seuls à nous préoccuper de

l'utilisation du terme « nanozyme » pour des nanoparticules dépourvues d'activité catalytique : en 2020, un éditorial du journal *ACS Catalysis*, sous un titre humoristique (« Nano-apples and orange-zymes »), rappelait que les nanozymes devaient réellement mimer les enzymes, c'est-à-dire effectuer les mêmes réactions, en mettant en jeu les mêmes substrats, et en générant les mêmes produits par des mécanismes semblables ou très proches [21].

### L'oxydation de la TMB par $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ est-elle catalytique ?

Dans un premier temps, nous avons reproduit l'expérience décrite par Gao *et al.*, qui est l'oxydation de la 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) par  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en présence d'eau oxygénée  $\text{H}_2\text{O}_2$ , avec des résultats expérimentaux similaires à ceux décrits par Gao [13, 16]. Nous avons donc comparé ces résultats avec l'oxydation de TMB catalysée par HRP en présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . L'oxydation de la TMB est détectée par l'existence du complexe de transfert de charge [TMB•TMB<sub>oxydé</sub>] caractérisé par une bande d'absorption UV-visible à 652 nm ( $\epsilon_{652} = 3,9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) [22].

Les résultats décrits *figure 2* indiquent que HRP catalyse efficacement l'oxydation de TMB, réalisant près de 2 millions de cycles catalytiques en 5 minutes, soit 6 000 cycles par seconde (*figure 2a*). Cette activité catalytique élevée n'est pas un cas isolé en enzymologie. Par exemple, la catalase assure la dismutation de l'eau oxygénée à la vitesse de  $3,6 \times 10^5$  cycles par seconde (soit  $9 \times 10^4$  cycles par site hémique).

Par contre, en présence de nanoparticules de magnétite comme catalyseur, l'absorbance du complexe [TMB•TMB<sub>oxydé</sub>] n'est que de 0,34 à 5 minutes, soit environ le double de sa valeur en l'absence de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (0,16, *figure 2b*). Dans ces conditions, après 5 minutes de réaction, chaque mole de magnétite a oxydé  $\frac{(0,34 - 0,16) / 39000}{1,7 \times 10^{-4}} = 0,03$  mole de TMB. Il ne s'agit

donc pas d'une réaction catalytique, mais d'une réaction sous-stœchiométrique.

Une autre façon d'évaluer l'efficacité de l'oxydation catalytique de la TMB est de calculer la masse de catalyseur nécessaire pour oxyder une masse donnée, disons par exemple un gramme, de substrat. À partir des résultats expérimentaux décrits dans la *figure 2*, on peut calculer que, pour oxyder 1 gramme de TMB en 5 minutes, 0,1 milligramme de HRP suffit ; par contre, il faut plus de 36 grammes de magnétite [23]. Il est naturellement difficile de considérer qu'un composé chimique est un catalyseur dès lors que sa masse mise en jeu dans la réaction est 36 fois la masse du substrat à transformer. Certains auteurs considèrent qu'il ne faut comptabiliser comme catalyseurs que les atomes de fer situés à la périphérie des nanoparticules, les autres étant enfouis et donc inaccessibles au substrat. Dans ces conditions, M. Zandieh *et al.* calculent que la magnétite effectue 2,7 cycles catalytiques dans les conditions expérimentales de Gao [24]. Pour calculer l'activité catalytique d'une enzyme, on considère évidemment sa masse molaire totale, incluant la protéine ( $M = 40\,000$  uma pour HRP) au cœur de laquelle se trouve le site actif. Aucun enzymologiste ne considérerait le seul hème dans le calcul de l'activité d'une enzyme à hème. Néanmoins, en admettant l'hypothèse de Zandieh, cela revient à considérer que la majorité de la magnétite n'est qu'un ballast inerte, accomplissant moins de trois cycles.

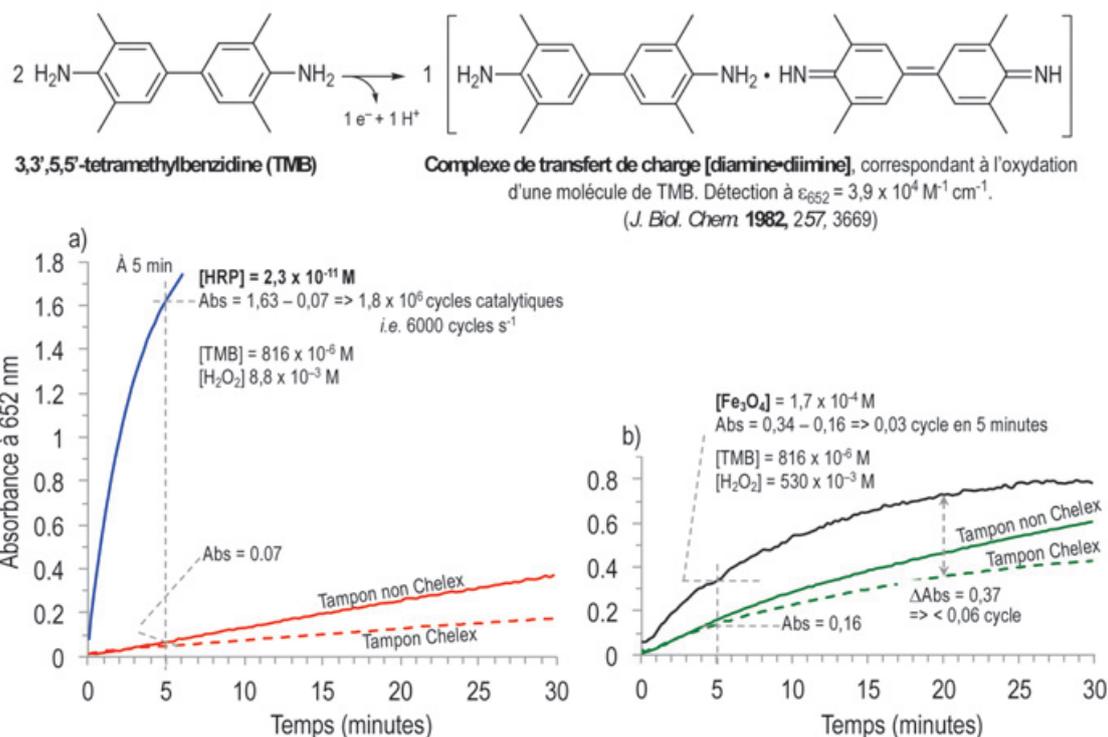


Figure 2 - Oxydation de la 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) par HRP/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (a, courbe bleue), ou par Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (b, courbe noire), à 37 °C, dans un tampon acétate traité par résine Chelex, pH 3,5. Les oxydations témoins, effectuées avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seulement, sont représentées en rouge (a) ou en vert (b), dans un tampon acétate traité à la résine Chelex (pointillés) ou non traité (traits pleins). L'activité catalytique (nombre de moles de TMB oxydé/nombre de moles de HRP (a) ou Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (b)) est calculée à 5 minutes.

Notons cependant que certaines nanoparticules ont une réelle activité catalytique. Par exemple, des nanoparticules contenant 1 % d'or en poids peuvent catalyser l'oxydation du phénol en solution aqueuse à la vitesse de 5 300 cycles par heure (88 cycles/minute) [3]. Des nanoparticules de (RuO<sub>2</sub>)<sub>0,038</sub>(SiO<sub>2</sub>)<sub>0,962</sub> réalisent la réduction du glucose en sorbitol avec une efficacité, certes modeste, mais réelle (vingt cycles en 5 heures, correspondant à 30 % de conversion du glucose) [25]. Dans ces deux cas, les nanoparticules catalytiques sont recyclables sans perte d'activité ou de sélectivité, ce qui est caractéristique d'un catalyseur. Il est donc raisonnable de continuer à appliquer aux nanozymes, et plus généralement à toutes les nanoparticules pour lesquelles une activité catalytique est revendiquée, les définitions classiques utilisées depuis longtemps dans le domaine de la catalyse.

### L'oxydation de la TMB par Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est-elle semblable à l'oxydation catalysée par une peroxydase ?

Le mécanisme de l'oxydation de TMB par la magnétite associée à H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est une autre question qui mérite investigation, même si cette oxydation est mineure, comme nous l'avons vu ci-dessus. Lors de la réaction spécifique des peroxydases à hème (figure 3a), la coupure hétérolytique de la liaison peroxydique est assistée par la structure électronique particulière de l'hème et les acides aminés de la protéine, et génère, comme espèce oxydante, un hème-fer(IV)-radical-cation qui est un oxydant à deux électrons. En l'absence des conditions structurales et électroniques particulières de ces sites actifs, particulièrement en présence d'un métal de transition réduit tel que Fe<sup>II</sup> (ou Cu<sup>I</sup>), la liaison O-O de l'eau oxygénée a une forte propension à la coupure homolytique. Cette activation

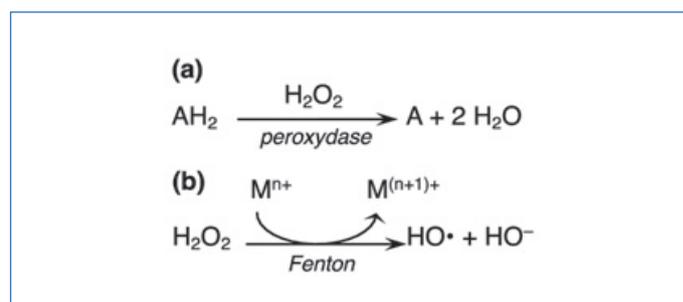


Figure 3 - (a) Oxydation à deux électrons d'un substrat AH<sub>2</sub> par une peroxydase ; (b) activation réductrice de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, conduisant à la formation du radical hydroxyle HO•, oxydant à 1'électron (réaction de Fenton).

réductrice de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, générant un radical hydroxyle HO•, est extrêmement rapide, efficace et catalytique en ion métallique, dès lors qu'il existe dans le milieu un réducteur permettant de régénérer le fer(II) (ou le cuivre(I)) ; c'est la réaction de Fenton (figure 3b). Le radical HO• est l'un des oxydants chimiques les plus puissants, réagissant avec à peu près tous les substrats par oxydation à un électron, ou addition sur une insaturation, à une vitesse contrôlée par la diffusion. Le mécanisme de cette réaction est donc différent de celui des peroxydases, les produits pouvant être différents ou non. Pour différencier une réaction de type peroxydase d'une réaction de Fenton, il ne suffit donc pas d'évaluer la consommation de substrat ou d'eau oxygénée. Il est nécessaire d'utiliser un substrat dont le produit d'oxydation par une peroxydase est spécifique et différent de celui produit par oxydation de Fenton. L'oxydation catalysée par HRP d'un composé de type 5-hydroxyindole, tel que l'acétate de 9-hydroxy-N<sup>2</sup>-méthyl-ellipticinium (9-OH-NME<sup>+</sup>) développé dans les années 1980 comme

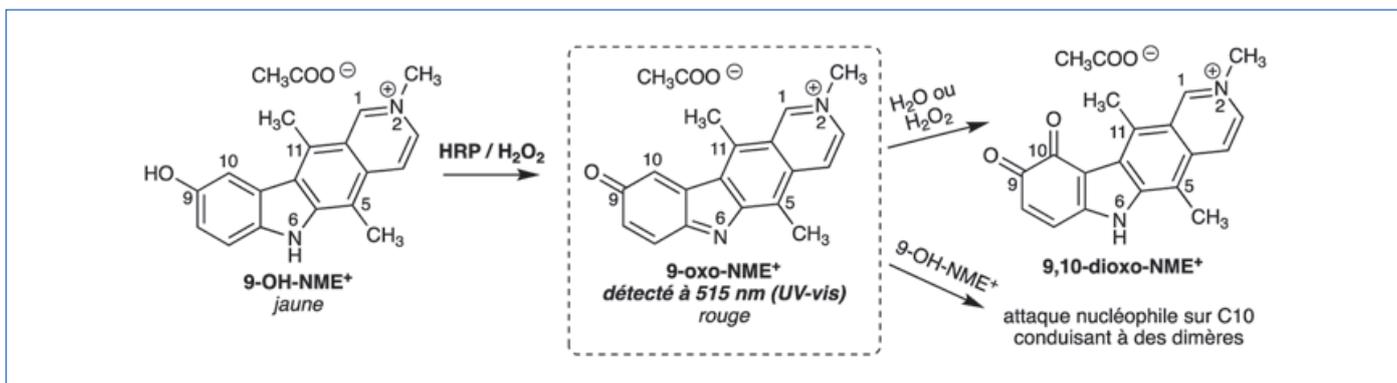


Figure 4 - Oxydation à deux électrons de l'acétate de 9-hydroxy-*N*<sup>2</sup>-méthyl-ellipticinium (9-OH-NME<sup>+</sup>) par HRP/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, conduisant au dérivé *p*-quinone-imine (9-oxo-NME<sup>+</sup>).

anticancéreux, se traduit par la perte de deux électrons et deux protons, et produit une *para*-quinone-imine, l'acétate de 9-oxo-*N*<sup>2</sup>-méthyl-ellipticinium, mis en évidence par sa couleur rouge et son absorbance UV-vis (figure 4,  $\epsilon_{515}$  (9-oxo-NME<sup>+</sup>) =  $8,4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) [26-28], avec un rendement supérieur à 80 % après 30 secondes de réaction (ce produit est labile, figure 4 et figure 5, trace a). Par contre, le radical HO• est incapable d'oxyder ce *p*-aminophénol en *p*-quinone-imine. De même, en présence de magnétite associée à H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la 9-oxo-NME<sup>+</sup> n'est pas détectée, même lorsque la concentration de nanoparticules est quatre fois celle du substrat (figure 5, traces b-d), ce qui indique l'incapacité de la magnétite à catalyser cette oxydation à deux électrons, typique des peroxydases naturelles [29].

L'analyse de la figure 2 indique que les réactions témoins d'oxydation de TMB par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seule ne sont pas strictement identiques lorsque le tampon a été traité par résine Chelex ou non. Ce copolymère styrène-divinylbenzène greffé par des ions iminodiacétate est un chélateur polyvalent des ions métalliques. Le traitement d'une solution par Chelex vise donc à diminuer autant que possible les traces de métaux oxydo-réducteurs présents. Une oxydation plus faible de TMB après traitement du tampon par Chelex indique donc que cette oxydation est (au moins partiellement) médiée par des ions

métalliques présents en impuretés, selon la réaction de Fenton (figure 3b) ; elle indique aussi qu'il est impossible de s'affranchir totalement de cette réaction radicalaire. Afin d'en estimer le rôle en présence de magnétite, l'oxydation de TMB par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a été conduite dans un tampon acétate contenant 20 vol% de diméthylsulfoxyde, solvant connu pour être un piège (partiel) à radicaux HO•. Dans ces conditions, l'oxydation de TMB est réduite dans les mêmes proportions en présence ou en absence de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (60 % ± 5 % après 30 minutes de réaction, figure 6) [29]. Cela confirme que HO• produit par la présence de traces métalliques suffit à oxyder la TMB, et que cette production de HO• est significativement réduite par 20 vol% de DMSO (figure 6b). L'oxydation de TMB étant dix fois plus élevée en présence de magnétite (figure 6a), cela indique aussi que le radical HO• est aussi généré par les nanoparticules de magnétite en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Il faut noter que la magnétite commerciale que nous avons utilisée est pure à 97 % selon le fournisseur, sur la base de l'analyse métallique. Restent 3 % qui peuvent ne pas être innocents. Une oxydation marginale de TMB par Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut donc parfaitement être réalisée par les impuretés métalliques oxydo-réductrices présentes dans la magnétite commerciale ou la magnétite « faite maison » (comme celle de Gao). De plus, cette oxydation de TMB n'a lieu qu'à pH 3,5-4, milieu acide favorable à la dissolution/désagrégation de la magnétite [30], qui peut se traduire par un relargage non contrôlé de fer.

De plus, les auteurs décrivant l'oxydation de la TMB argumentent le comportement « peroxydase-like » de la magnétite, en présentant une étude de cinétique enzymatique de type Michaelis-Menten [4, 9]. Il est toutefois nécessaire de rappeler qu'une telle approche cinétique n'est valable qu'à deux conditions : que la réaction soit réellement catalytique, et que le rapport des concentrations substrat/catalyseur soit suffisamment élevé pour que les sites catalytiques soient saturés. Ces deux conditions doivent être simultanément satisfaites pour une détermination valable des paramètres  $K_M$  et  $V_{max}$  [31]. Les conditions d'activité catalytique et d'état stationnaire n'étant pas réunies dans le cas de nanoparticules de magnétite, l'utilisation de la méthode de Michaelis-Menten est ici invalide et ne constitue en aucun cas une preuve de réaction enzymatique [23, 29].

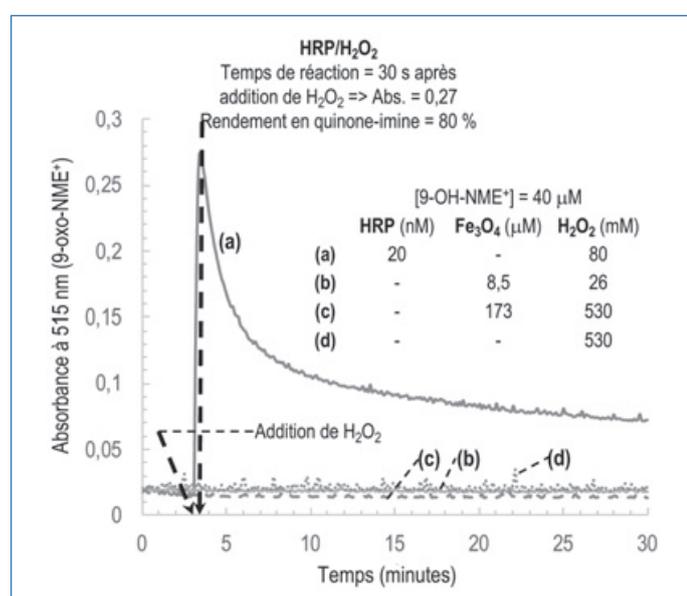


Figure 5 - Spectroscopie UV-visible de l'oxydation de l'acétate de 9-OH-NME<sup>+</sup> en présence de HRP/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (a), ou Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (b, c), ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seule (d). Le produit transitoire d'oxydation 9-oxo-NME<sup>+</sup> est détecté à 515 nm.

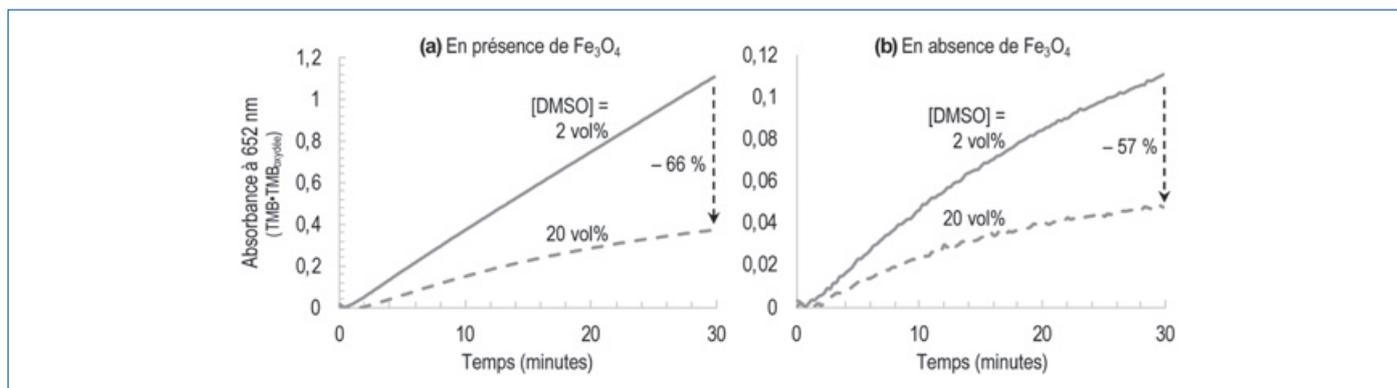


Figure 6 - (a) Oxydation de TMB par  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de 2 ou 20 vol% de DMSO dans un tampon acétate 200 mM, pH 3,5, 37 °C ([TMB] = 816  $\mu\text{M}$ , [ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ] = 0,04 mg/mL = 173  $\mu\text{M}$ , [ $\text{H}_2\text{O}_2$ ] = 98 mM). (b) Réaction contrôlée en l'absence de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , toutes autres choses égales. Le produit d'oxydation de TMB (complexe de transfert de charge TMB-TMB<sub>oxydée</sub>) est détecté à 652 nm.

d'une activité de type enzymatique relève d'une double falsification sémantique concernant, d'une part la définition d'un catalyseur, et d'autre part, celle d'une peroxydase. Le respect d'un vocabulaire scientifique précis et validé par les pairs est essentiel pour continuer à enseigner la catalyse et l'enzymologie aux futures générations d'étudiants.

Nous ne considérons pas, bien sûr, que tous les articles faisant état d'activités biologiques de « nanozymes » sont entachés des mêmes erreurs méthodologiques. Cependant, il est indispensable de considérer avec prudence la cohérence entre résultats expérimentaux et revendications. En conclusion : n'est pas nanozyme qui veut !

De même que des modèles efficaces d'enzymes à hème ont été développés [32], des nanoparticules capables de réellement mimer des peroxydases seront certainement mises au point dans l'avenir. Actuellement, cette page de la chimie reste à écrire.

[1] Several authors, Special issue devoted to nanoparticles in catalysis, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, p. 461-1512.

[2] C.L. Heinecke, N.W. Milosch, R.E. Dufour, M.G. Rodriguez, Analysis of the reduction of 4-nitrophenol catalyzed by para-mercaptobenzoic acid capped magic number gold clusters, *Catal. Lett.*, **2022**, p. 1257-63, <https://doi.org/10.1007/s10562-021-03727-0>

[3] S. Navalon, R. Martin, M. Alvaro, H. Garcia, Sunlight-assisted Fenton reaction catalyzed by gold supported on diamond nanoparticles as pretreatment for biological degradation of aqueous phenol solutions, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, p. 650-657.

Dans une solution contenant 1 g/L de phénol et 0,08 g/L de nanoparticules Au/DNP (Au = 1 wt), la conversion du phénol est totale en 5 h. La proportion de nanoparticules par rapport au phénol est de (0,08/1) x 100 = 8 wt%, et la proportion d'or est de 0,08 wt% par rapport au substrat, que l'or soit en surface ou bien enfoui dans les nanoparticules. Dans ces conditions, les concentrations sont [phénol] = 10,6 mM et [Au] = 0,0004 mM ; l'activité catalytique (« turnover number ») est de 26 500 cycles en 5 h, correspondant à une vitesse (« turnover frequency ») de 1,47 s<sup>-1</sup> (5 300 h<sup>-1</sup>).

[4] B. Jiang *et al.*, Standardized assays for determining the catalytic activity and kinetics of peroxidase-like nanozymes, *Nat. Protoc.*, **2018**, *13*, p. 1506-20.

[5] M. Liang, X. Yan, Nanozymes: from new concepts, mechanisms, and standards to applications, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, p. 2190-200.

[6] W. Yang *et al.*, Nanozymes: activity origin, catalytic mechanism, and biological application, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *448*, art. 214170.

[7] X. Huang *et al.*, Advances in metal-organic framework-based nanozymes and their applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *449*, art. 214216.

[8] F. Manea, F. Bodar Houillon, L. Pasquato, P. Scrimin, Nanozymes: gold-particle-based transphosphorylation catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 6165-69.

[9] L. Gao *et al.*, Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles, *Nat. Nanotechnol.*, **2007**, *2*, p. 577-583.

[10] M. Kumawat, A. Umapathi, E. Lichtfouse, H. Kumar Daima, Nanozymes to fight the Covid-19 and future pandemics, *Environ. Chem. Lett.*, **2021**, *19*, p. 3951-57.

[11] A. Robert, Y. Liu, M. Nguyen, B. Meunier, Regulation of copper and iron homeostasis by metal chelators: a possible chemotherapy for Alzheimer's disease, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, p. 1332-39.

[12] B. Maher *et al.*, Magnetite pollution nanoparticles in the human brain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2016**, *113*, p. 10797-801.

[13] M. Gumpelmayer, M. Nguyen, G. Molnar, A. Bousseksou, B. Meunier, A. Robert, Magnetite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  has no intrinsic peroxidase activity and is probably not involved in Alzheimer's oxidative stress, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *130*, p. 14974-979.

[14] S.A. Gilder *et al.*, Distribution of magnetic remanence carriers in the human brain, *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, art. 11363.

[15] L. Van der Weerd, A. Lefering, A. Webb, R. Egli, L. Bossoni, Effects of Alzheimer's disease and formalin fixation on the different mineralized-iron forms in the human brain, *Sci. Rep.*, **2020**, *10*, 16440.

[16] B. Meunier, A. Robert, Comment on "Free-radical formation by the peroxidase-like catalytic activity of  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  (M = Fe, Ni and Mn) nanoparticles", *J. Phys. Chem. C*, **2019**, *123*, p. 28513-514.

[17] A.C. Moreno Maldonado *et al.*, Free-radical formation by the peroxidase-like catalytic activity of  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  (M = Fe, Ni, and Mn) nanoparticles, *J. Phys. Chem. C*, **2019**, *123*, p. 20617-627.

[18] B. Meunier, B. de Visser, S. Shaik, Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 3947-80.

[19] *Peroxidases in Chemistry and Biology*, J. Everse, K.E. Everse, M.B. Grisham (eds), CRC Press, Boca Raton, **1990**, vol. I & II.

[20] B. Meunier, Models of heme peroxidases and catalases, In *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, B. Meunier (ed.), Imperial College Press, Londres, **2000**, Chap. 4, p. 171-214.

[21] S. Scott, H. Zhao, A. Dey, T.B. Gunnoe, Nano-apples and orange-zymes, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, p. 14315-317.

[22] P.D. Joseph, T. Eling, R.P. Mason, The horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of 3,5,3',5'-tetramethylbenzidine. Free radical and charge-transfer complex intermediates, *J. Biol. Chem.*, **1982**, *257*, p. 3669-75.

[23] A. Robert, B. Meunier, How to define a nanozyme, *ACS Nano*, **2022**, *16*, p. 6956-59.

[24] M. Zandieh, J. Liu, Nanozyme catalytic turnover and self-limited reactions, *ACS Nano*, **2021**, *15*, p. 15645-655.

[25] S. Esposito *et al.*, Self-activating catalyst for glucose hydrogenation in the aqueous phase under mild conditions, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 3426-36.

Des nanoparticules de formule  $(\text{RuO}_2)_{0,038}(\text{SiO}_2)_{0,962}$  (500 mg) sont utilisées pour réduire 200 mL d'une solution 0,1 M de glucose en sorbitol. Avec environ 30 % de conversion du glucose en 5 h (figure 3), 1,1 g de substrat est converti par 0,5 g de nanoparticules. La quantité de glucose réduite est de 6 mmoles, pour une quantité de ruthénium de 0,3 mmole [6,11 wt% de Ru dans  $(\text{RuO}_2)_{0,038}(\text{SiO}_2)_{0,962}$ ], ce qui correspond à un turnover (TON) = 0,3/6 = 20 cycles en 5 h, et une vitesse (TOF) de 4 h<sup>-1</sup> (11 x 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup>). Le catalyseur peut être recyclé sans perte d'activité ou de sélectivité (figure 3).

[26] C. Auclair, C. Paoletti, Bioactivation of the antitumor drugs 9-hydroxyellipticine and derivatives by a peroxidase-hydrogen peroxide system, *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, p. 289-295.

[27] J. Bernadou, G. Meunier, C. Paoletti, B. Meunier, o-Quinone formation in the biochemical oxidation of the antitumor drug N<sup>2</sup>-methyl-9-hydroxyellipticinium acetate, *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, p. 574-579.

[28] G. Meunier, B. Meunier, Peroxidase-catalyzed O-demethylation reactions. Quinone-imine formation from 9-methoxyellipticine derivatives, *J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, p. 10576-582.

[29] M. Nguyen, A. Robert, B. Meunier, "Nanozymes" without catalytic activity should be renamed, **2021**, hal-03290323.

[30] R. Salmimies, M. Mannila, J. Kallas, A. Häkkinen, Acidic dissolution of magnetite: experimental study on the effects of acid concentration and temperature, *Clays Clay Miner.*, **2011**, *59*, p. 136-146.

[31] S. Schnell, Validity of the Michaelis-Menten equation. Steady-state or reactant stationary assumption: that is the question, *FEBS J.*, **2014**, *281*, p. 464-472.

[32] B. Meunier, Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, p. 1411-56.

**Anne ROBERT**<sup>1</sup>, directrice de recherche au CNRS, et **Bernard MEUNIER**<sup>1,2</sup>, directeur de recherche émérite au CNRS, membre de l'Académie des sciences.

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Inserm ERL 1289, Toulouse.

<sup>2</sup>School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou (Chine).

\* anne.robert@lcc-toulouse.fr ; bmeunier@lcc-toulouse.fr

## Des isocombrétastatines aux bioconjugués thérapeutiques

**Résumé** En raison de sa simplicité chimique et de ses propriétés antitumorales remarquables, la combrétastatine A-4 (CA-4) a fait l'objet de nombreuses études de relation structure-activité. La découverte en 2007 de l'isocombrétastatine A-4 (isoCA-4), molécule stable, et la démonstration de son efficacité antitumorale via l'utilisation de nanoparticules multifonctionnelles ont constitué une étape déterminante vers la conception et la découverte de nouveaux agents antivasculaires. Des profils (bio)moléculaires inédits ont été mis en évidence avec des molécules originales où la double liaison a été remplacée par un atome d'azote et le noyau 3,4,5-triméthoxyphényle par un hétérocycle azoté. Ces recherches ont permis d'ouvrir des perspectives nouvelles dans un domaine d'actualité : les immunoconjugués cytotoxiques.

**Mots-clés** **Combrétastatine A-4, isocombrétastatine A-4, analogues d'isocombrétastatine A-4, 1,1-diaryl(hétéroaryl)éthylènes, relation structure-activité, antitumoral, inhibiteurs de la tubuline, antiprolifératifs, agents antivasculaires.**

**Abstract** **From isocombretastatins to therapeutic bioconjugates**

Due to its chemical simplicity and remarkable antitumor properties, the combretastatin A-4 (CA-4) has been the subject of numerous structure-activity relationship studies. The discovery in 2007 of isocombretastatin A-4 (isoCA-4), a stable molecule, and the demonstration of its antitumor efficacy through the use of multifunctional nanoparticles was a decisive step towards the design and discovery of novel vascular disrupting agents. Unprecedented (bio)molecular profiles have been highlighted with novel molecules where the double bond has been replaced by a nitrogen atom and the 3,4,5-trimethoxyphenyl ring by a nitrogen-containing heterocycle. These innovative results have opened up new perspectives in antibody-drug-conjugates.

**Keywords** **Combretastatin A-4, isocombretastatin A-4, isocombretastatin analogs, 1,1-diaryl(heteroaryl)ethylenes, structure-activity relationships, anticancer, tubulin inhibitors, antiproliferative, vascular disrupting agents.**

Les progrès récents accomplis dans le traitement des cancers avec l'arrivée des « thérapies ciblées » ont modifié de façon importante la prise en charge des patients. Dans ce contexte, normaliser, détruire ou déréguler la vascularisation tumorale sont donc les objectifs d'une nouvelle stratégie thérapeutique ciblée, qui suscite beaucoup d'espoirs.

Le concept de thérapie antivasculaire fut développé par J. Denekamp dans les années 1980 [1]. L'observation selon laquelle une obstruction physique des vaisseaux sanguins de tumeurs solides (par ligation ou clamp) entraînerait leur régression a conduit à l'idée que des agents ciblant sélectivement la vascularisation tumorale déclencheraient le même effet. Cette stratégie visant exclusivement les cellules endothéliales, génétiquement plus stables que les cellules cancéreuses, diminue le risque de résistance au traitement.

### Combrétastatine A-4

Les combrétastatines A (CA-1 à CA-6) sont des substances naturelles, isolées par G.R. Pettit de l'écorce d'un saule sud-africain, *Combretum caffrum* [2]. Parmi elles, la combrétastatine A-4 (CA-4, *figure 1*) est un stilbène de configuration *Z* substitué par deux noyaux aromatiques de type 3,4,5-triméthoxyphényle (cycle A) et 3-hydroxy-4-méthoxyphényle (cycle B). La structure cristallographique de ce dérivé (*Z*)-1,2-diaryléthylène révèle que la molécule n'est pas plane et se présente sous la forme d'une « pince à sucre » où les plans entre les deux cycles A et B forment un angle dièdre de 53° (*figure 1*).

La CA-4 est indiscutablement la molécule la plus prometteuse en raison de sa simplicité structurale et de ses propriétés antitumorales remarquables. Elle s'est avérée être à la fois un

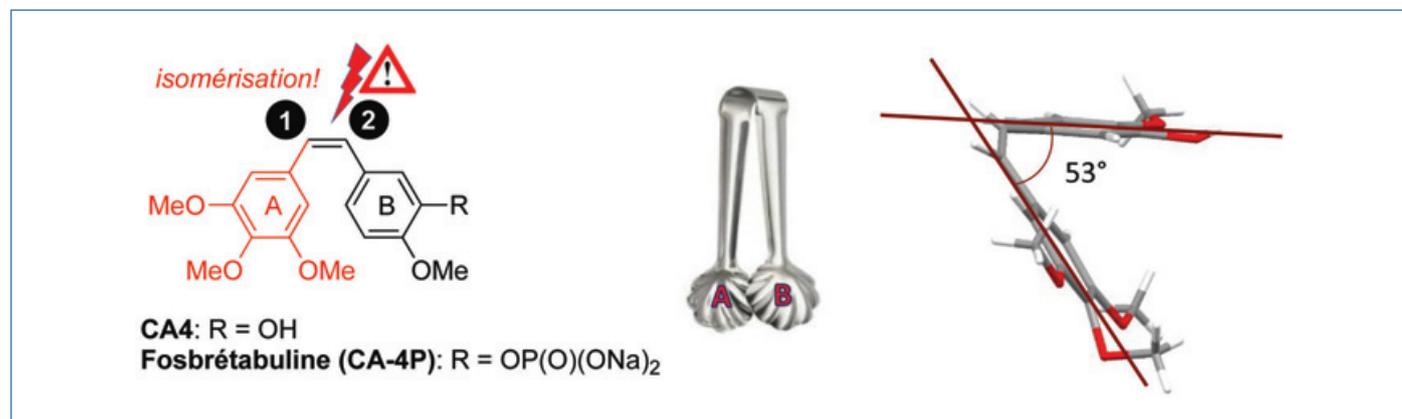


Figure 1 - Structures de la CA-4, de sa prodrogue phosphate la CA-4P, et représentation de la CA-4 dans l'espace.

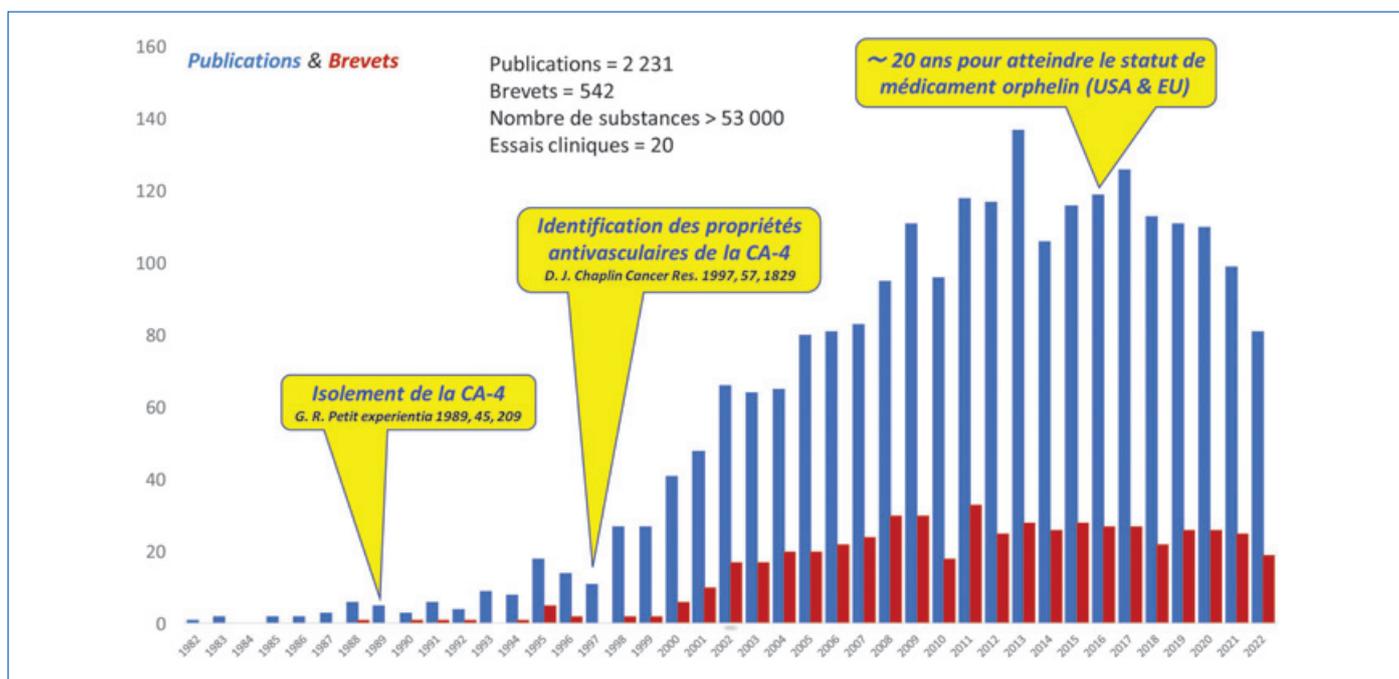


Figure 2 - Histogramme du nombre de publications (bleu) et brevets (rouge) se référant au mot « combretastatin » (oct. 2022, Scifinder).

puissant agent :

- antiprolifératif à des concentrations nanomolaires vis-à-vis de diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines, y compris des multirésistantes ;
- antimitotique (empêchant la multiplication des cellules) en ciblant la tubuline ;
- et antivasculaire, en ciblant sélectivement la néovascularisation des tumeurs [3].

Bien que le mécanisme d'action de la CA-4 ne soit pas complètement élucidé à ce jour, des études montrent que l'inhibition de la polymérisation de la tubuline entraîne un changement morphologique des cellules endothéliales qui s'arrondissent et se détachent de la paroi des vaisseaux, provoquant une thrombose. Il en résulte un arrêt du flux sanguin, à l'origine d'une nécrose rapide, particulièrement marquée dans la région centrale des tumeurs, en général résistantes aux thérapies conventionnelles.

La découverte en 1997 des propriétés antivasculaires de la CA-4 est à l'origine d'un engouement important de chercheurs vis-à-vis de cette substance naturelle en vue de comprendre son mode d'action, décrypter la relation structure-activité (RSA), améliorer sa solubilité, et surtout s'affranchir des problèmes liés à sa stabilité.

Le problème d'hydrosolubilité de la CA-4 a été résolu via la préparation de la CA-4P (fosbrétabuline, Zybrestat<sup>®</sup>, figure 1), une prodrogue phosphate développée initialement par la société Oxigene, devenue ensuite Matheon Therapeutics en 2016, puis Oncotelic Therapeutics en 2020 [4]. La fosbrétabuline est le chef de file des agents antivasculaires ; il a reçu en 2016 en monothérapie le statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe pour le traitement de tumeurs neuro-endocrines et du glioblastome multiforme.

En dépit de l'intérêt de la fosbrétabuline en clinique, le principal handicap de cette nouvelle classe thérapeutique (« first-in-class ») est l'isomérisation de la double liaison Z pendant le stockage, l'administration et le métabolisme conduisant à l'isomère inactif E [5]. Depuis l'identification des propriétés antivasculaires de la CA-4, de nombreuses études de RSA ont permis la synthèse d'un grand nombre d'analogues stables de

la CA-4 où la double liaison Z est incluse dans un hétérocycle [6], particulièrement azoté à cinq chaînons, aboutissant *in fine* à des molécules de plus en plus complexes et dont la synthèse n'est pas toujours aisée.

Pour une petite molécule aussi simple comme la CA-4, quel pourrait être l'apport scientifique d'une équipe académique dans ce domaine largement exploré par la communauté scientifique depuis 1997, comme en témoigne le nombre croissant de publications et brevets ? (> 2 770 articles/brevets, > 53 000 analogues synthétisés, ~ vingt essais cliniques ; voir figure 2).

Notre démarche a visé la modulation du lien carboné entre les cycles aromatiques A et B (lien en C1 à C6) [7-8], avec comme premiers objectifs de rechercher des molécules simples, stables et tout aussi actives que la CA-4 (voire plus puissantes !), et d'apporter une preuve de concept d'efficacité antitumorale *in vivo*.

### Isocombrétastatines

En 2007, le problème de l'isomérisation de la CA-4 a été définitivement résolu au sein du laboratoire avec la conception d'une structure où les deux noyaux aromatiques A et B sont pontés par un lien carboné d'hybridation  $sp^2$  [9] (figure 3).

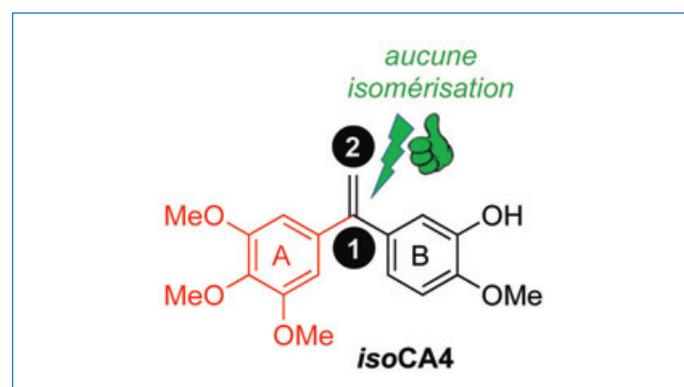


Figure 3 - Structure de l'isoCA-4.

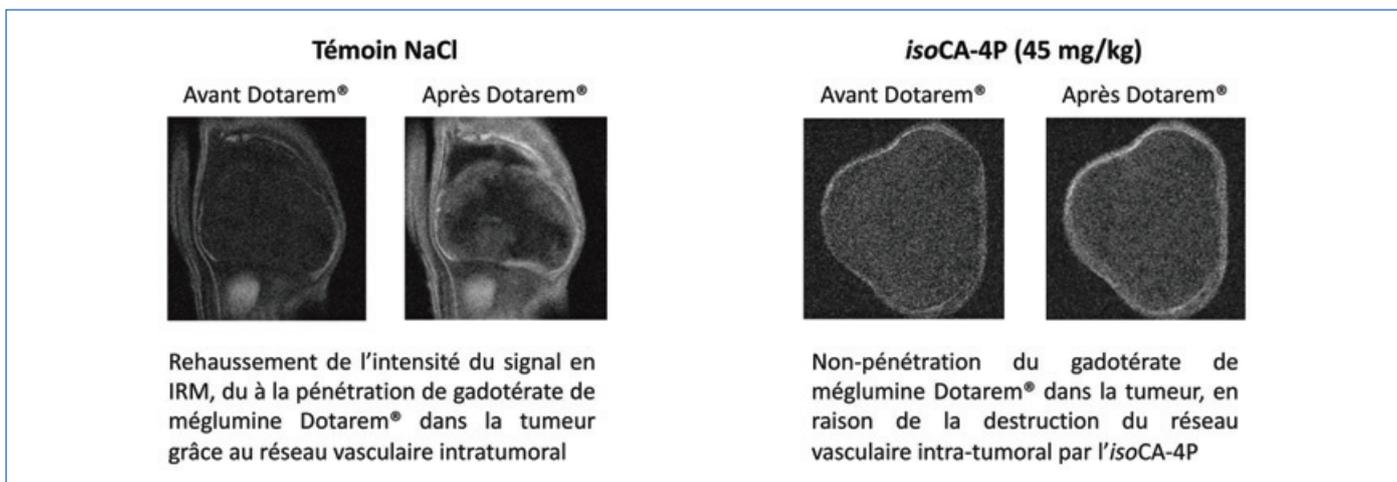


Figure 4 - IRM de la tumeur avant et après administration par voie intraveineuse de l'isoCA-4P (xénogreffes de souris nude par la lignée LS-174T).

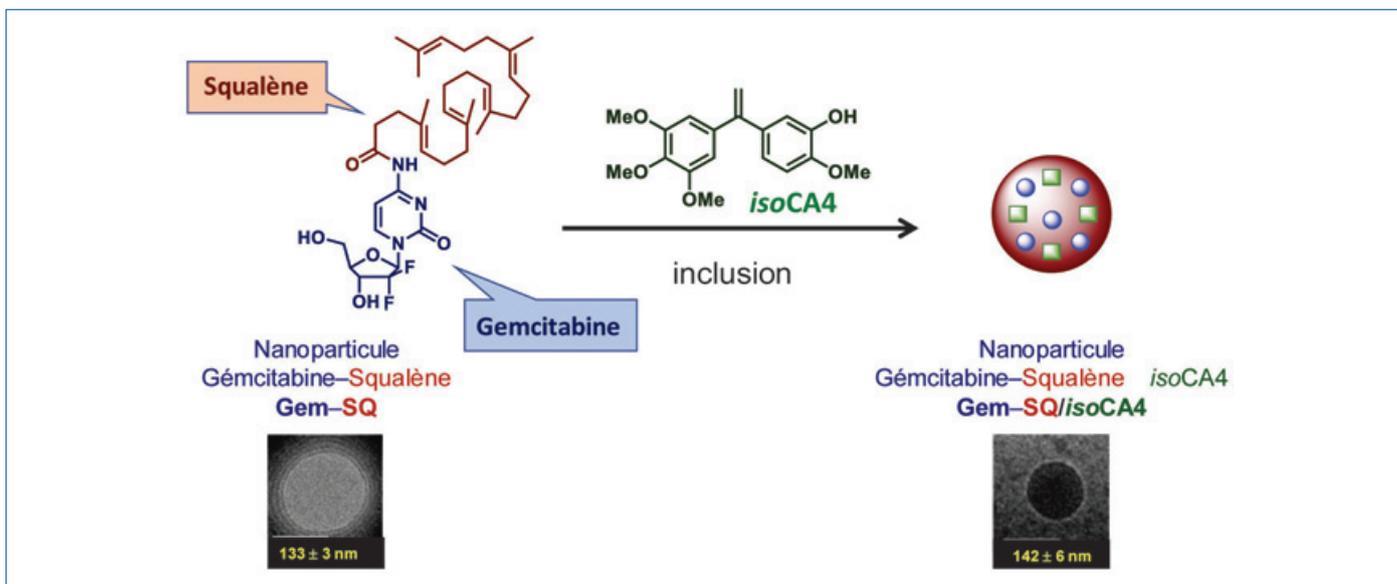


Figure 5 - Formation de la nanoparticule Gem-SQ/isoCA-4 multifonctionnelle et stable contenant l'isoCA-4 par inclusion.

Cette classe de molécules possédant un pharmacophore 1,1-diaryléthylène est nommée *isocombrétastatine*. L'isoCA-4 [10], premier représentant, constitue l'isomère le plus simple de cette série chimique stable [11], facile d'accès et caractérisée par un angle dièdre de 68°, voisin de celui de la molécule naturelle CA-4.

Nous avons démontré que le profil biologique de l'isoCA-4 est rigoureusement identique à celui de la molécule naturelle. *In vitro*, l'isoCA-4 est douée d'une activité antiproliférative à des concentrations nanomolaires ( $CI_{50} = 1-7$  nM) vis-à-vis de différentes lignées cellulaires tumorales humaines, incluant celles multi-résistantes (ex : MCF7R, HCT15R, HL60R). L'étude de son mécanisme d'action a montré que l'isoCA-4 inhibe l'assemblage de la tubuline, provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, induit l'apoptose dans une variété de lignées cellulaires cancéreuses humaines, et enfin détruit dans le modèle Matrigel™ les tubes vasculaires formés par les cellules endothéliales.

Ces travaux ont été à l'origine du label national « Équipe Labelisée Ligue Contre le Cancer ». Grâce à ce soutien, nous avons apporté la preuve de concept de :

- L'activité antivasculaire de l'isoCA-4 dans un modèle de xénogreffe de tumeurs humaines sur souris nude (lignée LS-174T, tumeur humaine de colon hyper vascularisée), après

administration intraveineuse de la prodrogue phosphate isoCA-4P, suivie de celle d'un agent de contraste IRM. L'absence de diffusion du gadotérate de méglumine Dotarem® au sein de la tumeur démontre sans ambiguïté l'effet antivasculaire recherché (figure 4).

- L'efficacité anticancéreuse de l'isoCA-4 (sans avoir à préparer une prodrogue de l'isoCA-4) en combinaison avec un agent de chimiothérapie conventionnelle. Dans cette perspective, nous avons fait appel au concept de « nanomédicaments squalénisés » (coll. Patrick Couvreur) qui représente une véritable plateforme pour la conception de nanomédicaments, moins toxiques et plus efficaces que les molécules parentes. Nous avons nanoprecipité l'isoCA-4 avec le composé antitumoral gemcitabine, conjugué à l'acide squalénique via une liaison covalente (Gem-SQ). En solution aqueuse exempte de surfactant, la Gem-SQ et l'isoCA-4 s'auto-assemblent de façon spontanée, formant des nanoparticules multifonctionnelles Gem-SQ/isoCA4 (ratio 1/1, taille environ 150 nm), où la nanoparticule est formée par inclusion de l'isoCA-4 hydrophobe [12] (figure 5).

L'étude des propriétés de ces nanoparticules multifonctionnelles Gem-SQ/isoCA-4 a révélé que ces nanomédicaments possèdent des propriétés remarquables en termes de taux de charge en principe actif par nanoparticule, de stabilité,

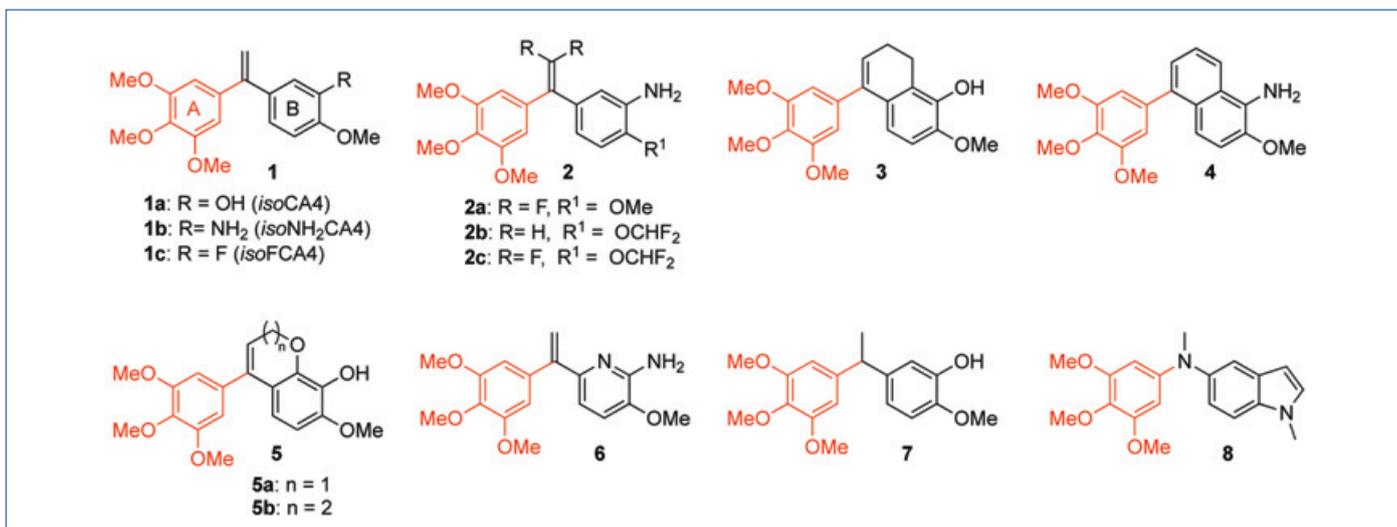


Figure 6 - Sélection de dérivés isocombréstatins actifs de première génération.

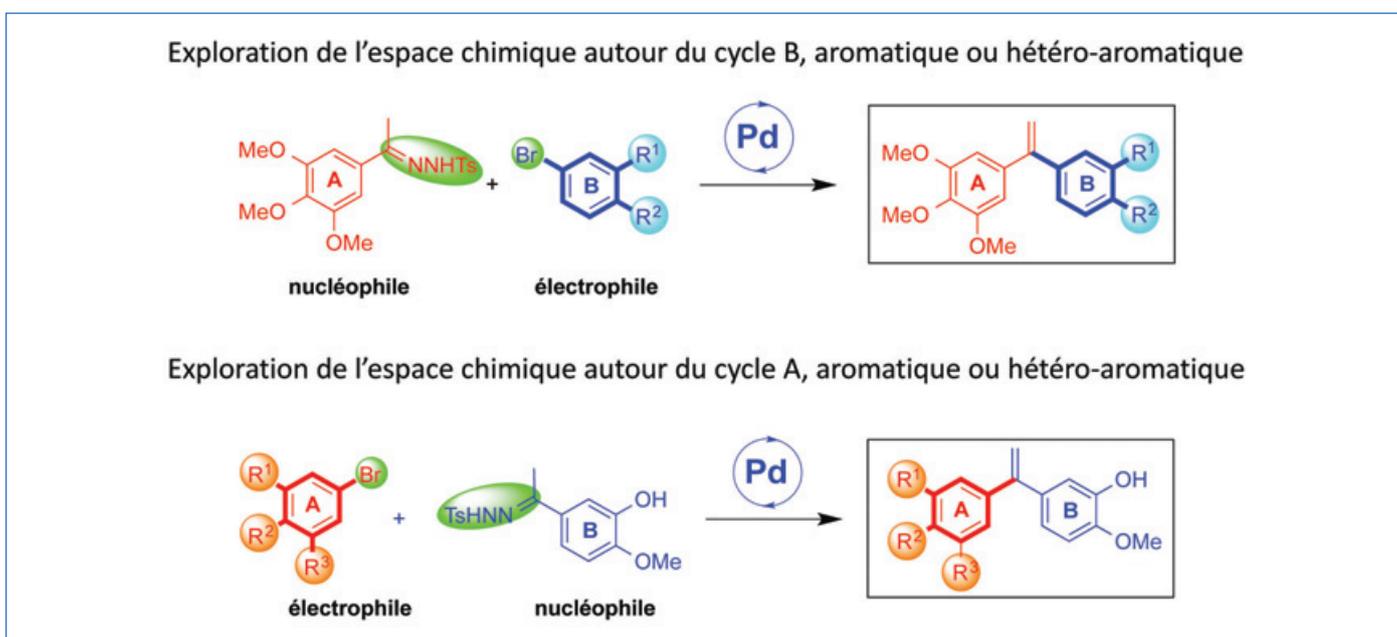


Figure 7 - Stratégie convergente de construction de motifs 1,1-diaryléthylènes.

de temps de demi-vie plasmatique, de biodisponibilité et de distribution cellulaire. L'efficacité antitumorale a été démontrée *in vivo* sur un modèle humain de cancer du côlon [12]. Les nanomédicaments Gem-SQ/*isoCA-4*, contenant deux principes actifs antitumoraux aux mécanismes d'action différents, ont entraîné une régression tumorale spectaculaire (93 %) et se sont révélés supérieurs à tous les autres traitements.

## Vers les molécules hétérocycliques de deuxième génération

### Dérivés de la première génération

Depuis l'identification de l'*isoCA-4*, les études de RSA appuyées par de la modélisation moléculaire et par la connaissance de l'angle dièdre ont permis de dégager les éléments structuraux nécessaires pour maintenir des propriétés biologiques similaires, voire supérieures à l'*isoCA4* [13]. La *figure 6* représente quelques-unes des molécules identifiées comme analogues simples biologiquement actifs de l'*isoCA-4*, possédant

des activités antiprolifératives à des concentrations nanomolaires ( $IC_{50} = 2-20$  nM), une capacité à inhiber la polymérisation de la tubuline à des concentrations micromolaires ( $IC_{50} = 1-3$   $\mu$ M) et une activité antivasculaire avérée (test Matrigel®) qui se manifeste dans des conditions expérimentales pour lesquelles n'est pas observée de toxicité vis-à-vis des cellules endothéliales [14].

Pour construire le squelette 1,1-diaryléthylène, nous avons développé une stratégie innovante basée sur le couplage d'un halogénure aromatique ou hétéro-aromatique avec un dérivé N-tosylhydrazone en tant que partenaire nucléophile facilement accessible, en présence d'une quantité catalytique (1 à 5 mol%) d'un complexe de palladium [15] (*figure 7*).

Grâce à cette approche, à la fois robuste et convergente, en faisant varier la nature du partenaire électrophile, des bibliothèques de molécules très variées ont été synthétisées. Les caractéristiques de cette approche sont : l'absence de préparer et d'utiliser des réactifs métalliques stœchiométriques, une facilité d'accès aux réactifs nucléophiles, la facilité de mise en œuvre des conditions opératoires, et l'obtention de rendements élevés.

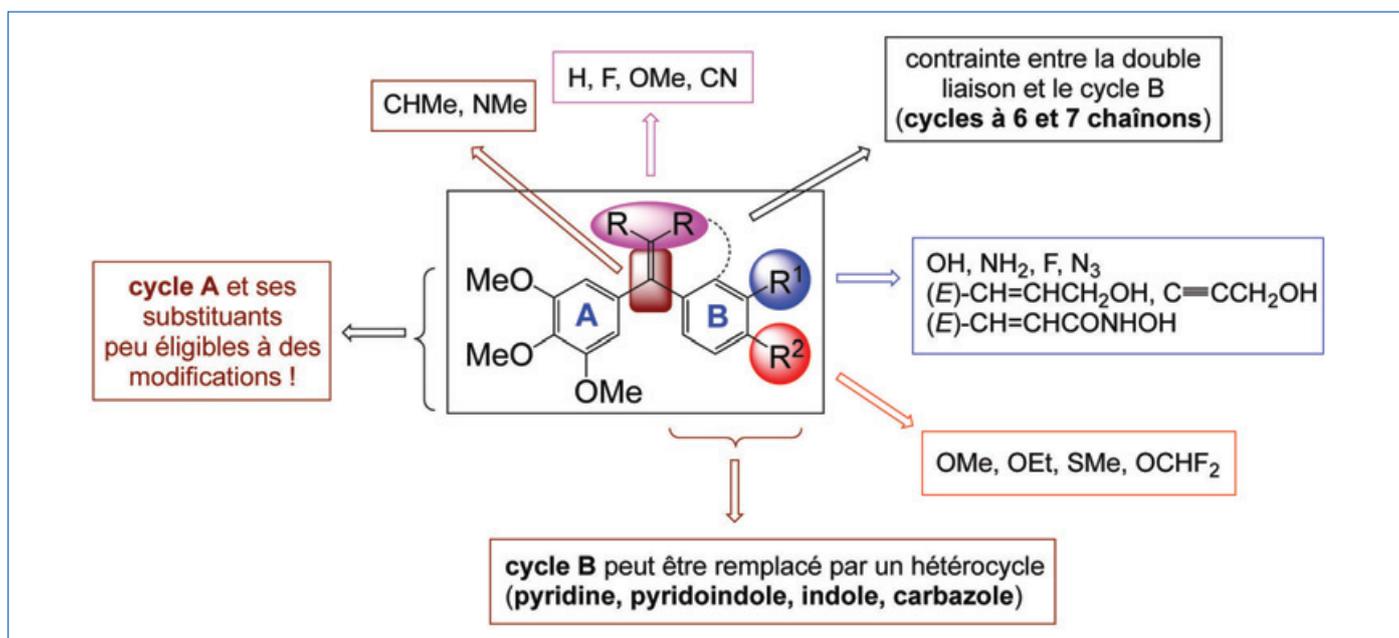


Figure 8 - Relation structure-activité des dérivés isocombréstatines.

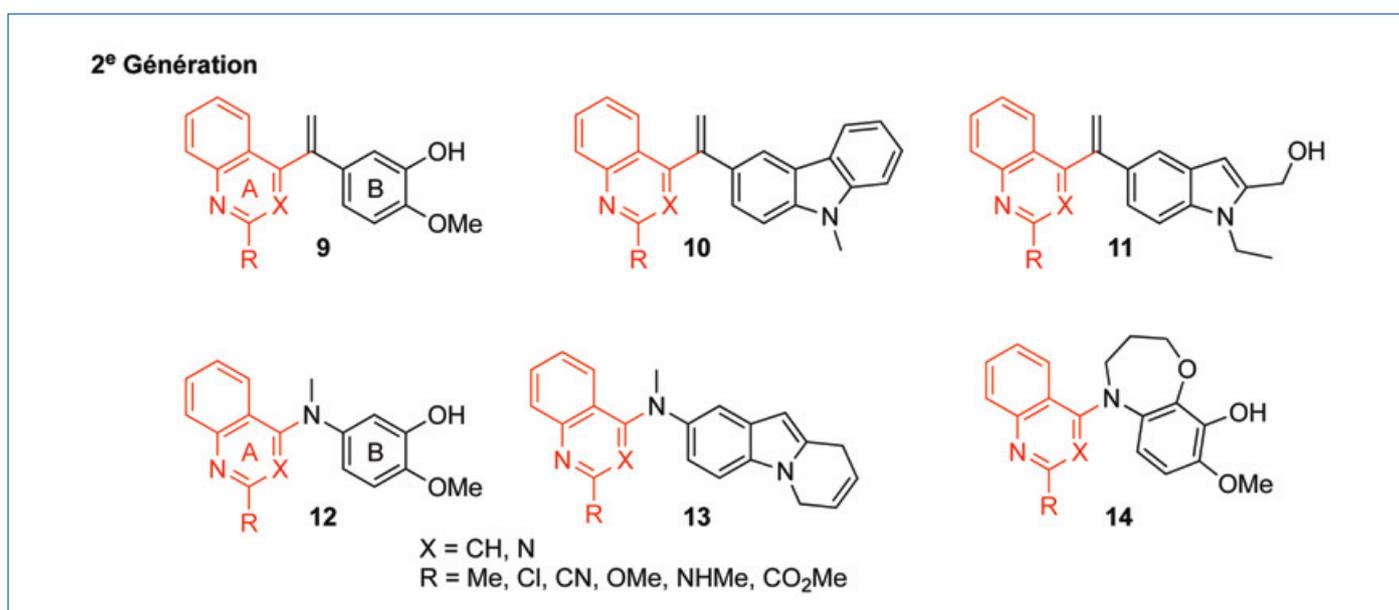


Figure 9 - Sélection de dérivés isocombréstatines actifs de deuxième génération portant un cycle A de type quinoléine ou quinazoline.

### Composés de la deuxième génération

Sur la base des RSA établies en séries chimiques de première génération (figure 8), notre ambition est ensuite d'identifier des composés actifs de deuxième génération comportant à la place du triméthoxyphényle un hétérocycle, afin de conférer aux nouvelles molécules des propriétés « drug-like », chimiquement stables en milieu acide, permettant une potentielle administration par voie orale. La caractéristique structurale commune aux composés 1-8 (figure 6) avec la CA-4 est la présence du cycle A triméthoxyphényle [14], un élément structural indispensable à l'activité antitumorale, peu éligible à des pharmacomodulations et qui semble être responsable de cardiotoxicité.

Les travaux conduits ont montré tout l'intérêt d'optimiser la structure chimique de l'isoCA-4 en remplaçant le cycle triméthoxyphényle par un hétérocycle (figure 9). Cette modification va à l'encontre des données de la littérature concernant

l'absolue présence du cycle A pour conserver une activité antitumorale. Des molécules de deuxième génération ont été identifiées [15] possédant un noyau A de type quinazoline [16] ou quinoléine [17] substitué, associé ou non à un autre hétérocycle [18-19], ou possédant une structure contrainte de type benzo[*b*][1,4]oxazépine [20]. L'étude des propriétés biologiques de certains représentants révèle :

- des activités antimitotiques et antivasculaires avérées à des concentrations nanomolaires ;
- des activités antiprolifératives à des concentrations picomolaires (vs nanomolaires pour les molécules de première génération), incluant sur des lignées résistantes surexprimant la P-gp ;
- un profil de stabilité microsomale et plasmatique meilleur que celui de l'isoCA-4 ;
- un index *in vitro* de sécurité cardiaque supérieur à celui de l'isoCA-4, un résultat très encourageant dans le cadre d'un développement préclinique.

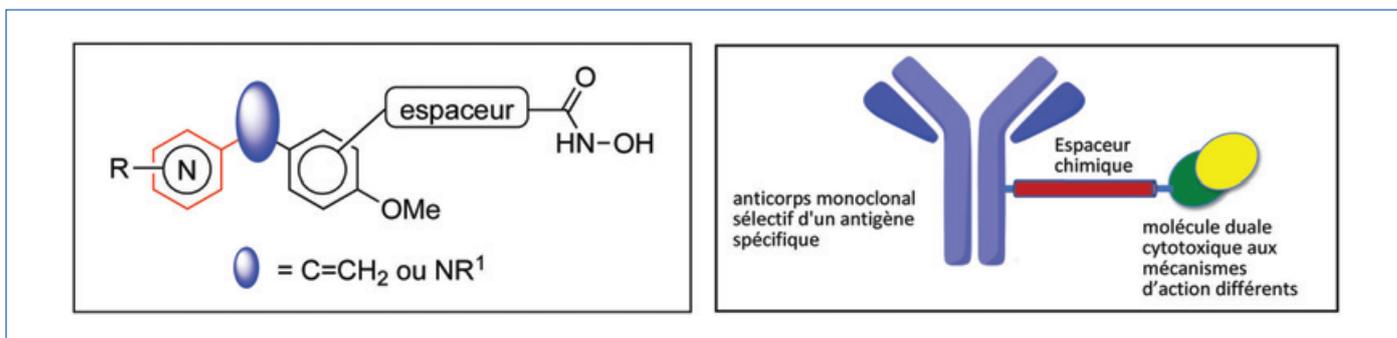


Figure 10 - Structure générale de molécules duales comportant un motif 1,1-diaryl(hétéroaryl)éthylène et une fonction acide hydroxamique chélatante nécessaire pour l'inhibition des HDAC et structure générale d'un immunoconjugué cytotoxique.

## Vers des molécules duales et des immunoconjugués cytotoxiques

Nos efforts ont ensuite porté sur l'identification de molécules antitumorales multicibles visant la régulation épigénétique (HDAC : histone désacétylase) et la vascularisation tumorale. Le rationnel sous-jacent est qu'un inhibiteur des HDAC permettrait, en induisant une relaxation de la chromatine, un meilleur accès de l'agent cytotoxique à sa cible. Des composés comportant au sein de leur structure une fonction acide hydroxamique, importante pour l'inhibition des HDAC, ont été préparés (figure 10). L'étude de l'influence de la nature de l'espaceur à la fois sur l'activité antiproliférative, l'inhibition de la polymérisation de la tubuline et l'inhibition des HDAC, a permis de définir un espaceur optimal pour maintenir les trois activités précitées [21-22]. Une preuve de concept d'efficacité antitumorale *in vivo* a été apportée avec une des molécules duales de cette série chimique aux potentiels de valorisation importants [23-25].

Dans le cadre d'un programme de maturation de la SATT Paris-Saclay [26], nos efforts portent actuellement sur le développement d'immunoconjugués cytotoxiques ou ADCC (« antibody dual drug conjugate »), une classe de médicaments biopharmaceutiques conçus comme une thérapie ciblée pour tuer les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines (figure 10). Nous nous intéressons également aux immunoconjugués où l'agent cytotoxique (« payload ») est une molécule duale douée à la fois de propriétés antivasculaire et immunostimulatrice.

L'originalité des résultats obtenus a conduit au dépôt de plusieurs brevets [27] et au transfert de licences à une société de biotechnologie qui vient d'être créée en décembre 2021 et dont les objectifs visent à développer de nouveaux médicaments dans les domaines des immunoconjugués et de l'immuno-oncologie.

- [1] J. Denekamp, B. Hobson, Endothelial-cell proliferation in experimental tumours, *Br. J. Cancer*, **1982**, *46*, p. 711-720.  
 [2] G.R. Pettit *et al.*, Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4, *Experientia*, **1989**, *45*, p. 209-211.  
 [3] G.G. Dark *et al.*, Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature, *Cancer Res.*, **1997**, *57*, p. 1829-34.  
 [4] [www.oncotelic.com/pipeline](http://www.oncotelic.com/pipeline)  
 [5] S. Aprile *et al.*, In vitro metabolism study of combretastatin A-4 in rat and human liver microsomes, *Drug Metab. Dispos.*, **2007**, *35*, p. 2252-61.  
 [6] Z.S. Seddigi *et al.*, Recent advances in combretastatin based derivatives and prodrugs as antimetabolic agents, *MedChemComm*, **2017**, *8*, p. 1592-1603.  
 [7] N. L'Hermite *et al.*, Disproportionation reaction of diarylcarbinols: a versatile access to diarylmethanes speed up using microwave irradiation, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, p. 11994-12002.

- [8] C. Mousset *et al.*, Synthesis and antitumor activity of benzil compounds related to combretastatin A-4, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, p. 3266-71.  
 [9] M. Alami *et al.*, IsoCA-4 et analogues : puissants cytotoxiques, inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline, Fr. Patent 0754280, **2007** ; WO 2008/122620.  
 [10] S. Messaoudi *et al.*, IsoCombretastatins A versus combretastatins A: the forgotten isoCA-4 isomer as a highly promising cytotoxic and antitubulin agent, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, p. 4538-42.  
 [11] A. Hamze *et al.*, Synthesis, biological evaluation of 1,1-diarylethylenes as a novel class of antimetabolic agents, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, p. 1912-24.  
 [12] A. Maksimenko, M. Alami *et al.*, Therapeutic modalities of squalenoyl nanocomposites in colon cancer: an ongoing search for improved efficacy, *ACS Nano*, **2014**, *8*, p. 2018-32.  
 [13] O. Provot *et al.*, Discovery and hit to lead optimization of novel combretastatin A-4 analogues: dependence of C-linker length and hybridization, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2013**, *13*, p. 1614-35.  
 [14] A. Hamze, M. Alami, O. Provot, Developments of isoCombretastatin A-4 derivatives as highly cytotoxic agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, *190*, 112110.  
 [15] T. Naret *et al.*, Metal-catalyzed synthesis of 1,1-diarylethylene scaffolds, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, p. 1509-18.  
 [16] M.A. Soussi *et al.*, IsoCombretastatin A-4 derivatives: potent cytotoxic agents with antitubulin activity, *ChemMedChem*, **2015**, *10*, p. 1392-1402.  
 [17] I. Khelifi *et al.*, Design, synthesis and anticancer properties of IsoCombretastatin A-4 analogues, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *127*, p. 1025-34.  
 [18] T. Naret *et al.*, 1,1-Diheterocyclic ethylenes derived from quinaldine and carbazole as new tubulin-polymerization inhibitors: synthesis, metabolism, and biological evaluation, *J. Med. Chem.*, **2019**, *62*, p. 1902-16.  
 [19] S. Pecnard *et al.*, Anticancer properties of indole derivatives as IsoCombretastatin A-4 analogues, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, *223*, 113656.  
 [20] I. Khelifi *et al.*, Synthesis and anticancer properties of oxazepines related to azaisoquinoline and IsoCombretastatin A-4 analogues, *ChemMedChem*, **2020**, *15*, p. 1571-78.  
 [21] D. Lamaa *et al.*, Design and synthesis of tubulin and histone deacetylase inhibitor based on isoCombretastatin A-4, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, p. 6574-91.  
 [22] C. Hauguel *et al.*, Design, synthesis and biological evaluation of quinoline-2-carbonitrile-based hydroxamic acids as dual tubulin polymerization and histone deacetylase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, *240*, 114573.  
 [23] M. Alami *et al.*, Fr. Patent N° 145314, **2014** ; WO 2015/155262.  
 [24] M. Alami *et al.*, Fr. Patent N° 1650043, **2016** ; WO 2017/118822.  
 [25] M. Alami *et al.*, Fr. Patent N° 1853709, **2018** ; WO2019/207257.  
 [26] <https://satt-paris-saclay.fr/vitrine-technologique/dacmma>  
 [27] S. Apcher, M. Alami *et al.*, Compound, composition and uses thereof for treating cancer, Eur. Patent N° 17306456.9, **2017** ; WO/2018/189210. M. Alami *et al.*, Composés cytotoxiques inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline, Fr. Patent N° 1453142, **2014** ; étendu à l'international, **2015**, WO/2015/155262. M. Alami *et al.*, Conjugué anticorps-médicament comprenant des dérivés de quinoléine, Fr. Patent N° 1858366, **2018** ; WO/2020/058290. S. Apcher, M. Alami *et al.*, Madrasin-derivatives compounds, composition and uses thereof for treating cancer, Eur. Patent N° 18306499, **2018** ; WO/2020/099650.

### Mouad ALAMI,

Directeur de recherche au CNRS, directeur de BioCIS (UMR CNRS 8076), Faculté de pharmacie, Université Paris-Saclay.

\* [mouad.alami@universite-paris-saclay.fr](mailto:mouad.alami@universite-paris-saclay.fr)

## Les strigolactones, hormones végétales et médiateurs chimiques dans le sol

### Une opportunité pour la croissance des plantes

**Résumé** Dans ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, l'agriculture doit changer de paradigme. Il est raisonnable qu'elle limite, voire à plus long terme, abandonne l'usage des pesticides artificiels, mais aussi qu'elle s'adapte au réchauffement climatique. Ces pesticides ont permis de produire efficacement et en quantité les produits alimentaires mais au prix d'impacts sur la santé et l'environnement. L'agroécologie, entre autres, en favorisant les interactions naturelles favorables dans la rhizosphère, offre des perspectives intéressantes pour changer de type d'agriculture. Les strigolactones (SL), dernière classe d'hormone végétale à avoir été découverte, sont aussi des médiateurs chimiques dans la rhizosphère, et sont des molécules particulièrement intéressantes à étudier dans ce contexte. Les plantes parasites de type *Striga*, *Phelipanche* et *Orobanche* provoquent des pertes importantes de rendement en Afrique et dans le bassin méditerranéen. Les SL activent les mécanismes de germination des graines de ces plantes parasites. Le ciblage de leurs récepteurs est donc primordial pour lutter contre ces parasites.

**Mots-clés** **Chémobiologie, agroécologie, strigolactones, hormones végétales, allélochimiques, récepteurs  $\alpha/\beta$  hydrolases.**

**Abstract** **Strigolactones, plant hormones and chemical mediators in soil: an opportunity for plant growth**  
At the beginning of the 21<sup>st</sup> century, agriculture must change its paradigm. It is reasonable that it limits, or even in the longer term, abandons the use of artificial pesticides but also that it adapts to global warming. These pesticides have made it possible to produce food products efficiently and in quantity, but at the cost of impacts on health and the environment. Agroecology, among others, by promoting favorable natural interactions in the rhizosphere, offers interesting perspectives for changing the type of agriculture. Strigolactones (SLs), the latest class of phytohormones to be discovered, are also chemical mediators in the rhizosphere and are particularly interesting molecules to study in this context. *Striga*, *Phelipanche* and *Orobanche* parasitic plants cause significant yield losses in Africa and in the Mediterranean basin. SLs activate the seed germination mechanisms of these parasitic plants. Targeting their receptors is therefore essential to control these parasites.

**Keywords** **Chemical biology, agroecology, strigolactones, plant hormones, allelochemicals,  $\alpha/\beta$  hydrolase receptors.**

À ce jour, il existe une dizaine de classes d'hormones végétales (voir *lexique*) avec des structures chimiques bien différentes. Ces composés sont essentiels au développement et à la défense des plantes. La découverte de ces molécules n'a jamais coïncidé avec celle de leur rôle hormonal qui, la plupart du temps, est venue longtemps après. Les strigolactones (SL) sont la dernière classe d'hormone végétale à avoir été identifiée comme inhibant le développement des ramifications [1]. Depuis, de nombreux rôles des SL dans la croissance des plantes ont été mis en évidence [2]. Les SL possèdent aussi des rôles multiples dans la rhizosphère entre plantes et micro-organismes [3-4], voire comme phéromones [5] (*figure 1*). Cela en fait des signaux allélopathiques, étudiés dans le cadre du fonctionnement du vivant, mais aussi avec un potentiel important de valorisation pour le développement d'une agriculture du XXI<sup>e</sup> siècle qui reposerait sur l'agroécologie et chercherait à limiter l'usage des pesticides artificiels (voir *lexique*). Cet article présente un panorama des différentes connaissances sur les SL, de leurs potentielles applications et des questions les concernant auxquelles il s'agit encore de répondre.

### Les SL, une famille d'apocaroténoïdes à structures variées

La première SL isolée a été le strigol en 1966 [3]. Elle doit son nom au fait d'être un stimulant de germination puissant des

graines de plantes parasites *Striga* mais aussi *Orobanche* et *Phelipanche*. Les SL sont biosynthétisées essentiellement dans les racines des plantes à l'état de traces (2-15 pg/plant/jour) et sont relarguées dans la rhizosphère. Elles appartiennent à la famille des apocaroténoïdes. Leur structure comprend une lactone tricyclique (partie ABC pour les SL canoniques), ou un système comprenant un cycle A, ou un système très variable (SL non canoniques) liés par un pont éther d'énol à une méthylfuranone  $\alpha,\beta$ -insaturée invariable nommée cycle D (*figure 2*). Toutes les SL connues possèdent une configuration R en position 2'. Les SL canoniques sont divisées en types strigol et orobanchol (*figure 2A*), correspondant à un cycle C orienté en  $\beta$  ou  $\alpha$  et avec des substituants variés sur le cycle A ou B. Les SL non canoniques, les dernières à avoir été découvertes, possèdent des structures beaucoup plus variées que les SL canoniques (*figure 2B*). Il est à noter que chaque plante produit un cocktail de SL pouvant être un mélange de SL canoniques et non canoniques. À ce jour, plus de vingt-trois SL canoniques et dix SL non canoniques ont été identifiées dans les exsudats ou tissus de plantes. Les SL sont rapidement clivées en milieu aqueux, particulièrement à pH basique, et encore plus rapidement dans le sol pour donner l'hydroxy-buténolide (D-OH) (*figure 2C*). Les SL non canoniques comme la carlactone (CL), le carlactonoate de méthyle (MeCLA) ou l'héliolactone sont encore plus instables.

La biosynthèse des SL à partir du all-*trans*- $\beta$ -carotène implique une isomérase (D27) et successivement deux « carotenoid

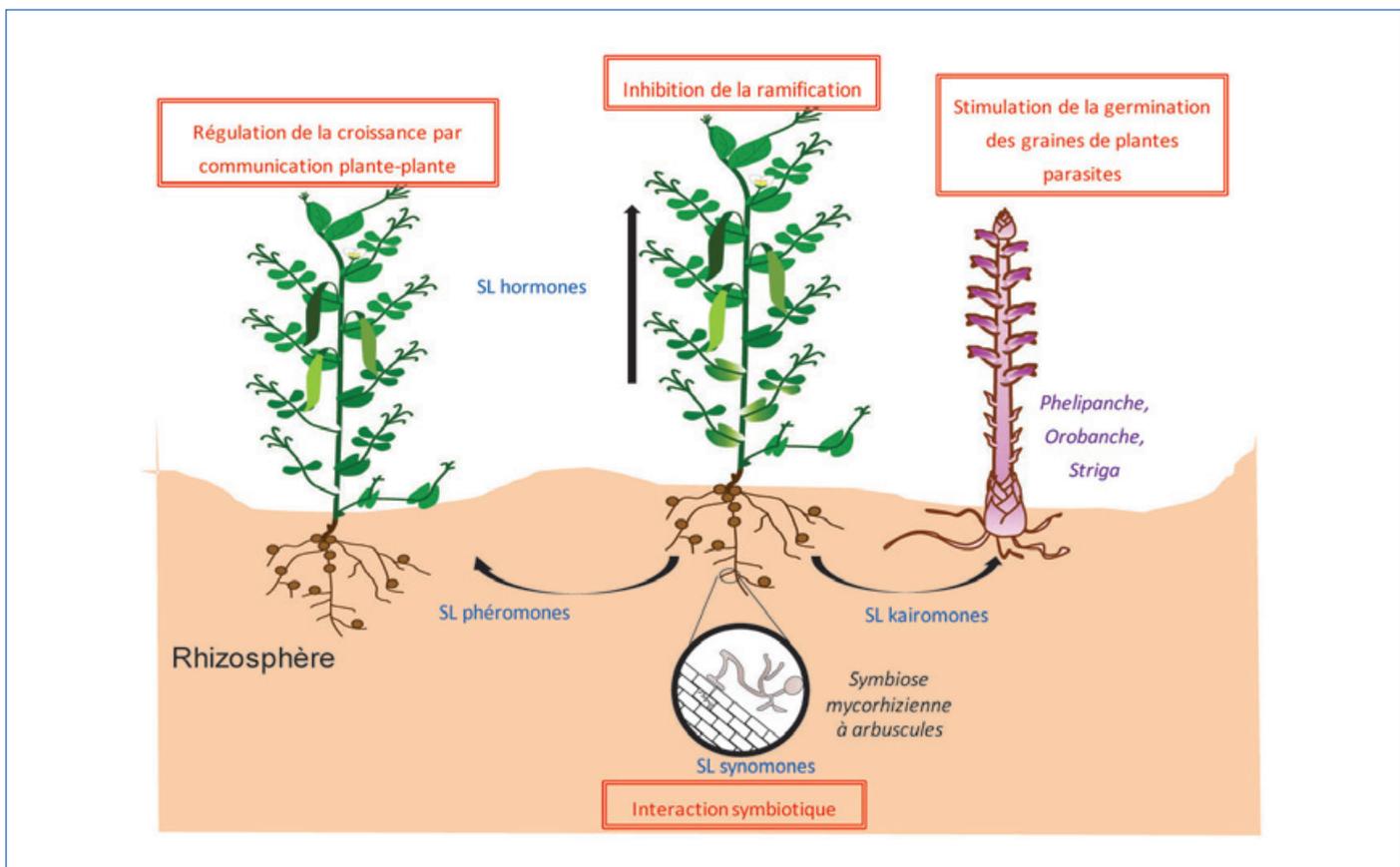


Figure 1 - Rôles joués par les strigolactones comme hormones [1] mais aussi comme composés allélochimiques via la rhizosphère, kairomones [3], synomones [4] et phéromones [5].

## Lexique

- **Agroécologie** : l'agroécologie est une façon de concevoir des systèmes de production qui s'appuient sur les fonctionnalités offertes par les écosystèmes. Elle les amplifie tout en visant à diminuer les pressions sur l'environnement (ex : réduire les émissions de gaz à effet de serre, limiter le recours aux produits phytosanitaires) et à préserver les ressources naturelles. Il s'agit d'utiliser au maximum la nature comme facteur de production en maintenant ses capacités de renouvellement (voir [21]).

- **Allélopathie** : connue depuis l'antiquité, il a fallu cependant attendre le XX<sup>e</sup> siècle pour que des définitions soient formulées. En 1937, Hans Molish décrivait l'allélopathie comme des interactions négatives entre plantes via l'émission de molécules ; du grec *allelo* (l'un l'autre) et de *pathos* (souffrance). En 1984, Elroy Rice généralisait cette définition à tout effet direct ou indirect, positif ou négatif, d'une plante (micro-organismes inclus) sur une autre par le biais de composés biochimiques libérés dans l'environnement (atmosphère et sol).

- **Hormone végétale ou phytohormone** : molécule organique synthétisée par la plante et capable de diffuser. Elle est porteuse d'une information, agit à plus ou moins longue distance sur des cellules cibles possédant les récepteurs spécifiques à l'hormone, et induit la modification du fonctionnement de la plante et de l'expression de ses gènes. Action à très faible concentration.

Certaines familles d'hormone comportent plusieurs molécules comme les strigolactones (SL). En dehors des SL, les autres classes d'hormones végétales sont par ordre de découverte comme hormone : auxine (1926), éthylène (1934), gibbérelines (1935), cytokinines (1961), acide abscissique (1963), acide jasmonique (1980), acide salicylique (1992), brassinostéroïdes (1996).

- **Rhizosphère** : région du sol directement formée et influencée par les racines et les micro-organismes associés.

« cleavage dioxygénases » (CCD7 et CCD8) qui permettent de produire respectivement, le 9-*cis*-β-*apo*-10'-caroténal et la (+)-CL (figure 3). De façon surprenante la formation du méthylbuténolide, le cycle D, apparaît très précocement dans les étapes de biosynthèse de l'hormone. La synthèse de la CL implique un mécanisme complexe qui postule une isomérisation et différentes oxydations et réarrangements de type Baeyer-Villiger avant une cyclisation finale conduisant au cycle D [6]. La transformation suivante implique un cytochrome P450 pour former l'acide carlactonoïque (CLA) qui semble être l'intermédiaire commun à toutes les SL avant leur diversification en SL canoniques et non canoniques. Pour les SL non canoniques, la suite de la biosynthèse implique une méthyl transférase et différentes oxydases. Pour les SL canoniques, il y a formation du système tricyclique et différentes oxydations. La compréhension de la voie de biosynthèse des SL canoniques et SL non canoniques nécessite encore un intense travail de recherche, même si des avancées importantes dans la compréhension de ces étapes ont été effectuées ces dernières années.

## Activités comme hormone végétale

La découverte d'une nouvelle classe d'hormones comme les SL est une avancée majeure en biologie végétale. Les SL répriment le démarrage des bourgeons axillaires situés à l'aisselle de chaque feuille et elles sont avec l'auxine et les cytokinines des signaux clés dans la théorie classique de la dominance apicale qui a été revue suite à la découverte des SL. Le contrôle de l'architecture des plantes, annuelles ou pérennes, est essentiel pour la productivité et l'adaptation des espèces cultivées. La sélection variétale des espèces cultivées comme

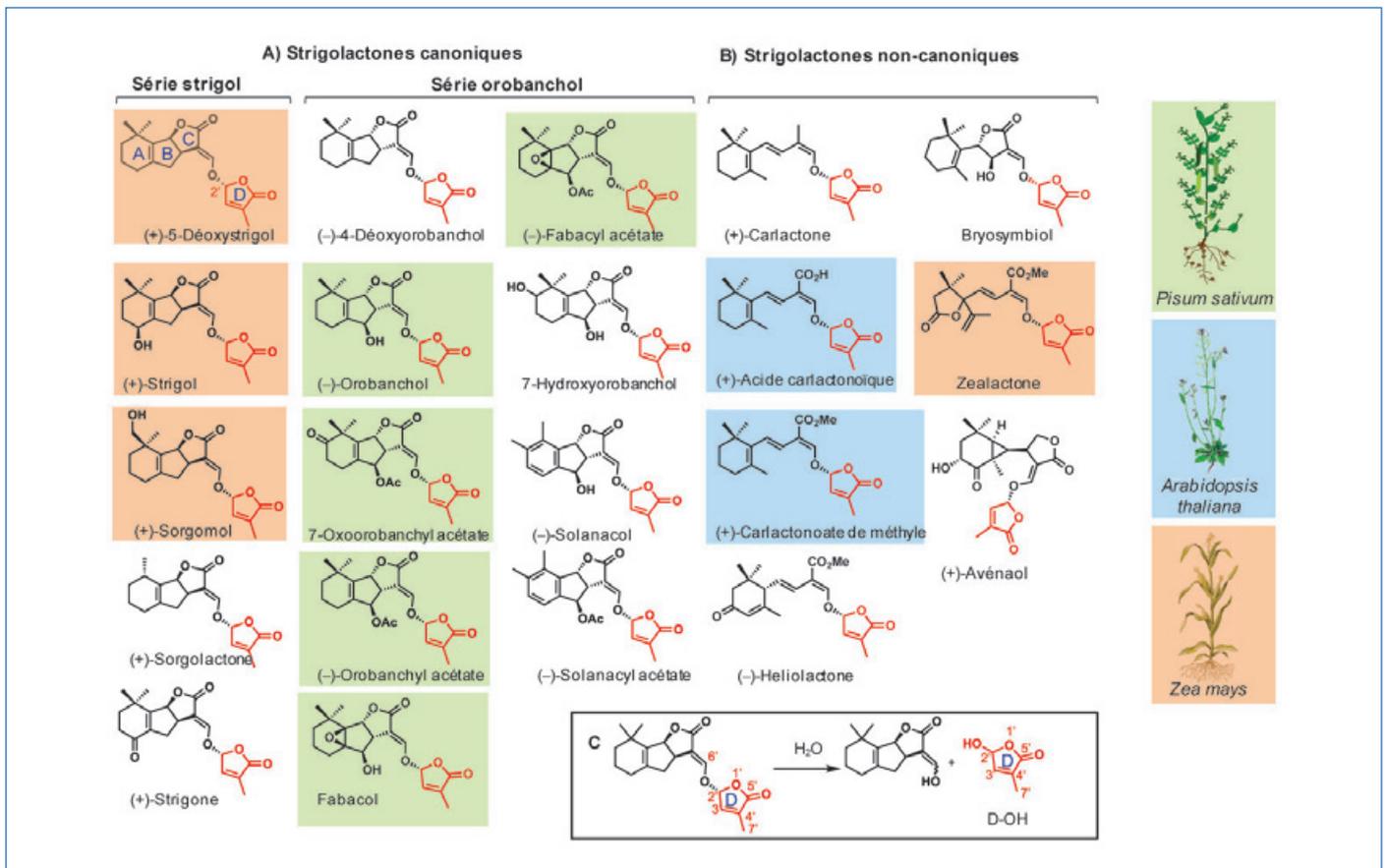


Figure 2 - Structure chimique des strigolactones (SL) naturelles : (A) SL canoniques de type orobanchol et strigol ; (B) SL non canoniques ; (C) clivage des SL en milieu aqueux.

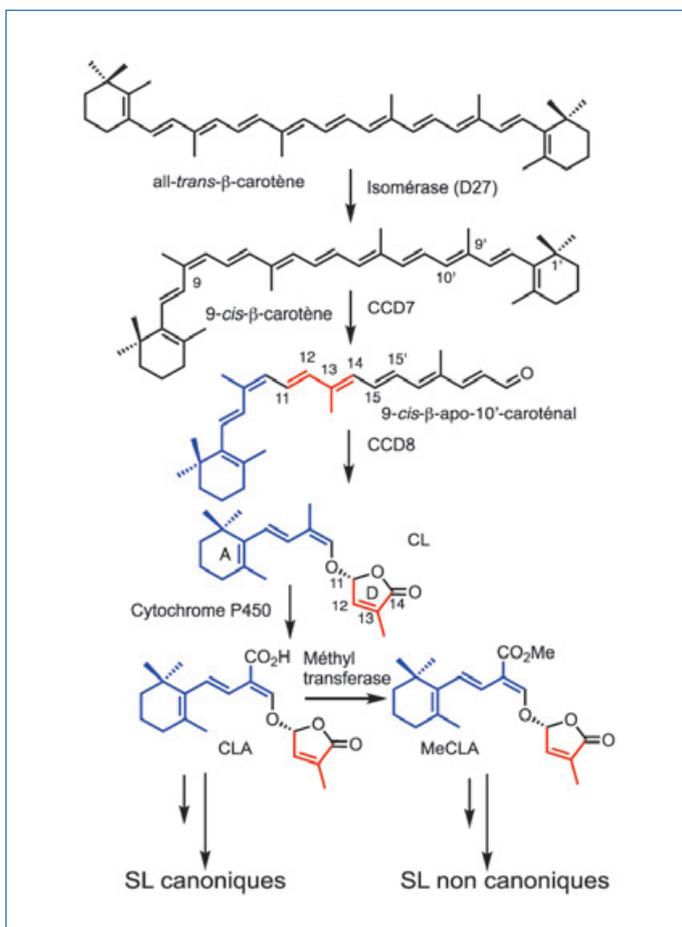


Figure 3 - Biosynthèse des strigolactones. CCD : carotenoid cleavage dioxygenase ; CL : carlactone ; CLA : acide carlactonique ; MeCLA : carlactonoate de méthyle.

le maïs ou le tournesol a conduit à une forte réduction de la ramification, ce qui a permis d'augmenter leur taille et la grosseur des grains. La découverte des SL a entraîné de multiples recherches sur leurs effets dans la plante : implication sur la hauteur de la plante, la croissance secondaire de la tige, l'angle des ramifications, le développement foliaire, l'architecture racinaire, la croissance des racines adventives, et sur la formation des nodosités chez les légumineuses qui interviennent dans la symbiose à rhizobia permettant la fixation de l'azote de l'air [2].

### Activités allélopathiques

#### Signaux symbiotiques

En 2005, il a été montré que les SL jouent un rôle majeur dans la mise en place des symbioses endomycorhiziennes à arbuscules (Glomales), symbiose présente chez plus de 80 % des plantes [4]. Les SL stimulent la germination des spores et la prolifération des hyphes du champignon. Elles font partie du dialogue moléculaire plante-champignon dans la phase présymbiotique avec les chitoooligosaccharides émis par le champignon (figure 4). Dans ces associations, le champignon contribue à l'alimentation hydrique et minérale de la plante et la plante fournit au champignon les sucres synthétisés grâce à la photosynthèse. L'implication des SL dans la mise en place des symbioses mycorhiziennes et leur présence chez la majorité des plantes terrestres, y compris les bryophytes (descendantes des premières plantes terrestres), voire chez certaines algues, laissent penser qu'elles ont eu un rôle déterminant dans la colonisation du milieu terrestre par les plantes, il y a environ 450 millions d'années. La découverte récente du bryosymbiol chez une bryophyte, une SL non canonique,

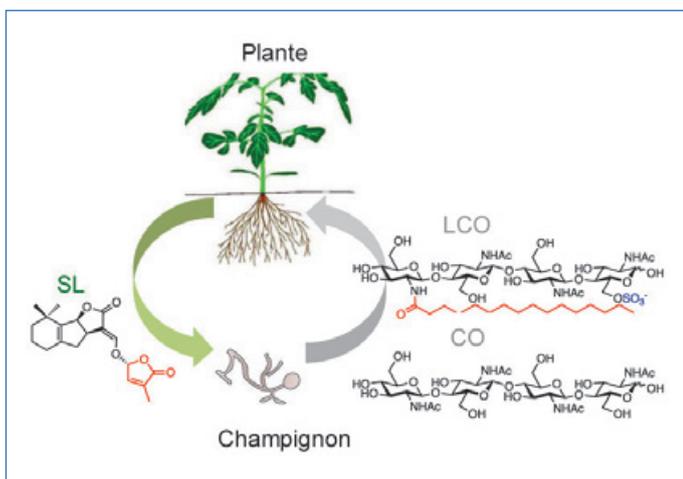


Figure 4 - Les strigolactones (SL) dans le dialogue moléculaire de la phase présymbiotique de la symbiose endomycorhizienne à arbuscules. CO : chitoooligosaccharide ; LCO : lipochitoooligosaccharide.

sans activité hormonale (figure 2B), suggère que la fonction des SL en tant que facteur symbiotique dans la rhizosphère a précédé leur rôle hormonal au cours de l'évolution des plantes [7].

### Stimulateurs de la germination des graines de plantes parasites

Les plantes parasites *Orobanche*, *Phelipanche* et *Striga* sont des problèmes majeurs en agriculture autour de la mer Méditerranée et en Afrique subsaharienne, respectivement. *Striga*, en Afrique subsaharienne, infeste principalement les céréales, causant des pertes annuelles de plus de 10 milliards de dollars. Les *Orobanche* et *Phelipanche* infestent principalement les cultures non céréalières, entraînant également des milliards de dollars de pertes de récoltes chaque année. Deux plantes de la famille des Orobanchaceae, *Phelipanche ramosa* et *Orobanche cumana*, sont présentes en France, principalement sur le colza, le chanvre, le tabac (*P. ramosa*) et le tournesol (*O. cumana*). De plus en plus de champs de colza (dans l'Ouest), de chanvre (dans l'Aube) et de tournesol (dans l'Ouest et la région de Toulouse) sont infestés.

Ces plantes parasites colonisent leur plante hôte pour obtenir des nutriments et de l'eau, provoquant ainsi de gros dommages aux cultures, et il est à craindre qu'elles s'étendent à de nouveaux territoires dans un avenir proche avec le réchauffement climatique. Ce sont des parasites qui produisent de nombreuses graines extrêmement petites (de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$ ) qui peuvent rester viables dans le sol pendant des décennies avant de germer, de sorte qu'elles peuvent être considérées comme un véritable polluant du sol.

L'induction par les SL de la germination de la plante hôte est une étape critique dans le cycle de développement de ces parasites. En effet, ce stade précoce de développement est essentiel à leur survie car une plantule germée qui ne parvient pas à se connecter à un hôte épuisera rapidement ses réserves d'énergie (déjà très peu abondantes) et mourra. Les étapes de synthèse et de signalisation des SL sont des cibles importantes pour la protection des cultures. Pour détecter leur hôte, *Orobanche*, *Phelipanche* et *Striga*, beaucoup plus récentes dans l'évolution que les champignons endomycorhiziens à arbuscules, ont détourné la signalisation mise en place avec les SL pour l'établissement de la symbiose endomycorhizienne.

### Pourquoi et comment développer des analogues et des mimes de SL ?

Le strigol a été isolé en 1966 [3] à partir de 300 000 plantes de coton (*Gossypium hirsutum*). La détection des SL est rendue possible par les progrès de la sensibilité de la spectrométrie de masse couplée aux méthodes chromatographiques [8]. Il a été observé que la carence en phosphate stimulait la biosynthèse des SL ; ainsi, pour atteindre le seuil de détection, les plantes sont cultivées dans des milieux carencés en cet élément minéral indispensable à la croissance de la plante. Cependant, l'obtention d'une quantité importante de SL naturelles (> 100 mg) est impossible par extraction du fait de leur instabilité et de leur faible abondance dans les plantes. L'isolement et l'identification à partir des extraits naturels est cependant un travail de recherche indispensable pour la découverte de nouvelles SL.

Les SL naturelles sont aussi difficiles à obtenir par synthèse organique du fait des synthèses longues et à multiples étapes. La synthèse organique reste cependant incontournable pour la confirmation structurale après isolement du produit naturel, ou pour l'obtention de standards marqués permettant la quantification des SL dans les échantillons biologiques. La synthèse totale du solanacol [9] a permis de valider la structure de cette SL, d'établir sa configuration absolue, et a aussi conduit à la révision de la structure publiée de l'orobanchol qui était fautive depuis de nombreuses années (figure 2). Les transformations clés sont une métathèse cyclisante, un dédoublement cinétique enzymatique et une cyclisation radicalaire avec transfert d'atome pour installer le système ABC tricyclique (figure 5). La dernière étape, commune à toutes les synthèses de SL, est la formation du pont éther d'énol avec le couplage du buténolide bromé permettant de former le cycle D. La synthèse du (-)-solanacol, SL exsudée par la tomate et le tabac, a été effectuée en quinze étapes avec 21 % de rendement global et a permis d'obtenir quelques dizaines de milligrammes du produit naturel [9]. La synthèse totale de l'avénaol, SL non canonique de l'avoine dont la structure est plus complexe que celle des SL canoniques, est beaucoup plus longue (trente-cinq étapes) avec un rendement global de seulement 0,3 %. Elle n'a fourni que 1,6 mg du produit racémique [10]. Toutes les synthèses chimiques de SL non canoniques comme CL, CLA, carlactonoate de méthyle (MeCLA) et héliolactone (figure 2B) sont décrites le plus souvent avec des rendements faibles, sans doute dus à l'instabilité de ces composés. Alternativement à la synthèse chimique, la production de certaines SL canoniques (5-déoxystrigol, 4-déoxyorobanchol, orobanchol) et intermédiaires biosynthétiques (CL, CLA) a récemment été proposée par biologie synthétique, grâce à une plateforme microbienne associant une bactérie et une levure [11]. CL est produite par la bactérie et prise en charge par la levure pour produire les SL canoniques. L'hémisynthèse associant la biologie synthétique, pour accéder à des précurseurs de SL, et la synthèse organique pourrait être une solution pour accéder plus aisément aux SL de structures complexes.

L'étude des relations structure-activité est rendue possible par l'utilisation de nombreux analogues de SL obtenus par synthèse chimique avec un nombre limité d'étapes, de bons rendements et une préparation aisée de composés à l'échelle du gramme [12]. Le GR24, synthétisé par Gerald Rosberry, est un analogue canonique de SL de type strigol avec un cycle A aromatique comme le solanacol. Le GR24 est utilisé dans la

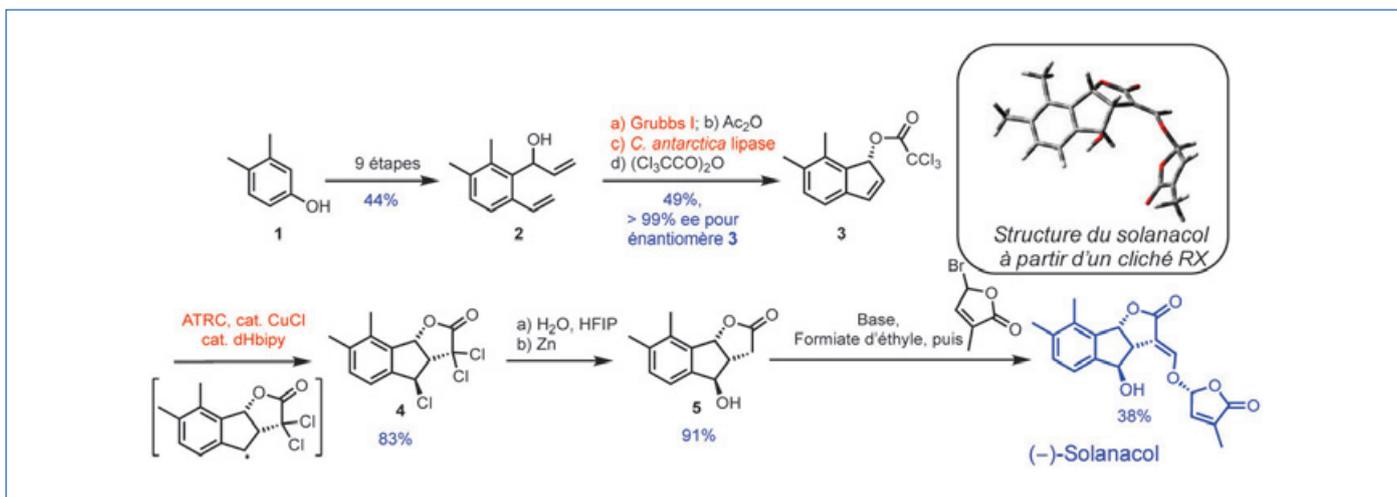


Figure 5 - Détermination de structure : synthèse totale d'une strigolactone naturelle, le solanacol. Grubbs I : initiateur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération ; ATRC : cyclisation radicalaire avec transfert d'atome ; dHbipy : 4,4'-di-*n*-heptylbipyridine ; HFIP : hexafluoroisopropanol. En rouge : les étapes clés.

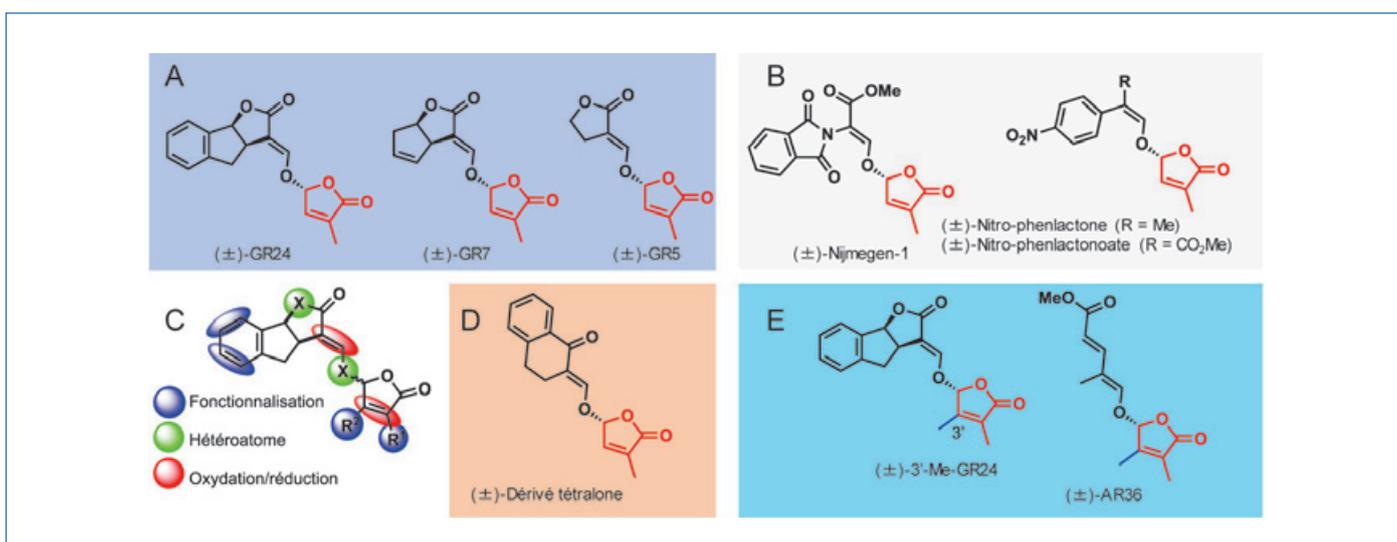


Figure 6 - Structure chimique d'analogues de strigolactones (SL) pour comprendre les relations structure-activité : (A) série GR ; (B) analogues de SL non canoniques ; (C) modifications du GR24 pour effectuer les études de structure-activité ; (D) analogues de SL canoniques ; (E) analogues de SL ayant une activité spécifique pour l'activité hormonale.

plupart des cas sous forme de mélange racémique, même si c'est le (+)-GR24 qui possède une bien meilleure bioactivité comme analogue de SL. Il est devenu le composé de référence utilisé dans tous les essais étudiant le rôle de SL dans les processus biologiques (figure 6A). Des composés simplifiés de types GR, GR7 et GR5, possédant uniquement les cycles BCD et CD, respectivement (figure 6A), ont également été développés. Plus récemment, des analogues synthétiques de SL non canoniques CL et MeCLA ont été décrits pour étudier la bioactivité de structures proches du CL et du MeCLA hautement instables (figure 6B). Toutes les modifications structurales à partir du GR24 (figure 6C) et des différents analogues ont permis d'identifier les éléments structuraux importants pour les activités hormonales et pour celles dans la rhizosphère, sur les champignons mycorhiziens et les graines de plantes parasites (figure 7) [13]. Il a été possible de développer des analogues de SL possédant simplement le méthylbuténolide D lié par la fonction éther d'énol à une variété importante de motifs s'éloignant des structures des molécules naturelles comme les composés AR36 et le dérivé de tétralone (figure 6B-E). Des analogues possédant une activité hormonale importante et une activité de germination réduite sur les graines de plantes parasites ont aussi été obtenus. C'est l'ajout

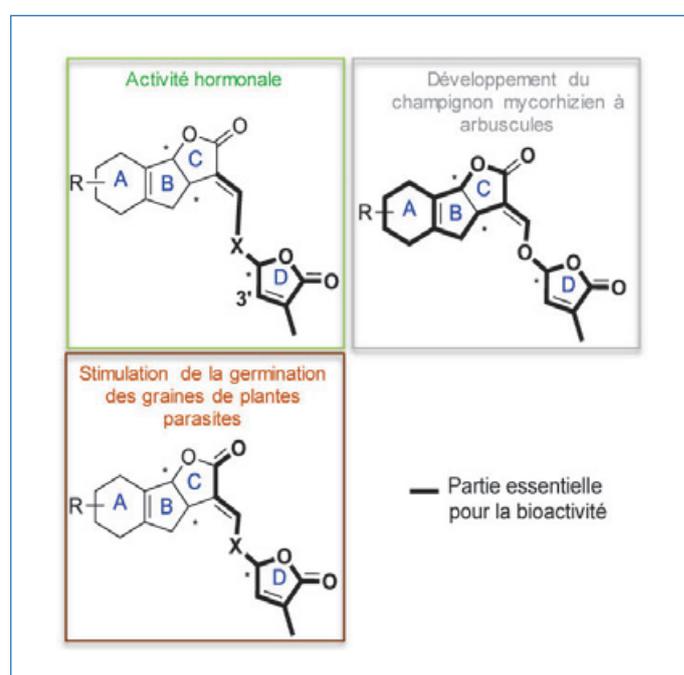


Figure 7 - Motifs nécessaires pour les activités biologiques.

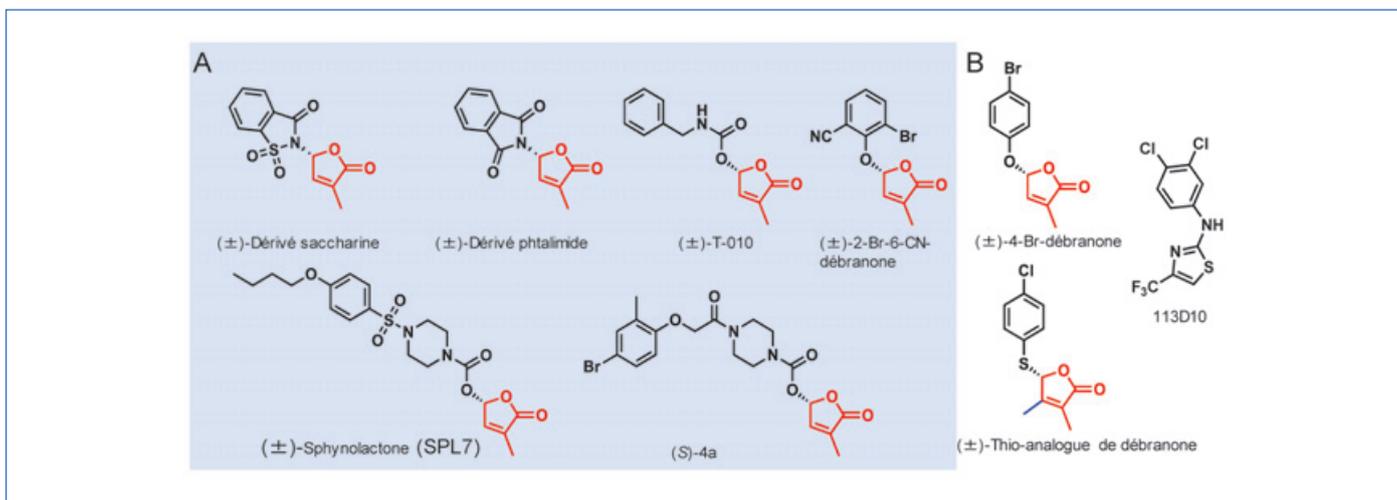


Figure 8 - Structure chimique de mimes de strigolactones : (A) mimes à action spécifique pour la germination des graines de plantes parasites ; (B) mimes spécifiques à action hormonale.

d'un méthyle en position 3' qui permet d'obtenir un tel résultat (figure 6E) [14]. Des mimes de SL, molécules possédant la même activité biologique mais pouvant s'éloigner fortement de la structure des SL, ont aussi été développés. Ils peuvent ne pas posséder la fonction éther d'énol ou même ne pas contenir le buténolide D, être stables vis-à-vis de l'hydrolyse et avoir des activités sélectives (figure 8). La sphynolactone (SPL7), obtenue par l'amélioration d'une molécule issue d'un criblage de banques de molécules, a été trouvée plus active que les SL naturelles ou que tous les autres analogues testés pour la germination des graines de *Striga hermonthica* avec une activité encore détectée au femtomolaire [15].

### Perception des SL : des sondes moléculaires pour comprendre le fonctionnement de leur récepteur

Le récepteur des SL hormonales des plantes à graines DWARF14 (D14) a été identifié comme appartenant à la super-famille des  $\alpha/\beta$ -hydrolases [16] qui présente une activité enzymatique inhabituelle pour un récepteur hormonal. Il clive les SL via la triade catalytique [sérine (S), histidine (H), acide aspartique (D)] logée dans le site actif hydrophobe. Les récepteurs de SL de plantes parasites, les plus étudiés et particulièrement sensibles aux SL sont ShHTL7 et PrKAI2d3, respectivement présents chez *S. hermonthica* et *P. ramosa*. Ils appartiennent également à la superfamille des  $\alpha/\beta$ -hydrolases.

Pour étudier le rôle de l'activité enzymatique du récepteur et comprendre le mécanisme de perception des SL, des sondes profluorescentes bioactives ont été développées (figure 9B) [17-18]. Leur structure comprend le buténolide D lié à un motif fluorogénique. Contrairement aux sondes fluorescentes classiques comme le dansyl-GR24 comportant une partie fluorescente (figure 9A), également décrites dans le cadre de la recherche sur les SL, les sondes profluorescentes possèdent une sélectivité unique due à la libération du signal après le contact avec le récepteur des SL (figure 9C). Elles permettent de suivre leur clivage par le récepteur et de montrer la formation d'un adduit covalent stable sur l'histidine de la triade catalytique [17]. Le modèle proposé du mécanisme de signalisation des SL implique une interaction de la SL avec le récepteur D14, puis un clivage de la SL par la triade catalytique de D14, et le suivi de la formation d'un adduit covalent sur l'histidine de la triade catalytique qui permet de recruter les partenaires protéiques de la voie de signalisation (figure 10). Le

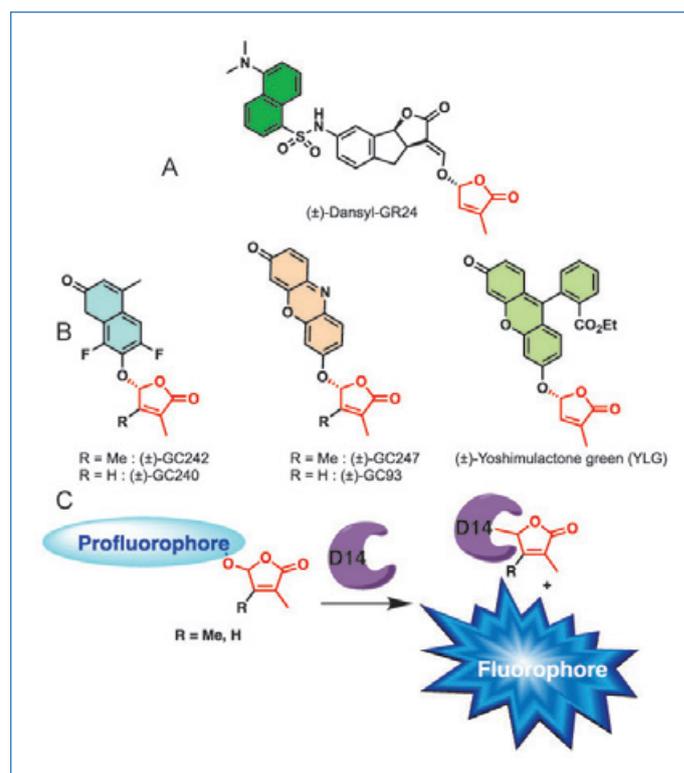


Figure 9 - Sondes moléculaires pour l'étude de l'action des strigolactones (SL) : (A) exemple de sonde SL fluorescente classique ; (B) sondes profluorescentes ; (C) principe de l'utilisation des sondes profluorescentes avec le récepteur D14 des SL.

mécanisme de perception des SL a aussi été retrouvé chez les récepteurs de SL pour la germination des plantes parasites, ShHTL7 et PrKAI2d3. La connaissance des différents récepteurs de SL a abouti à la découverte de différents inhibiteurs : des inhibiteurs compétitifs se lient de façon non covalente dans la poche catalytique (par exemple l'acide tolfénamique), ou se lient de façon covalente sur la sérine de la triade catalytique (KK094) [19] (figure 11).

### Les SL au cœur des stratégies de lutte contre les plantes parasites

Plusieurs stratégies pour lutter contre le développement des plantes parasites ciblent les SL exsudées dans la rhizosphère (figure 12).

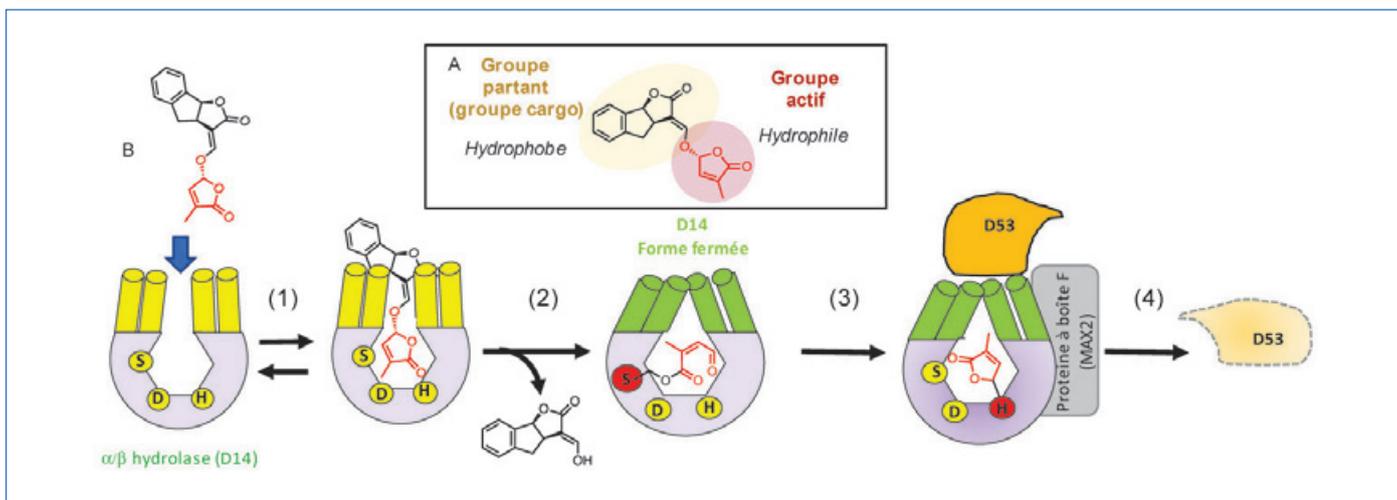


Figure 10 - Modèle du mécanisme de signalisation des strigolactones (SL) : (A) modèle pour le rôle joué par chaque partie de la molécule de SL ; (B) différentes étapes du mécanisme de signalisation des SL par D14 et recrutement des partenaires protéiques. S : sérine ; D : acide aspartique ; H : histidine ; D14 ; protéine DWARF14.

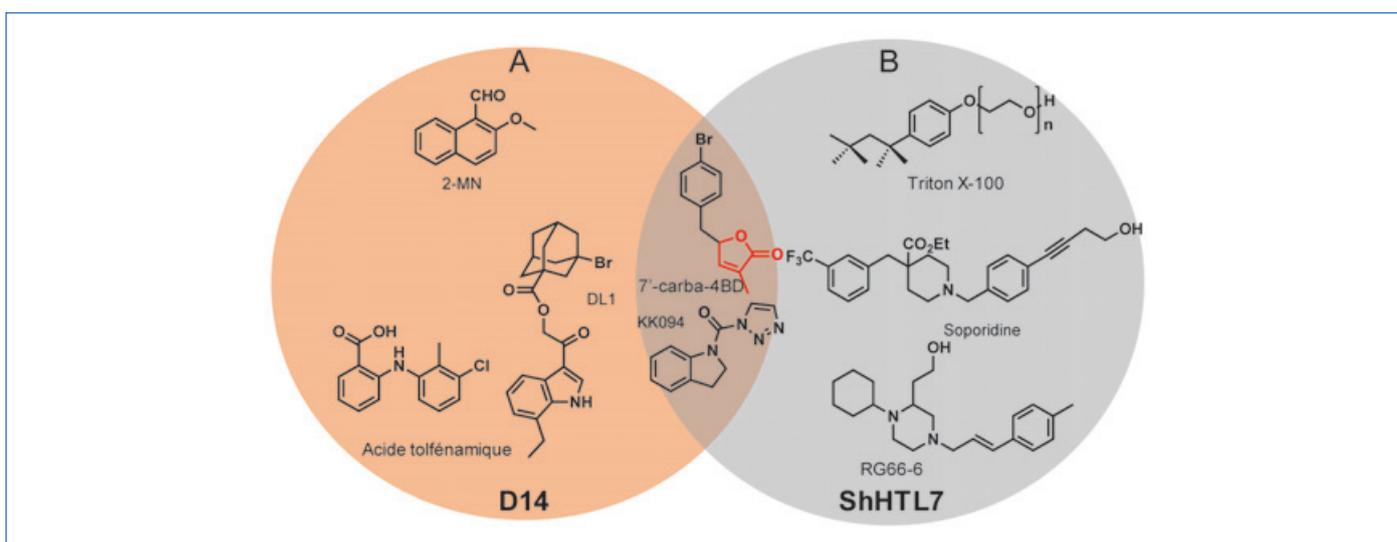


Figure 11 - Structure chimique d'inhibiteurs des récepteurs de strigolactones : (A) molécules plutôt inhibitrices de D14 ; (B) molécules plutôt inhibitrices de ShHTL7. L'intersection de (A) et (B) visualise les molécules qui inhibent D14 et ShHTL7. D14 : protéine DWARF14 ; ShHTL7 : protéine *Striga hermonthica* Hyposensitive To Light7.

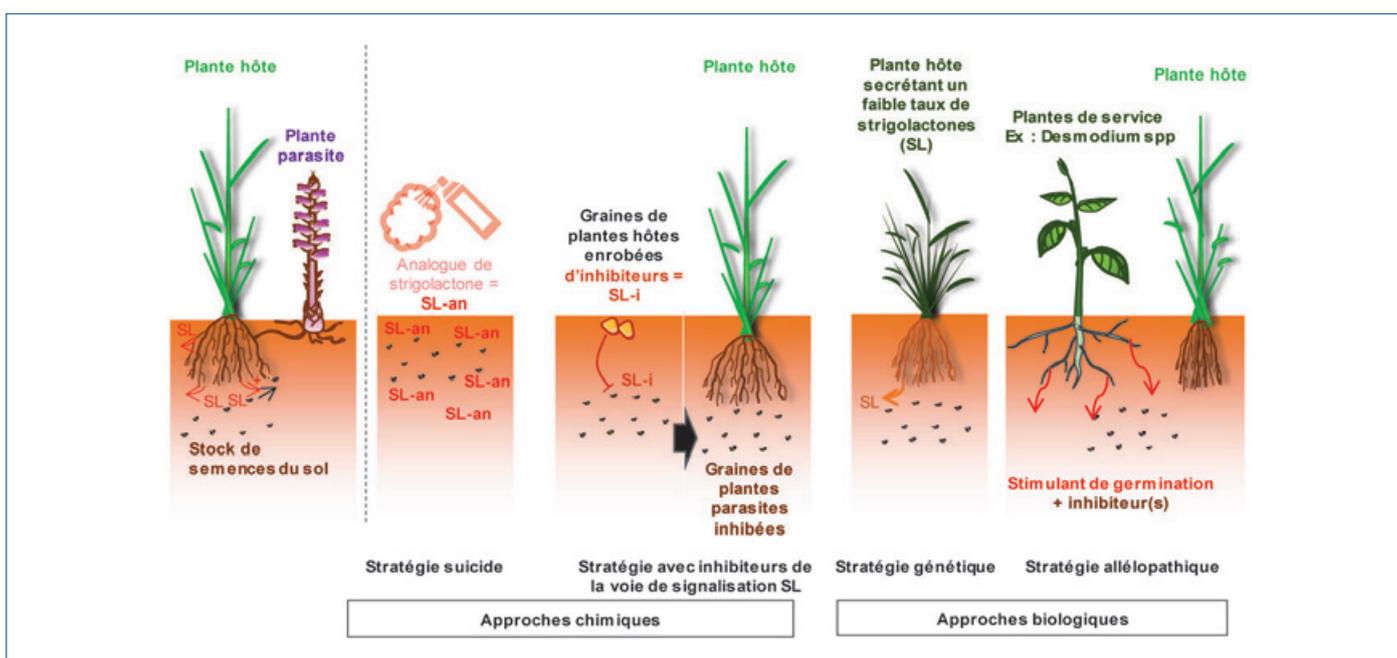


Figure 12 - Stratégies de lutte reposant sur la germination des graines des plantes parasites par le récepteur des strigolactones (SL).

La première de ces stratégies, appelée la « germination suicide », consiste à utiliser une formulation contenant des analogues ou mimes de SL, à épandre sur les sols contaminés pour faire germer artificiellement les graines des parasites. En l'absence d'hôte, la plante parasite meurt. Il faut que l'analogue ou mime de SL soit relativement stable dans les sols pour atteindre sa cible et puisse parvenir à l'ensemble des graines microscopiques du parasite. Cette stratégie implique l'absence de culture pendant le traitement. Elle est largement étudiée actuellement grâce aux nouveaux mimes de SL hautement actifs, stables et faciles d'accès (figure 8) [12, 15].

La deuxième approche, aussi « chimique », repose sur l'utilisation d'inhibiteurs du(des) récepteur(s) de SL impliqués dans la germination des graines de plantes parasites. Elle nécessite de disposer de molécules qui n'ont d'effets néfastes ni sur la plante hôte, ni sur les champignons mycorrhiziens à arbuscules. Une troisième méthode (génétique) implique le développement de variétés de plantes relarguant de faibles quantités de SL.

Enfin, en Afrique, pour *S. hermonthica*, des cocultures de maïs avec des espèces de *Desmodium*, légumineuse tropicale, ont montré des résultats très intéressants pour inhiber le développement du parasite par une stratégie « allélopathique » et parfaitement en adéquation avec une démarche agroécologique [20].

### Utilisation des SL : des questions encore ouvertes

En dehors de l'utilisation des SL pour lutter contre le développement des plantes parasites, il pourrait être intéressant de développer des analogues ou mimes de SL plus actifs que les molécules naturelles pour permettre d'obtenir des plantes avec moins de ramification et donc potentiellement avec des grains plus gros. Au contraire, le développement d'inhibiteurs du récepteur D14 pourrait permettre de favoriser les ramifications et l'augmentation de la biomasse pour certaines cultures.

Un défi majeur actuel reste l'identification du récepteur des SL dans les champignons mycorrhiziens et le fait de savoir si la perception s'effectue selon un mécanisme proche de celui des plantes.

Les nombreux travaux publiés depuis la découverte des SL ont permis d'établir le rôle varié des SL dans le développement des plantes. Il pourrait être proposé que ces molécules participent « au langage chimique » des plantes.

Les SL sont un sujet d'études au croisement de la chimie et de la biologie avec encore de nombreuses découvertes à faire. Le développement de l'agroécologie pour une agriculture favorisant les interactions bénéfiques aux plantes impliquera dans le futur des travaux sur d'autres médiateurs chimiques de la rhizosphère. La chimie a sa place dans l'étude des petites molécules qui servent de « langage » pour les interactions plantes-plantes et entre plantes et autres organismes.

- [1] V. Gomez-Roldan *et al.*, Strigolactone inhibition of shoot branching, *Nature*, **2008**, *455*, p. 189-194.
- [2] M. Lopez-Obando, Y. Ligerot, S. Bonhomme, F.-D. Boyer, C. Rameau, Strigolactone biosynthesis and signaling in plant development, *Development*, **2015**, *142*, p. 3615-19.
- [3] C.E. Cook, L.P. Whichard, B. Turner, M.E. Wall, Germination of witchweed (*Striga Lutea* Lour) - Isolation and properties of a potent stimulant, *Science*, **1966**, *154*, p. 1189-90.
- [4] K. Akiyama, K. Matsuzaki, H. Hayashi, Plant sesquiterpenes induce hyphal branching in arbuscular mycorrhizal fungi, *Nature*, **2005**, *435*, p. 824-827.
- [5] C.D. Wheelodon, M. Hamon-Josse, H. Lund, K. Yoneyama, T. Bennett, Environmental strigolactone drives early growth responses to neighboring plants and soil volume in pea, *Curr. Biol.*, **2022**, *32*, p. 3593-600.
- [6] A. Alder *et al.*, The path from  $\beta$ -carotene to carlactone, a strigolactone-like plant hormone, *Science*, **2012**, *335*, p. 1348-51.
- [7] K. Kodama *et al.*, An ancestral function of strigolactones as symbiotic rhizosphere signals, *Nat. Commun.*, **2022**, *13*, art. 3974.
- [8] S. Boutet-Mercery *et al.*, Validated method for strigolactone quantification by ultra high-performance liquid chromatography – electrospray ionisation tandem mass spectrometry using novel deuterium labelled standards, *Phytochem. Anal.*, **2018**, *29*, p. 59-68.
- [9] V.X. Chen *et al.*, Stereochemistry, total synthesis, and biological evaluation of the new plant hormone solanacol, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 13941-945.
- [10] M. Yasui, R. Ota, C. Tsukano, Y. Takemoto, Total synthesis of avenaol, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, art. 674.
- [11] S. Wu *et al.*, Establishment of strigolactone-producing bacterium-yeast consortium, *Sci. Adv.*, **2021**, *7*, art. eabh4048.
- [12] I. Takahashi, T. Asami, Target-based selectivity of strigolactone agonists and antagonists in plants and their potential use in agriculture, *J. Exp. Bot.*, **2018**, *69*, p. 2241-54.
- [13] C. Prandi, F. Cardinale, *Strigolactones*, Humana Press, New York, **2021**.
- [14] F.-D. Boyer *et al.*, New strigolactone analogs as plant hormones with low activities in the rhizosphere, *Molecular Plant*, **2014**, *7*, p. 675-690.
- [15] D. Uruguchi *et al.*, A femtomolar-range suicide germination stimulant for the parasitic plant *Striga hermonthica*, *Science*, **2018**, *362*, p. 1301-305.
- [16] M.T. Waters, C. Gutjahr, T. Bennett, D.C. Nelson, Strigolactone signaling and evolution, *Annu. Rev. Plant Biol.*, **2017**, *68*, p. 291-322.
- [17] A. de Saint Germain *et al.*, An histidine covalent receptor and butenolide complex mediates strigolactone perception, *Nat. Chem. Biol.*, **2016**, *12*, p. 787-794.
- [18] A. de Saint Germain *et al.*, Expansion of the strigolactone profluorescent probes repertory: the right probe for the right application, *Front. Plant Sci.*, **2022**, *13*, art. 887347.
- [19] M.T. Waters, Spoil for choice: new options for inhibitors of strigolactone signaling, *Mol. Plant*, **2019**, *12*, p. 21-23.
- [20] Z. Khan, C.A.O. Midega, A. Hooper, J. Pickett, Push-pull: chemical ecology-based integrated pest management technology, *J. Chem. Ecol.*, **2016**, *42*, p. 689-697.
- [21] <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-lagroecologie>

**François-Didier BOYER<sup>1\*</sup>**, chargé de recherche, **Antoinette KEITA<sup>1</sup>**, chercheuse postdoctorante, et **Alexandre DE SAINT GERMAIN<sup>2</sup>**, chargé de recherche.

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, Gif-sur-Yvette.

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Institut Jean-Pierre Bourgin (JJPB), Versailles.

\* francois-didier.boyer@cnsr.fr



## Mieux comprendre l'adsorption dans les matériaux poreux carbonés

### Modélisation multi-échelle appliquée à la spectroscopie RMN

**Résumé** De par leur faible coût et leur grande variété, les matériaux carbonés poreux sont utilisés dans un grand nombre d'applications telles que le stockage électrochimique de l'énergie ou la catalyse. Pour toutes ces applications, la caractérisation de l'interface entre le carbone poreux et les espèces qui s'y adsorbent est essentielle pour comprendre et optimiser les performances des matériaux. La spectroscopie RMN, non invasive et permettant de distinguer les différentes espèces présentes, est une méthode de choix pour étudier ces interfaces. Cependant, l'interprétation des spectres est parfois ardue en raison de la complexité structurale des matériaux et des phénomènes dynamiques survenant au sein de la porosité. La modélisation peut alors apporter des réponses quant à l'origine des signatures spectrales. Toutefois, les temps et distances typiques explorés en modélisation moléculaire (quelques nanosecondes, quelques nanomètres) sont très éloignés des échelles expérimentales (quelques millisecondes, quelques micromètres) dans le cas des mesures RMN sur des carbones nanoporeux. Cet article décrit un modèle multi-échelle original qui permet de calculer des spectres RMN en incluant des propriétés électroniques, moléculaires et mésoscopiques, permettant ainsi un accord sans précédent entre les simulations et les mesures expérimentales.

**Mots-clés** Modèles multi-échelles, adsorption, carbones nanoporeux, spectroscopie, RMN.

**Abstract** **Understanding better the adsorption in porous carbonaceous materials: multi-scale modelling applied to NMR spectroscopy**

Thanks to their low cost and wide variety, porous carbon materials are used in a wide range of applications such as electrochemical energy storage and catalysis. For all these applications, the characterisation of the interface between the porous carbon and the species adsorbed in its porosity is essential to understand and optimise the performance of the materials. NMR spectroscopy, which is non-invasive and can distinguish between different species at play, is a method of choice for studying these interfaces. However, the interpretation of the spectra is sometimes difficult due to the structural complexity of the materials and the dynamic phenomena occurring within the porosity. In such case, modelling can shine light on the origin of the spectral signatures. However, the typical times and distances explored in molecular modelling (a few nanoseconds, a few nanometers) are far from the experimental scales (a few milliseconds, a few micrometers) in the case of NMR measurements on nanoporous carbons. A multiscale approach can then bridge the gap between molecular and experimental scales. This article describes an original multi-scale model which allows to calculate NMR spectra including electronic, molecular and mesoscopic properties, allowing for an unprecedented agreement between simulations and experiments.

**Keywords** Multiscale models, adsorption, nanoporous carbons, spectroscopy, NMR.

### Les matériaux carbonés poreux : applications et optimisation des performances

Les matériaux carbonés poreux constituent une classe importante de matériaux avec une large gamme d'applications industrielles et technologiques, comme le stockage d'énergie, la filtration, le stockage de gaz et le traitement des eaux usées (figure 1). La plupart des applications exploitent la capacité de ces matériaux à adsorber des molécules et des ions sur leur surface interne, au sein de la porosité. En principe, les performances du carbone peuvent être améliorées de manière empirique, pour une application particulière, en faisant varier la taille des pores. Dans de nombreux cas, les carbones poreux ont une structure amorphe et ne sont pas caractérisés par une unique taille de pores mais par une distribution de tailles. Différentes conditions de synthèse peuvent conduire, de manière plus ou moins contrôlée, à des tailles de pores dans une large gamme (micropores de diamètre < 2 nm, mésopores de diamètre compris entre 2 et 50 nm et macropores de diamètre > 50 nm), et à des surfaces allant de quelques centaines à plus de 2 000 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.

L'optimisation des carbones poreux pour différentes applications pourrait être accélérée par une caractérisation plus précise de leur structure et une meilleure compréhension des phénomènes microscopiques survenant au sein de ces systèmes. Cette tâche est rendue très difficile par la complexité de la plupart des systèmes carbonés/espèces adsorbées. La plupart des matériaux poreux utilisés ne présentent pas d'ordre à longue portée, ce qui complique l'extraction d'informations structurales. De plus, dans la grande majorité des applications, les fluides adsorbés contiennent plusieurs espèces (ex : plusieurs molécules gazeuses, des anions et des cations dans un solvant) et les techniques les plus informatrices sont celles permettant de distinguer les différentes espèces. Enfin, les espèces adsorbées sont mobiles au sein de la porosité, ce qui affecte les mesures et ajoute un niveau de complexité à l'interprétation des résultats expérimentaux.

### Spectroscopie RMN appliquée à l'adsorption dans les carbones poreux : observations expérimentales

Au cours des dix dernières années, la spectroscopie RMN (résonance magnétique nucléaire) a connu un regain d'intérêt

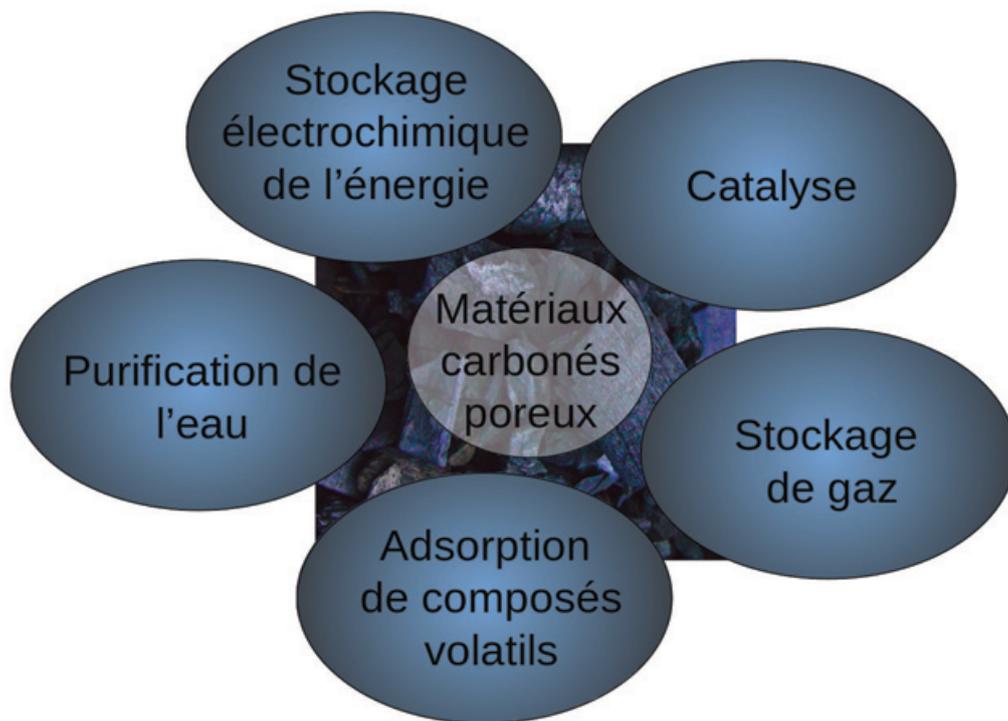


Figure 1 - De par leur faible coût et leurs propriétés attractives, les matériaux carbonés poreux sont employés dans un grand nombre d'applications industrielles et technologiques.

en tant que technique très sensible pour étudier le comportement des adsorbats dans les matériaux poreux carbonés [1]. Bien que la RMN ne soit en aucun cas la seule technique capable d'étudier ces systèmes, elle présente un certain nombre d'avantages qui lui confèrent une place unique. En particulier, la RMN ne nécessite pas d'ordre à longue portée et elle est applicable aux échantillons solides comme liquides, ce qui signifie qu'elle est bien adaptée à l'étude des espèces liquides ou gazeuses adsorbées qui peuvent être très mobiles. En outre, la RMN est intrinsèquement spécifique à un élément, ce qui permet d'obtenir des informations quantitatives sur une espèce d'intérêt sans interférence avec les autres composants du système. De plus, la sensibilité de la RMN aux phénomènes dynamiques sur une large gamme d'échelles de temps signifie que divers aspects du comportement dynamique d'un système peuvent être étudiés.

La *figure 2* présente un exemple de spectre RMN obtenu pour un électrolyte organique, constitué d'ions tétraéthylphosphonium ( $\text{PEt}_4^+$ ) et tétrafluoroborate ( $\text{BF}_4^-$ ) en solution dans l'acétonitrile, en contact avec un film contenant des particules de carbone poreux [2]. Le spectre mesuré pour l'élément  $^{19}\text{F}$ , correspondant à l'anion dans cet électrolyte, présente deux pics : un pic correspondant aux ions tétrafluoroborate présents entre les particules de carbone, dont le déplacement chimique  $\delta_{\text{liq}}$  est égal ou très proche de celui de l'électrolyte bulk, et un pic correspondant aux ions adsorbés au sein des particules de carbone, avec un déplacement chimique  $\delta_{\text{ads}}$ . Ce type de spectre RMN est observé pour un grand nombre de carbones poreux et d'électrolytes. La différence de déplacement chimique mesurée entre les deux pics, notée  $\Delta\delta$  et négative dans la grande majorité des cas, est définie comme  $\delta_{\text{ads}} - \delta_{\text{liq}}$ .

La spectroscopie RMN permet en principe d'accéder à une variété d'informations sur les ions adsorbés au sein du carbone poreux et sur le matériau carboné lui-même. En

particulier, l'évolution de la quantité d'espèces adsorbées dans les pores en fonction de différentes conditions peut être étudiée. Un exemple particulièrement intéressant d'application concerne l'utilisation de carbones nanoporeux comme électrodes de supercondensateurs, des systèmes permettant de stocker l'énergie par voie électrochimique. Dans ces systèmes, l'énergie est stockée par adsorption des ions de l'électrolyte au sein des électrodes chargées, sans réaction faradique, suivant l'application d'une différence de potentiel aux bornes de la cellule électrochimique. Dans ce cas, l'évolution de la quantité d'espèces adsorbées en fonction du potentiel appliqué renseigne sur les mécanismes moléculaires du stockage [3]. Cependant, si les informations sont obtenues de manière quantitative dans le cas de la quantité d'espèces adsorbées, ce n'est pas le cas pour les autres données. En effet, la forme du pic et la valeur de  $\Delta\delta$  (différence de déplacements chimiques entre les espèces adsorbées et celles dans le liquide) sont le résultat d'une interaction complexe entre la variété des environnements locaux et la diffusion des ions au sein de la structure poreuse. Afin d'exploiter au maximum les résultats obtenus par spectroscopie RMN, il est nécessaire de mettre au point un modèle permettant de représenter la diffusion des ions au sein d'une structure poreuse complexe et de prédire le spectre RMN correspondant.

### Un modèle mésoscopique pour prédire des spectres RMN

Le déplacement chimique observé pour les espèces adsorbées est principalement le résultat de courants de cycles au sein du carbone qui génèrent un champ magnétique local, induit par le champ magnétique global appliqué au cours des expériences de RMN. En effet, les carbones poreux contiennent principalement des carbones de type  $\text{sp}^2$  permettant une circulation des électrons, en lien avec la conductivité

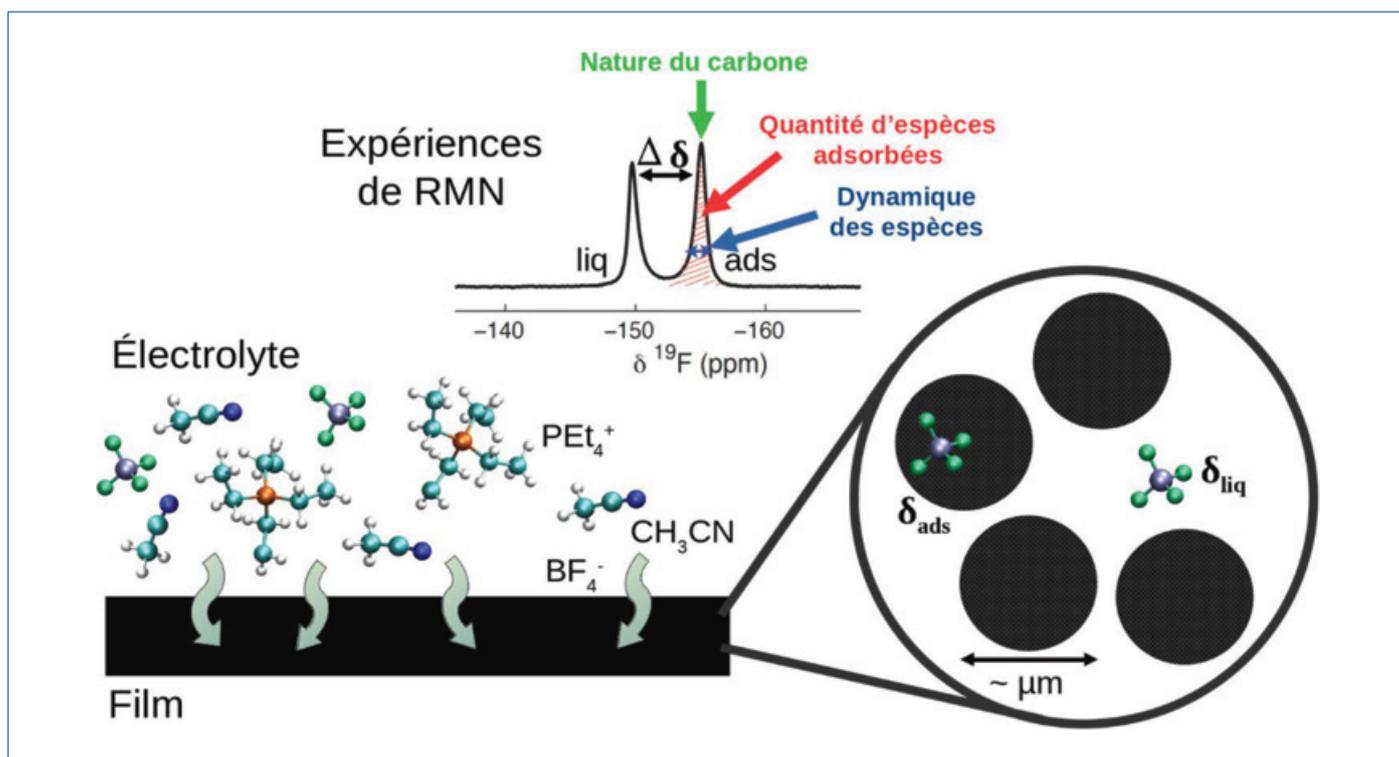


Figure 2 - Illustration des spectres RMN mesurés et des informations accessibles lorsque des expériences sont menées sur un électrolyte en contact avec un carbone nanoporeux [2] (ici le  $\text{PEt}_4\text{-BF}_4$  dissous dans l'acétonitrile). Sur le spectre RMN, deux pics sont visibles : l'un correspond aux espèces (ions ou molécules de solvant, ici  $\text{BF}_4^-$ ) au sein des particules de carbone (« ads »), l'autre est attribué aux espèces non adsorbées (« liq »). L'intégrale du pic renseigne sur la quantité d'espèces dans chaque cas. La largeur du pic renseigne qualitativement sur la dynamique des espèces. La position du pic, ou de manière équivalente la valeur de  $\Delta\delta$ , renferme des informations sur la nature du carbone (structure, densité électronique...). Ce type de spectre RMN est observé pour un grand nombre de carbones poreux et d'électrolytes.

électronique du carbone. Une première approche pour comprendre les déplacements chimiques observés consiste à réaliser des calculs quantiques (de type DFT – théorie de la fonctionnelle de la densité) pour évaluer le champ magnétique induit à proximité de molécules aromatiques sous l'effet d'un champ magnétique global. Les molécules aromatiques servent ici de modèle simplifié pour la surface du matériau carboné. Ces calculs permettent de comprendre qualitativement les déplacements chimiques mesurés, en particulier le fait que les valeurs de  $\Delta\delta$  sont négatives pour un grand nombre d'électrolytes et dépendent peu de l'élément sondé [4-5]. Cependant, ces calculs sont insuffisants pour des études plus poussées, par exemple pour comparer les valeurs de  $\Delta\delta$  pour différents carbones.

L'un des éléments manquants dans l'utilisation directe des résultats de DFT est la distribution de la taille des pores. Celle-ci peut être déterminée expérimentalement grâce à la mesure d'isothermes d'adsorption. Un autre problème concerne les échelles de temps et d'espace explorées dans les simulations moléculaires. En effet, les simulations moléculaires permettent d'étudier des échelles de l'ordre de quelques nanomètres quand les particules de carbones expérimentales font quelques micromètres. En termes de dynamique, les calculs DFT sont encore moins représentatifs car il s'agit ici de calculs statiques. D'autres simulations, de type dynamique moléculaire, permettent d'accéder à des temps de quelques nanosecondes quand les échelles expérimentales sont de l'ordre des microsecondes ou millisecondes. Les modèles permettant d'accéder aux échelles de temps et d'espace d'intérêt sont ici les modèles mésoscopiques, intermédiaires entre les échelles microscopiques des simulations moléculaires et les échelles macroscopiques des systèmes.

En 2015, un modèle mésoscopique permettant de simuler la diffusion d'espèces adsorbées dans une particule de carbone a été proposé [6] (figure 3). Dans ce modèle, la particule de carbone est représentée par un réseau cubique de pores interconnectés. Chaque nœud du réseau est un pore en fente pour lequel on définit une taille de pore, une quantité d'espèces adsorbées et un déplacement chimique. Les tailles de pores sont choisies de manière à retrouver exactement la distribution de la taille des pores expérimentale, si elle est connue. La quantité d'espèces adsorbées est définie suite à des simulations de dynamique moléculaire classique de l'électrolyte considéré en contact avec un matériau carboné. Le déplacement chimique est extrait des calculs DFT évoqués précédemment. Ce modèle intègre en fait des éléments microscopiques dans un modèle mésoscopique et peut donc être considéré comme un modèle multi-échelle. La diffusion des espèces dans la particule est possible car les pores sont interconnectés. Ce modèle permet alors de prédire des spectres RMN pour un grand nombre de systèmes : électrolytes avec des ions de natures variées, différents types de carbones, températures appliquées, etc.

### Validation du modèle mésoscopique

Le modèle mésoscopique a été validé sur une série de matériaux poreux carbonés générés avec des conditions de synthèse similaires mais des températures différentes [7]. Ceci permet d'obtenir des carbones poreux avec des structures locales équivalentes mais des distributions de la taille des pores distinctes. Le modèle mésoscopique a alors été utilisé pour prédire les spectres RMN, et plus particulièrement les valeurs de  $\Delta\delta$ , pour un électrolyte organique en contact avec

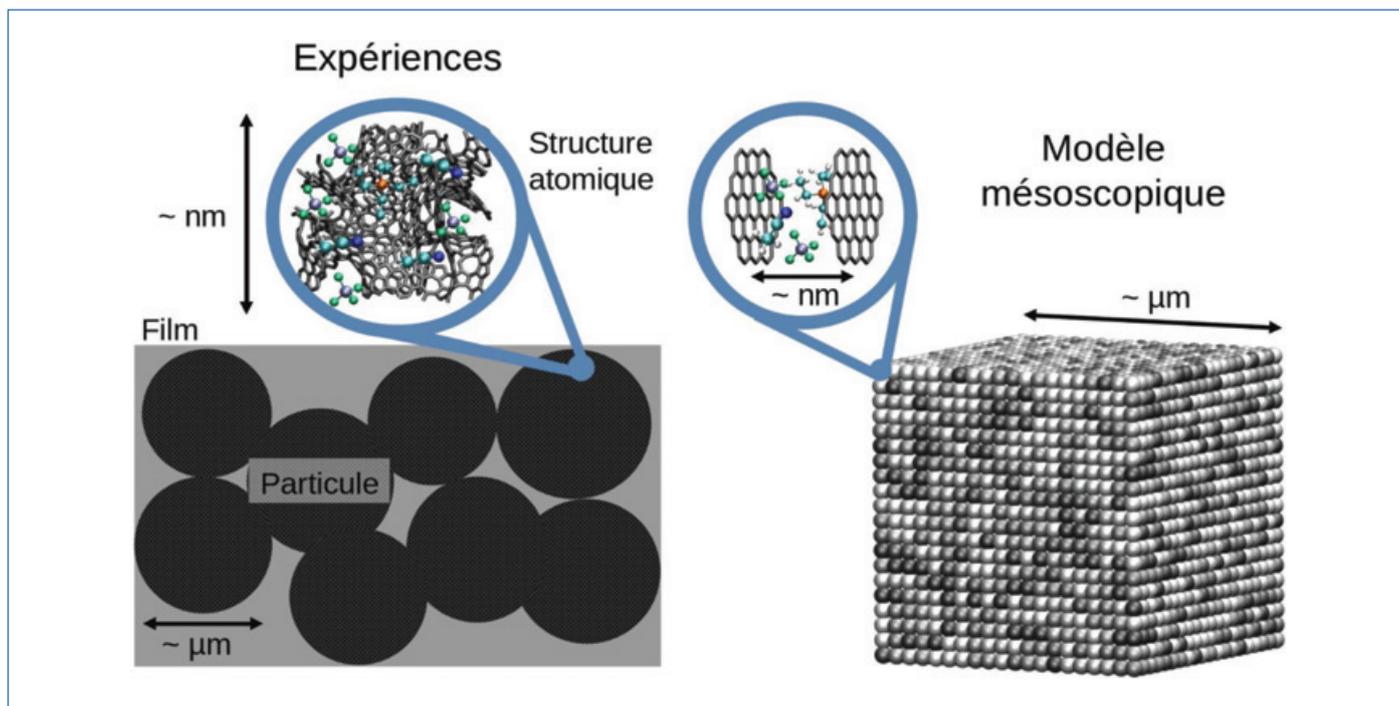


Figure 3 - Illustration des similitudes/différences entre les systèmes réels des expériences et les systèmes représentés par le modèle mésoscopique. Dans les expériences, un grand nombre de particules de tailles micrométriques sont présentes dans un film carboné ; dans le modèle mésoscopique, une particule unique, de taille similaire aux particules expérimentales, est représentée par un réseau cubique de pores interconnectés. Dans les matériaux réels considérés ici, les pores sont de formes et de tailles variables proches du nanomètre, la structure est désordonnée ; dans le modèle mésoscopique, les pores sont tous des pores en fente avec des tailles variables proches du nanomètre. (Voir [6] pour une description détaillée du modèle mésoscopique).

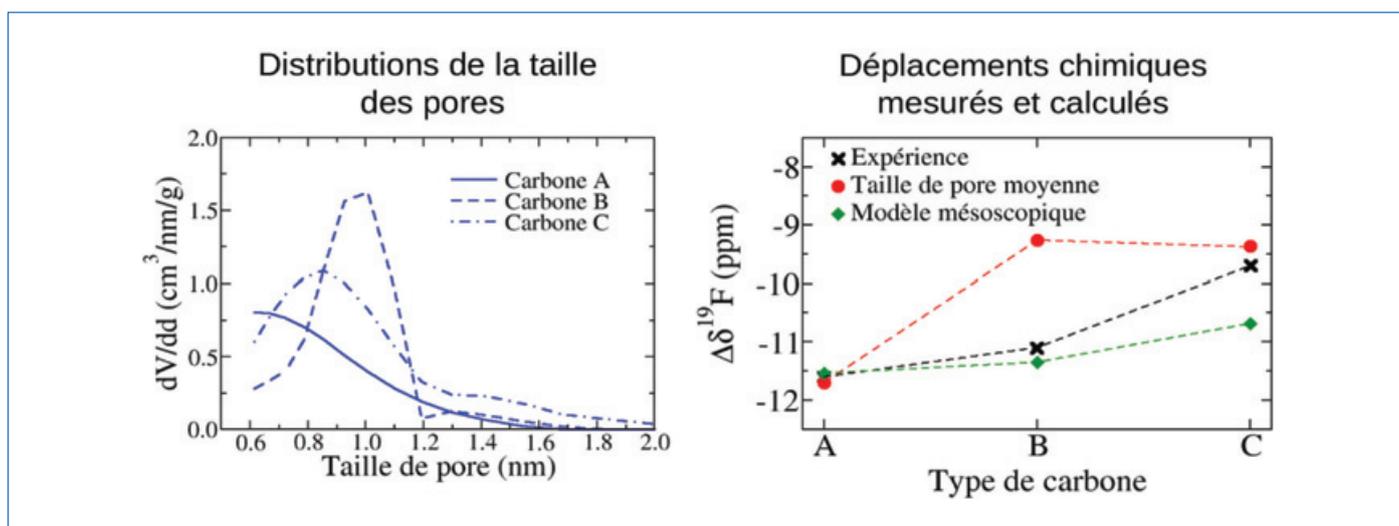


Figure 4 - À gauche : distributions de la taille des pores pour trois carbones de structures différentes (carbones dérivés de carbure de titane ayant subi un traitement thermique sous vide). Les distributions mesurées et utilisées dans le modèle mésoscopique sont parfaitement identiques. À droite : comparaison des valeurs de  $\Delta\delta$  obtenues expérimentalement, en considérant une unique taille de pore (la taille de pore moyenne), et en considérant la distribution de la taille des pores déterminée expérimentalement pour les trois carbones considérés. Le modèle mésoscopique, qui permet d'intégrer correctement la distribution de la taille des pores, conduit à des résultats en bon accord avec l'expérience. (Voir [7] pour plus de détails sur les résultats présentés ici).

trois carbones différents. La *figure 4* illustre le fait que l'utilisation directe des résultats de DFT, correspondant simplement à une taille de pore moyenne, ne permet pas d'obtenir un accord satisfaisant avec les expériences en termes de variation avec le type de carbone (les valeurs de  $\Delta\delta$  sont toutefois proches des valeurs expérimentales). De plus, les résultats montrent que l'accord est plus satisfaisant en utilisant le modèle mésoscopique. Ceci souligne l'importance de la prise en compte de la distribution de la taille des pores et confirme l'intérêt du modèle mésoscopique pour l'interprétation des spectres RMN.

### Utilisation du modèle mésoscopique dans le cas de l'application d'un champ électrique

Au-delà de l'intégration de la distribution de la taille des pores, le modèle mésoscopique permet d'étudier l'effet d'autres paramètres comme le degré de cristallinité du carbone (ceci n'est pas décrit ici mais peut être lu dans [7]) et l'application d'un potentiel. Un aspect très intéressant du modèle mésoscopique est qu'il permet de dissocier les différentes quantités influant sur les spectres RMN. Par exemple, lors de l'application d'un potentiel, les ions de l'électrolyte

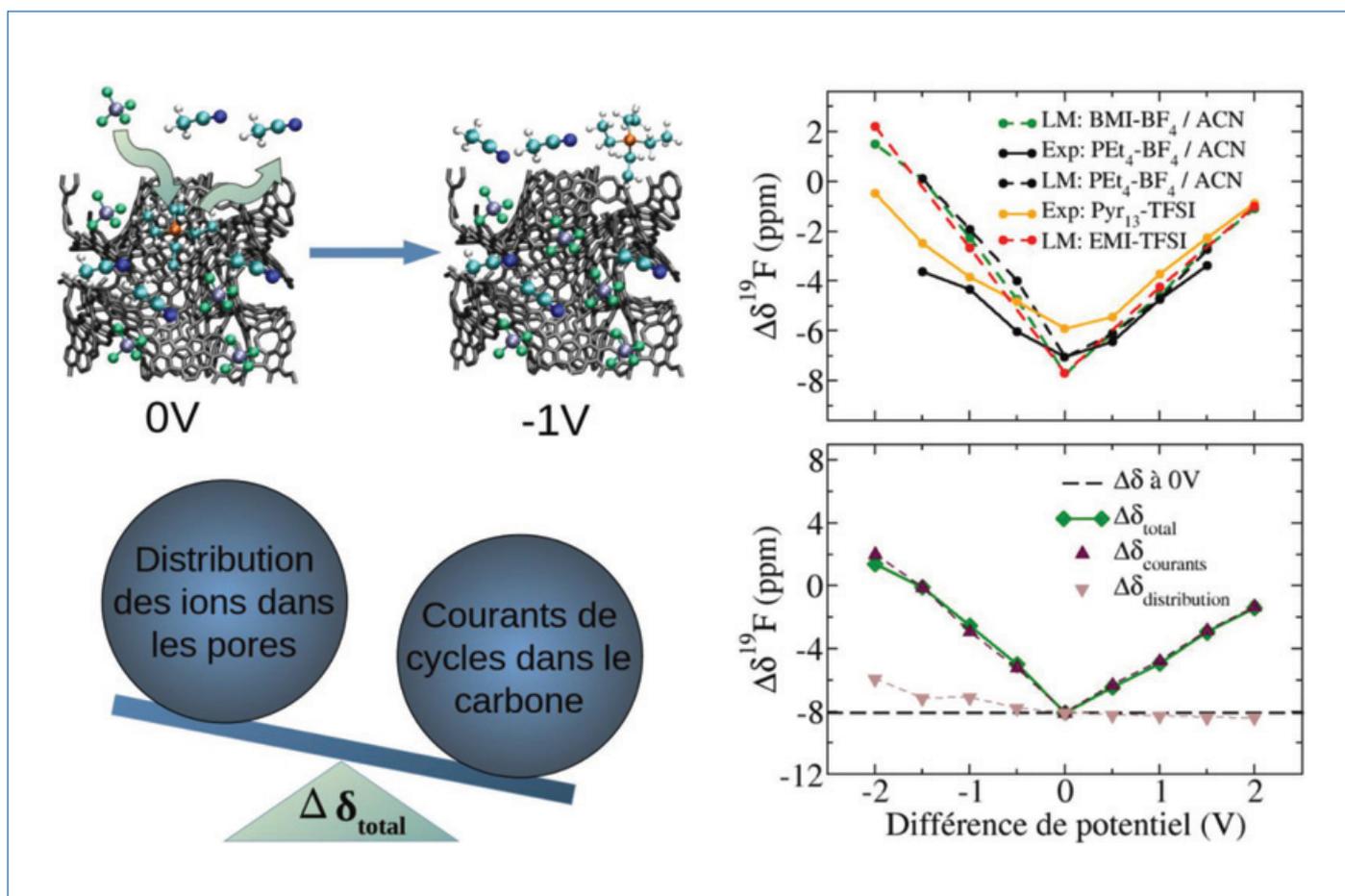


Figure 5 - Application du modèle mésoscopique pour étudier l'importance relative de la distribution des ions dans les pores et des courants de cycles dans la détermination des valeurs de  $\Delta\delta$  pour différents potentiels appliqués au carbone poreux (carbone activé de type YP50F). Les résultats présentés ici correspondent à des liquides ioniques purs et des électrolytes organiques avec de l'acétonitrile comme solvant. La figure du haut montre le bon accord observé entre les simulations et les expériences, en particulier pour l'électrode positive (différence de potentiel > 0). La figure du bas illustre l'étude des différentes contributions pour l'électrolyte BMI-BF<sub>4</sub>/ACN (les autres électrolytes donnent des résultats similaires [8]). La variation de déplacement chimique avec le potentiel dépend principalement des modifications des courants de cycles, dues aux changements de densité électronique.

vont se réarranger, certains vont s'éloigner de la surface du carbone et même se désorber, d'autres vont se rapprocher de la surface et même s'adsorber. Il y a une redistribution des ions dans les pores. En même temps, des électrons sont injectés dans l'électrode correspondant au potentiel négatif et au contraire retirés de l'électrode correspondant au potentiel positif. Ces changements de densité électronique vont modifier les courants de cycle au sein du carbone, et donc les valeurs de déplacements chimiques pour les espèces adsorbées.

Le modèle mésoscopique permet de prédire des spectres RMN qui seraient ceux mesurés s'il y avait redistribution des ions sans modification de la densité électronique dans le carbone, ou inversement s'il y avait modification de la densité électronique sans réorganisation des ions. Une telle étude a été menée pour un électrolyte organique en contact avec des carbones nanoporeux [8]. La comparaison avec les expériences de RMN *in situ* (voir figure 5), c'est-à-dire dans lesquelles les spectres RMN sont mesurés en appliquant une différence de potentiel pour un supercondensateur fonctionnel, est très satisfaisante. La figure 5 montre également que les courants de cycle ont un effet largement dominant sur les valeurs de  $\Delta\delta$  mesurées. Suite à ces simulations, les résultats expérimentaux ont été revisités et montrent effectivement que la variation du déplacement chimique avec le potentiel est la même pour une large gamme d'électrolytes [9]. Le modèle

mésoscopique permet donc de proposer une interprétation à ces observations.

### Vers une meilleure connaissance de la structure des matériaux poreux carbonés ?

Comme mentionné précédemment, la distribution de la taille des pores d'un matériau poreux carboné peut être déterminée grâce à des mesures d'isothermes d'adsorption de gaz. En pratique, cette détermination passe par l'utilisation des différents modèles avec des approximations, par exemple sur la forme des pores (souvent cylindriques ou en fente). De plus, les molécules de gaz adsorbées sont souvent plus petites que les ions de l'électrolyte, le volume et la surface accessibles aux ions sont donc potentiellement surestimés. Par ailleurs, l'exploitation de fonctions de distributions de paires, mesurées par diffraction des rayons X et renseignant sur les distances atome-atome les plus probables, permet de proposer des structures atomistiques. Cependant, plusieurs structures très différentes peuvent donner un bon accord avec l'expérience. Les travaux décrits ici ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de la spectroscopie RMN et des modèles mésoscopiques pour déterminer de manière plus précise la structure des carbones poreux. L'obtention de structures plus précises pour les carbones poreux est essentielle pour l'optimisation de ces matériaux dans les nombreuses applications au sein desquelles ils sont utilisés.

L'auteure remercie ses collègues, en particulier Daan Frenkel, Clare Grey, Alexander Forse, John Griffin, Anagha Sasikumar, Anouar Belhboub et Patrice Simon. Ce travail a été financé par une bourse Oppenheimer (University of Cambridge) et par l'ERC SuPERPORES (grant agreement 714581). Les résultats ont été obtenus grâce aux ressources de calcul du GENCI (projets A0070911061 et A0080910463) et du CALMIP (P17037 et P19003).

[1] A.C. Forse, C. Merlet, C.P. Grey, J.M. Griffin, NMR studies of adsorption and diffusion in porous carbonaceous materials, *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.*, **2021**, 124, p. 57-84.

[2] J.M. Griffin *et al.*, *In situ* NMR and electrochemical quartz crystal microbalance techniques reveal the structure of the electrical double layer in supercapacitors, *Nature Mater.*, **2015**, 14, p. 812-819.

[3] A.C. Forse, C. Merlet, J.M. Griffin, C.P. Grey, New perspectives on the charging mechanisms of supercapacitors, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 5731-44.

[4] A.C. Forse, J.M. Griffin, V. Presser, Y. Gogotsi, C.P. Grey, Ring current effects: factors affecting the NMR chemical shift of molecules adsorbed on porous carbons, *J. Phys. Chem. C*, **2014**, 118, p. 7508-14.

[5] Y.-Z. Xing, Z.-X. Luo, A. Kleinhammes, Y. Wu, Probing carbon micropore size distribution by nucleus independent chemical shift, *Carbon*, **2014**, 77, p. 1132-39.

[6] C. Merlet, A.C. Forse, J.M. Griffin, D. Frenkel, C.P. Grey, Lattice simulation method to model diffusion and NMR spectra in porous materials, *J. Chem. Phys.*, **2015**, 142, art. 094701.

[7] A.C. Forse *et al.*, New insights into the structure of nanoporous carbons from NMR, Raman and pair distribution function analysis, *Chem. Mater.*, **2015**, 27, p. 6848-57.

[8] A. Sasikumar *et al.*, Mesoscopic simulations of the *in situ* NMR spectra of porous carbon based supercapacitors: electronic structure and adsorbent reorganisation effects, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2021**, 23, p. 15925-934.

[9] A.C. Forse, C. Merlet, C.P. Grey, J.M. Griffin, NMR studies of adsorption and diffusion in porous carbonaceous materials, *Prog. Nucl. Mag. Res.*, **2021**, 124, p. 57-84.

**Céline MERLET,**

Chargée de recherche au CNRS, CIRIMAT, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, et RS2E (Réseau sur le stockage électrochimique de l'énergie).

**Céline MERLET a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2021.**

\* [celine.merlet@univ-tlse3.fr](mailto:celine.merlet@univ-tlse3.fr)

© Françoise Viala (IPBS-Toulouse/CNRS-UT3).



WILEY-VCH

Chemistry  
Europe

Make an Impact with Your Chemistry  
Research through Chemistry Europe Journals

Chemistry Europe provides an openly accessible platform for exceptional chemistry that inspires and innovates.

Submit your paper today.

[www.chemistry-europe.org](http://www.chemistry-europe.org)

## Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

### Bilan des approbations FDA en octobre-novembre 2022

Au cours de cette période, aucune nouvelle molécule de synthèse n'a été approuvée ; par contre, quatre molécules d'origine biologique ont été approuvées dont une pour deux indications.

#### Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Tremelimumab-actl	Anticorps monoclonal	Astrazeneca Ab	Cancer du foie
Tremelimumab-actl	Anticorps monoclonal	Astrazeneca Ab	Cancer du poumon à non petites cellules
Teclistamab-cqyv	Anticorps monoclonal bispécifique	Janssen Biotech	Myélome multiple récidivant et réfractaire
Mirvetuximab soravtansine-gynx	Conjugué anticorps médicament	Immunogen Inc.	Cancer des trompes de Fallope
Teplizumab-mzvw	Anticorps monoclonal	Provention Bio Inc.	Prévention du diabète de type 1

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) peuvent reconnaître et détruire les cellules cancéreuses ; il existe cependant un mécanisme inhibiteur (point de contrôle immunitaire) qui peut interrompre cette destruction. En ciblant l'antigène 4 des CTL, le **tremelimumab** désactive ce mécanisme inhibiteur et permet aux CTL de continuer à détruire les cellules cancéreuses. Il est utilisé en association avec le durvalumab dans le traitement du cancer du foie, et en association avec le durvalumab et un dérivé du platine dans le traitement du cancer du poumon.

Le **teclistamab** est un anticorps monoclonal bispécifique humain qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des cellules T et l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) exprimé à la surface des cellules de la lignée B du myélome multiple malin.

La **mirvetuximab soravtansine** est indiquée pour le traitement du cancer des trompes de Fallope ou des cancers primaires du péritoine. La partie anticorps est dirigée contre le récepteur alpha des folates et la partie soravtansine est un inhibiteur des microtubules.

Le **teplizumab** est un anticorps monoclonal anti-CD3 humanisé approuvé pour le traitement ou la prévention du diabète de type 1 : il est indiqué pour retarder l'apparition du diabète de type 1 de stade 3 chez les personnes âgées de huit ans et plus atteintes au stade 2.

## Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

(novembre-décembre 2022)

### Retraits d'AMM

En novembre, ont été retirés du marché six herbicides à base de clopyralid et deux fongicides, l'un à base d'hydroxyde de cuivre, l'autre à base d'azoxystrobine associée à l'isopyrazam. En décembre, quatre fongicides sont retirés du marché. Deux sont à base d'hydrogénéocarbonate de potassium, l'un pour usages professionnels, l'autre pour amateurs. Les deux autres sont respectivement à base de fosétyl aluminium associé à l'iprovalicarbe et au folpet, et à base de folpet associé à l'iprovalicarbe.

### Nouvelles autorisations

En novembre, elles concernent deux fongicides pour grandes cultures : l'un à base de difénoconazole sous forme de concentré émulsionnable, l'autre à base de fluoxastrobine associée au fluopicolide en suspension concentrée pour traitement de semences.

En décembre, trois AMM sont accordées respectivement à un attractif phéromone agissant par confusion sexuelle, à base de (E,E)-8,10-dodécadien-1-ol, en produit diffuseur de vapeur pour arboriculture, à un herbicide à base de piclorame associé à l'halauxifène-méthyl et à l'aminopyralide en concentré émulsionnable, et à un herbicide à base d'imazamox associé à l'aclonifène en suspension concentrée. Les deux herbicides sont destinés à des usages en grandes cultures.

### Modifications d'autorisations majeures

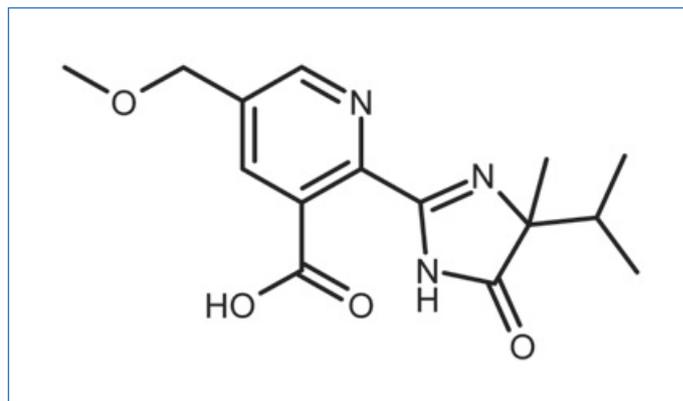
En novembre, les AMM de deux herbicides sont renouvelées après extension d'usage majeur, l'un à base de bentazone, l'autre à base de 2,4-D. Un herbicide à base de metsulfuron-méthyle associé au tribénuron-méthyle est renouvelé après modification des conditions d'emploi, de même qu'un fongicide à base d'une souche de *Bacillus amyloliquefaciens*. L'AMM d'un adjuvant de bouillie herbicide à base d'esters éthyliques

d'acides gras C16-C18 et C18 insaturé est accordée après renouvellement décennal (CAS n° 85049-36-1).

En décembre, dix-sept AMM sont renouvelées avec modifications ; elles concernent treize herbicides, un régulateur de croissance, deux fongicides et un insecticide. Les herbicides sont l'un à base de clopyralid associé au florasulame et au fluroxypyr après retrait d'usage, quatre à base de clopyralid après retrait d'usage, l'un à base de florasulame associé au fluroxypyr-meptyl réexaminé après réapprobation du florasulame, l'un à base de tritosulfuron associé au florasulame pour la même raison, deux sont à base de clopyralid diméthylamine avec retrait d'usage. Un herbicide à base de metsulfuron-méthyle est autorisé avec modification des conditions d'emploi. Un herbicide à base de mésosulfuron-méthyle associé au méfenpyr-diéthyle et au propoxycarbazone sodium est renouvelé après réapprobation d'une substance active. Un herbicide à base d'éthofumésate est renouvelé avec extension d'usage mineur. Les deux fongicides renouvelés avec extension d'usage majeur sont l'un à base d'azoxystrobine associée au difénoconazole, l'autre à base de folpel. L'insecticide, à base de phosphore d'aluminium, est renouvelé après extension d'usage majeur. Le régulateur de croissance, à base de 1-méthylcyclopropène, a été réexaminé après réapprobation de la substance active.

Nous donnons la formule de l'**imazamox**, herbicide sélectif de post-levée, commercialisé sous les deux énantiomères. Reconnu très toxique pour les organismes aquatiques, son usage en France sur soja et tournesol est frappé d'un délai avant récolte de 90 jours. Il appartient à la famille des imidazolinones, dont le mode d'action est l'inhibition de l'acétolactate

synthase (ou « acetohydroxyacid synthase » (AHAS)), enzyme-clé de la biosynthèse des aminoacides branchés (valine, leucine, isoleucine).



Acide (RS)-2-(4-isopropyl-4-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-5-méthoxyméthylnicotinique.

Voir J.-O. Pâisse, E. Quivet, R. Faure, J. Georges, Comportements hydrolytique et photolytique de pesticides de la famille des imidazolinones : cas de l'imazamox et de l'imazapyr, *L'Act. Chim.*, **2006**, 294, p. 31-34.

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).

Culture sciences Chimie

ENS

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

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

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas

**AGENDA, ACTUALITÉS**

événements, conférences, parutions scientifiques...

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

## L'atome, l'électron et la chimie

**Résumé** Nous nous intéresserons dans cet article aux rôles joués par les électrons en chimie. Comment ont-ils permis d'élaborer un modèle de l'atome en accord avec le tableau périodique des éléments de Mendeleïev ? Comment ce modèle a permis d'interpréter la valence variable des éléments et d'expliquer les liaisons entre atomes ? Cet article aborde également l'évolution des modes de représentation de la répartition des électrons dans les orbitales atomiques.

**Mots-clés** Atomes, électrons, tableau périodique, liaison chimique, orbitales atomiques et moléculaires.

**Abstract** Atom, electron and chemistry

We will focus in this paper on the roles played by electrons in chemistry. How did they make it possible to develop a model of the atom in accordance with Mendeleev's periodic table of elements? How did this model make it possible to interpret the variable valence of the elements and to explain the bonds between atoms? We will also discuss the evolution of modes of representation of electron distribution in atomic orbitals.

**Keywords** Atoms, electrons, periodic table, chemical bond, atomic and molecular orbitals.

Avec la découverte de l'électron, les chimistes vont pouvoir utiliser un modèle de l'atome, en accord avec le tableau périodique de Dmitri Mendeleïev, pour interpréter la valence variable des éléments, leurs propriétés chimiques et les liaisons entre les atomes. Ce sont les électrons des couches externes, dont les orbitales atomiques ne peuvent contenir que deux électrons à spins antiparallèles, qu'il faudra faire intervenir. En ce qui concerne le lien chimique, Gilbert N. Lewis (1875-1946) proposera de le représenter par un doublet d'électrons. Mais comment se peut-il que deux particules chargées négativement puissent coexister entre deux noyaux positifs ? La mécanique quantique apportera une réponse à cette énigme.

### Un modèle « en couches » pour les chimistes

En 1914, considérant que l'atome possède des cercles de révolution stables pour les électrons, définis par la résultante des énergies d'attraction radiale et de répulsion électronique, et en formulant un certain nombre d'hypothèses *ad hoc*, Joseph John Thomson (1856-1940) propose une répartition des électrons en couches s'accordant avec la loi périodique. Il envisage en outre d'autres types de liaison que la liaison électrostatique : l'association de dipôles par polarisation mutuelle des atomes, association pouvant conduire à la dissociation ionique, et la liaison dans les molécules non polaires (aujourd'hui : liaison covalente). À partir de 1916, en s'appuyant sur le modèle en couches des électrons de Thomson, sur l'hypothèse du noyau central positif d'Ernest Rutherford (1871-1937) et sur le modèle des orbites stationnaires de Niels Bohr (1885-1962), les chimistes vont s'attacher à élaborer un modèle de l'atome en accord avec le tableau périodique de Mendeleïev, capable d'interpréter la valence variable des éléments et les liaisons entre les atomes. C'est la recherche de l'arrangement des électrons dans l'atome qui va commencer.

En 1916, un étudiant d'Arnold Johannes Sommerfeld (1868-1951), Walther Kossel (1888-1956), et un chimiste de l'Université de Berkeley, Gilbert Newton Lewis (1875-1946), vont,

de façons indépendantes, poser les premières bases de la relation entre la structure atomique et le comportement chimique des atomes :

- le numéro atomique, traduisant la position de chaque élément dans la classification périodique de Mendeleïev, n'est autre que le nombre d'électrons de l'atome correspondant à cet élément et est égal au nombre de charges positives du noyau ;
- chaque élément successif dans le tableau a donc un électron de plus que son prédécesseur et le changement périodique de valence traduit le remplissage successif des couches ;
- sur la couche externe, remplie de manière incomplète sauf dans le cas des gaz rares, se trouvent les « électrons de valence » qui déterminent les propriétés de l'atome ;
- les atomes de gaz rares ont une couche externe complète qui correspond à un état de stabilité maximum pour la période, donc seule sera stable une combinaison permettant aux atomes impliqués de compléter leur couche périphérique.

Sur ces bases, ils construisent un modèle de l'atome où la première couche est complète à deux électrons, la deuxième à huit et la troisième encore à huit. Kossel interprète le mécanisme de l'ionisation par perte ou gain d'électrons de façon à acquérir la configuration similaire à celle du gaz rare « le plus proche » dans la classification. La liaison chimique est alors envisagée en termes d'attractions électrostatiques entre les ions ainsi formés. Lewis publie son modèle pour interpréter la distinction entre liaisons polaire et non polaire. Dans une molécule non polaire, les électrons subissent une contrainte qui les empêche de quitter leur « position normale » ; dans une molécule polaire, ils sont mobiles et peuvent « séparer la molécule en une partie positive et une partie négative » [1]. Pour Lewis, deux couches périphériques peuvent s'interpénétrer, ce qui permet à chaque atome de « saturer » sa couche par partage d'électrons. Une liaison chimique résulte alors de la mise en commun de deux électrons. Enfin, Lewis propose de représenter chaque atome d'un composé en utilisant le symbole de l'élément pour représenter le cœur, et de représenter les électrons situés sur l'enveloppe extérieure par des points, ou plutôt par des paires

34 1922 N. BOHR

	1 <sub>1</sub>	2 <sub>1</sub> 2 <sub>2</sub>	3 <sub>1</sub> 3 <sub>2</sub> 3 <sub>3</sub>	4 <sub>1</sub> 4 <sub>2</sub> 4 <sub>3</sub> 4 <sub>4</sub>	5 <sub>1</sub> 5 <sub>2</sub> 5 <sub>3</sub> 5 <sub>4</sub> 5 <sub>5</sub>	6 <sub>1</sub> 6 <sub>2</sub> 6 <sub>3</sub> 6 <sub>4</sub> 6 <sub>5</sub> 6 <sub>6</sub>	7 <sub>1</sub> 7 <sub>2</sub>
1 H	1						
2 He	2						
3 Li	2	1					
4 Be	2	2					
5 B	2	2 (1)					
10 Ne	2	4 4					
11 Na	2	4 4	1				
12 Mg	2	4 4	2				
13 Al	2	4 4	2 1				
18 A	2	4 4	4 4				
19 K	2	4 4	4 4	1			
20 Ca	2	4 4	4 4	2			
21 Sc	2	4 4	4 4 1	(2)			
22 Ti	2	4 4	4 4 2	(2)			
29 Cu	2	4 4	6 6 6	1			
30 Zn	2	4 4	6 6 6	2			
31 Ga	2	4 4	6 6 6	2 1			
36 Kr	2	4 4	6 6 6	4 4			
37 Rb	2	4 4	6 6 6	4 4	1		
38 Sr	2	4 4	6 6 6	4 4	2		
39 Y	2	4 4	6 6 6	4 4 1	(2)		
40 Zr	2	4 4	6 6 6	4 4 2	(2)		



Figure 1 - Un extrait du tableau de répartition des électrons de Bohr.

de points. C'est ainsi qu'il schématise H<sub>2</sub>O et HI par :



En 1919, Irving Langmuir (1881-1957) propose une extension du modèle de Lewis. Les évolutions principales en sont les suivantes :

- « Chaque couche sphérique est divisée en cellules occupant une égale surface sur leurs sphères respectives [...] La première couche contient 2 cellules, la seconde 8, la troisième 18 et la quatrième 32 ;

- Chaque cellule de la première couche peut contenir seulement un électron, mais chaque autre cellule peut en contenir un ou deux ; toutes les couches inertes doivent avoir leur quota entier d'électrons avant que la couche externe ne puisse en contenir. Aucune cellule de la couche externe ne peut contenir deux électrons sans que toutes les autres cellules de la couche n'en contiennent au moins un » [2].

Bohr s'est également intéressé au problème de la structure électronique des atomes en vue d'interpréter la distribution dans la classification périodique. C'est ainsi qu'en 1921 il écrit : « [...] il est naturel d'adopter une division des électrons de l'atome en groupes distincts, chacun contenant un nombre d'électrons égal au nombre d'éléments contenus dans une période, organisés en accord avec l'accroissement du nombre atomique »<sup>(1)</sup> [3-4]. Il propose la séquence 2<sub>1</sub> 8<sub>2</sub> 18<sub>3</sub> 32<sub>4</sub>, les indices 1, 2, 3, 4 correspondant aux nombres quantiques principaux de l'orbite considérée. Bohr énonce le « principe de construction » selon lequel « la configuration électronique des atomes s'obtient par un remplissage progressif des niveaux disponibles dans l'ordre

de leur énergie croissante » et il propose en 1922 un tableau donnant la répartition des électrons sur les orbites des atomes des éléments (figure 1). Dans ce tableau, chaque orbite est représentée par la valeur de son nombre quantique principal et son nombre quantique subordonné (en indice).

En 1923, Bohr formule, en collaboration avec Dirk Coster (1889-1950), un postulat d'invariance et de permanence des nombres quantiques indiquant que les nombres quantiques des électrons déjà présents dans un atome ne sont pas perturbés par l'adjonction d'un électron supplémentaire. Mais les critères précisant le mode de répartition sur les différentes couches n'étant pas clairs, des incorrections sur les structures électroniques des atomes et par conséquent des discussions vont en découler. La même année (en 1921), Bohr et Charles Rugely Bury (1890-1968) s'interrogent sur le mode de remplissage des couches par suite des similarités des propriétés chimiques présentées par les éléments de transition ainsi que par ceux des terres rares. Ils envisagent de relier ces propriétés à l'existence d'un groupe particulier d'électrons internes dans l'atome.

Entre 1922 et 1924, de nombreux travaux vont être publiés sur le dénombrement des sous-niveaux d'énergie associés aux niveaux d'énergie K, L, M, N... des spectres des rayons X ; on peut signaler les publications de Bohr (en 1922 et 1923), Alfred Landé (1888-1976), Sommerfeld, Harold Robinson (1889-1955), Maurice de Broglie (1875-1960) et Alexandre Dauvillier (1892-1976). L'analyse de ces différents travaux effectuée en 1924 par un élève de Rutherford, Edmund Clifton Stoner (1899-1968), l'amène à retenir qu'il existe trois sous-niveaux L voisins, cinq sous-niveaux M et sept sous-niveaux N, chaque sous-niveau étant caractérisé par les nombres quantiques n (principal), k (azimutal) et j (interne) ; k et j étant ≤ n. Les règles

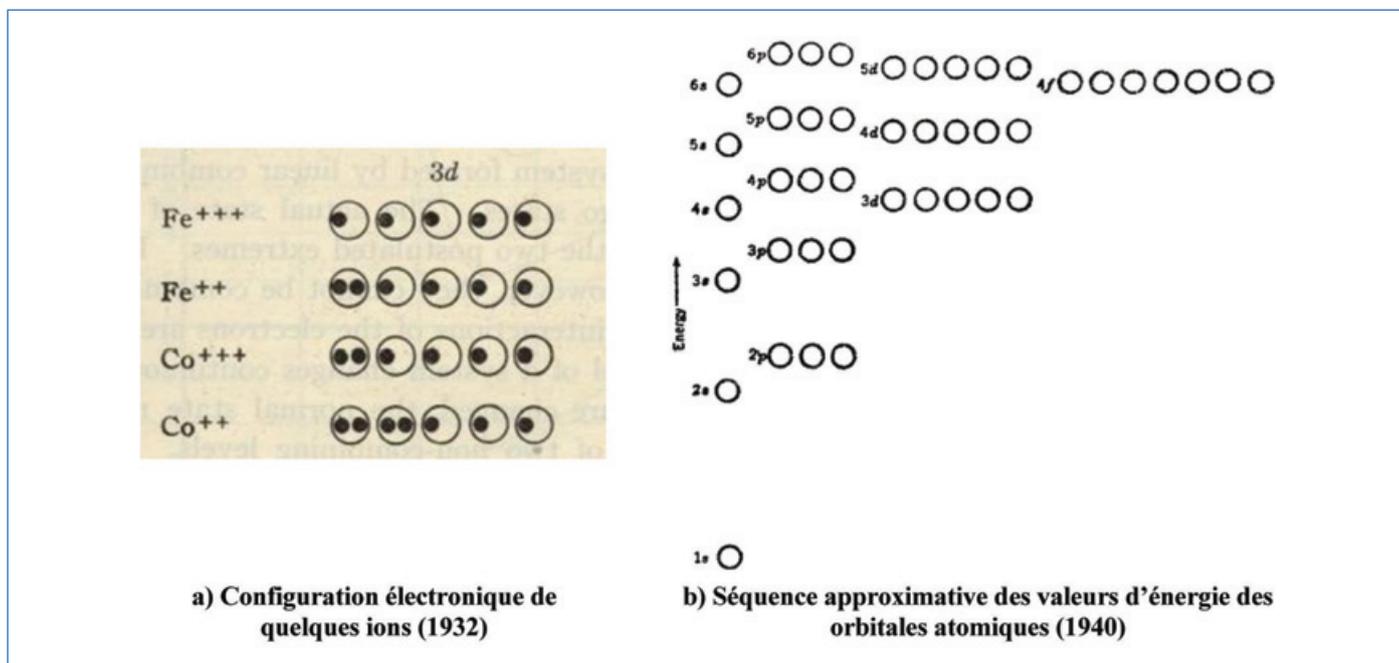


Figure 2 - Représentation par Pauling des orbitales atomiques par un cercle.

de sélection adoptées et l'hypothèse formulée pour expliquer le dédoublement des raies des métaux alcalins (un seul électron externe), à savoir qu'il y a 2 j états possibles pour un électron de nombre quantique j (ces 2 j états résultant de « l'orientation par rapport au champ magnétique ») le conduisent à proposer les distributions électroniques (complètes) suivantes pour les raies K, L, M: (2), (2,2,4) et (2,2,4,4,6). Wolfgang Pauli (1900-1958) propose en 1925, à partir de l'analyse de spectres d'atomes placés dans un champ magnétique, le quatrième nombre quantique s, et présente ce qui deviendra son « principe d'exclusion »: « deux électrons d'un atome ne peuvent être caractérisés par un ensemble identique de nombres quantiques » [5].

En cette fin du premier quart du XX<sup>e</sup> siècle, le développement du modèle de Bohr a donc multiplié les variables quantifiées dont dépend l'état des électrons dans les atomes. Avec les quatre nombres quantiques n, l, m, s, il devient possible d'établir la structure électronique de la totalité des éléments du tableau de Mendeleïev, éléments qui peuvent être décrits en termes de couches, sous-couches et cases quantiques.

### La représentation des orbitales atomiques et le remplissage des cases quantiques

Robert Sanderson Mulliken (1896-1986) introduit en 1932 le terme « orbitale »<sup>(2)</sup>, pour désigner toute fonction propre solution de l'équation de Schrödinger pour un électron dans un atome. Dans son discours Nobel de 1966, Mulliken ajoute à la définition des orbitales atomiques: « Selon une expression pittoresque utilisée par John H. Van Vleck (1899-1980), un ensemble d'orbitales représente un arrangement de « logements ». Une règle très stricte (principe d'exclusion de Pauli) s'applique à chaque orbitale, qu'elle soit atomique ou moléculaire, à savoir que pas plus de deux électrons peuvent l'occuper. En d'autres termes, il peut être vide, ou il peut contenir un électron, ou il peut contenir deux électrons. Chaque électron a un spin... ; s'il y a deux électrons dans une orbitale, leurs spins sont dirigés de façon opposée » [6]. Pauling utilisera en 1932 cette représentation des électrons dans les orbitales (les cases quantiques représentées par un

cercle) pour schématiser la configuration électronique de certains ions [7] (figure 2a), et en 1940, il représentera la séquence approximative des valeurs des énergies des orbitales atomiques par un schéma où chaque orbitale est représentée par un cercle ([8], p. 109) (figure 2b).

La dénomination s, p, d, f... des orbitales atomiques prend son origine dans l'étude des raies spectrales [9]. En effet, entre 1872 et 1880, George Downing Liveing (1827-1924) et James Dewar (1842-1923) avaient publié des articles traitant des spectres de raies des métaux alcalins. En décrivant ces spectres, ils avaient commencé à caractériser qualitativement les différentes raies en termes de leurs deux intensité et définition comme étant soit principale, soit aiguë (« sharp »), soit diffuse, et avaient en outre noté que des lignes d'un type donné apparaissaient en groupes ou en séries. Dans le cas des métaux alcalins, ce travail a été repris en grande partie par l'équipe allemande d'Heinrich Kayser (1853-1940) et Carl Runge (1856-1927), et aussi indépendamment par le spectroscopiste suédois Johannes Rydberg (1854-1919). Leurs travaux ont montré que de nombreuses lignes dans le spectre des métaux alcalins pouvaient être modélisées mathématiquement comme la somme de trois séries indépendantes, que Rydberg, suivant la nomenclature antérieure de Liveing et Dewar, avait nommé « série principale, sharp et diffuse ». En 1907, une quatrième série de lignes était découverte dans le spectre des métaux alcalins par Arno Bergmann (1882-1960) et nommée « série fondamentale » (f). Sommerfeld, en 1922, puis surtout Friedrich Herman Hund (1896-1997), en 1927, ont publié des tableaux présentant la liste des termes d'un spectre alcalin (figure 3); schéma qui se retrouve dans tous les spectres en accord avec la règle suivante: « Les termes s ne se combinent qu'avec des termes p, les termes p seulement avec des termes s et d, les termes d avec seulement des termes p et f » ([10], p. 4-5). En 1925, Max Born (1882-1970) corrige, avec la collaboration de Hund, le tableau indiquant la configuration des électrons de valence de Bohr (1922). Dans le nouveau tableau proposé par Hund en 1927, aux nombres quantiques des couches (1, 2, 3, 4...) du tableau de Bohr sont associés les symboles s, p, d, f... ([10], p. 55) (figure 4).

Tabelle 1.

6 s	6 p	6 d	6 f	..
5 s	5 p	5 d	5 f	..
4 s	4 p	4 d	4 f	
3 s	3 p	3 d		
2 s	2 p			
1 s				

Figure 3 - Termes spectraux se retrouvant dans tous les spectres.

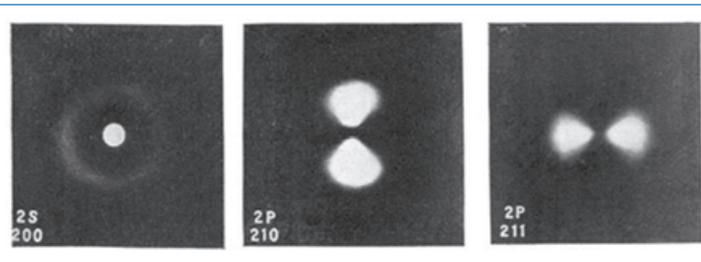


Figure 5 - Représentation donnée par Slater de la distribution de charge pour les orbitales s et p [11].

	1s	2s 2p	3s 3p 3d	4s 4p 4d 4f	5s 5p 5d 5f 5g	6s t
1 H	1					
2 He	2					
2 Li	2	1				
4 Be	2	2				
5 B	2	2 (1)				
6 C	2	2 (2)				
10 Ne	2	8				
11 Na	2	8	1			
12 Mg	2	8	2			
13 Al	2	8	2 1			
14 Si	2	8	2 (2)			
18 A	2	8	8			
19 K	2	8	8	1		
20 Ca	2	8	8	2		
21 Sc	2	8	8 1	(2)		
22 Ti	2	8	8 2	(2)		
29 Cu	2	8	18	1		
30 Zn	2	8	18	2		
31 Ga	2	8	18	2 1		
36 Kr	2	8	18	8		



Figure 4 - Extrait du tableau de la configuration électronique des atomes de Hund.

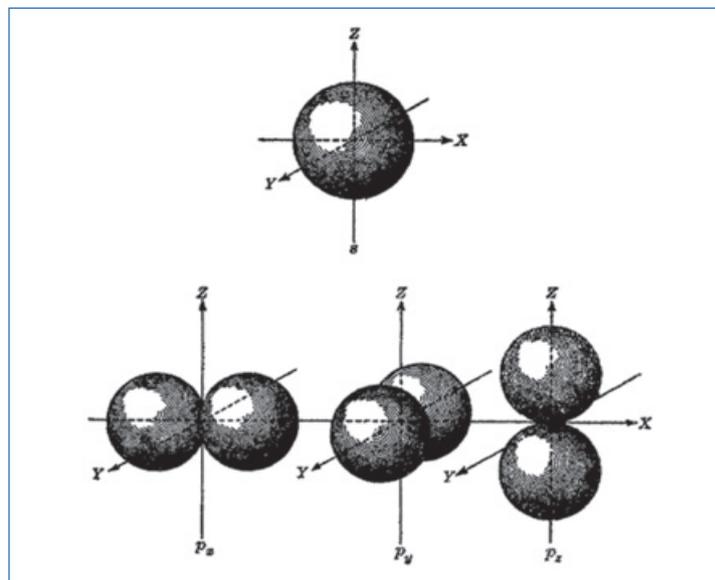


Figure 6 - Représentation par Pauling des amplitudes relatives des dépendances angulaires des orbitales s et p.

En 1931, Linus Pauling (1901-1994) et John Clarke Slater (1900-1976) parlent de fonctions d'ondes s et p. Pauling décrit par exemple la structure électronique de la couche externe de l'atome de carbone sous la forme  $2s^2 2p^3$  et celle de l'oxygène  $2s^2 2p^4$ .

Dans la publication de Slater (1931) sont associées aux orbitales s et p des représentations de la distribution de charges obtenues en tenant compte du fait que le carré de la valeur de la fonction d'onde orbitale à n'importe quel point dans l'espace est proportionnel à la probabilité de trouver l'électron en ce point [11] (figure 5).

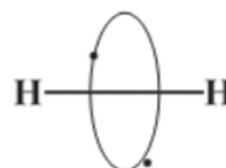
Toujours en 1931 (repris dans [8], p. 77), Pauling donnera les représentations suivantes des dépendances angulaires d'un électron lorsqu'il occupe une orbitale s ou trois orbitales p (figure 6).

### Les électrons et les premières modélisations de la liaison chimique

En 1881, Hermann von Helmholtz (1821-1894) pensait que la liaison chimique devait être envisagée en termes d'interactions entre charges électriques de signes opposés. En 1904,

Thomson envisageait un mécanisme pour la formation de la liaison polaire (aujourd'hui : « liaison ionique ») consistant en une interaction entre des atomes porteurs de charges opposées (des ions), générés par le transfert d'électrons des atomes « électropositifs » vers les atomes « électronégatifs ». Il s'interrogeait cependant sur le bien-fondé de la généralisation de ce modèle de la liaison : « [...] mais le symbole représentant la liaison dans la théorie chimique n'est pas interprété comme ayant une direction, aucune différence n'est faite dans cette théorie entre les deux extrémités de la liaison. Dans la théorie électrique, pourtant, il y a une différence entre les extrémités, l'une correspond à une charge positive, l'autre à une charge négative » [12].

En 1913, Bohr applique son modèle atomique à la liaison chimique dans la molécule de dihydrogène. Les deux noyaux atomiques pourraient être situés sur l'axe de rotation d'une orbite circulaire emprunté par les deux électrons de la liaison, de part et d'autre de cette orbite :



Pour les atomes à plusieurs électrons, Bohr suppose qu'une partie des électrons reste à proximité des noyaux pour constituer un système électrons-noyaux de charge faible, la liaison s'effectuant alors par quelques électrons seulement.

## Les modèles quantiques de la liaison chimique

Dans les années 1920, l'idée émise par Lewis d'associer à un trait de liaison la mise en commun par deux atomes d'une paire d'électrons est admise par les chimistes. Cependant, on ne savait pas pourquoi deux particules de charges négatives cohabitaient entre deux particules porteuses de charges positives pour donner un édifice moléculaire stable. C'est la mécanique quantique qui fournira la réponse à cette interrogation.

La méthode des liaisons de valence, historiquement la plus ancienne, débute en 1927 avec les travaux de Walter Heitler (1904-1981) et Fritz London (1900-1954) sur la formation de la molécule de dihydrogène à partir de deux atomes d'hydrogène. Le traitement quantique de la liaison covalente par Heitler et London repose sur l'hypothèse des doublets de Lewis : « *La théorie (quantique) de la liaison chimique covalente dans les molécules diatomiques [...] est tout à fait équivalente au concept de paire électronique de Lewis : deux électrons libres de valence appartenant à deux atomes différents peuvent, en vertu de leur énergie d'échange, provoquer une attraction entre les atomes* » [13]. C'est cette énergie d'échange qui apporte la plus grande partie de la stabilisation par rapport aux atomes isolés. Le terme d'échange provenait de ce que la résonance, concept introduit par Werner Karl Heisenberg (1901-1976) en 1926 afin d'interpréter l'état quantique de l'atome d'hélium, fait intervenir une sorte d'oscillation entre deux structures extrêmes et suppose une réalité de cette oscillation comme si les électrons échangeaient physiquement leurs positions. La liaison covalente ne met en jeu que deux électrons car il n'existe que deux fonctions de spin pour un électron donné. Pour qu'il y ait stabilisation, et donc formation d'une liaison, il faut que les deux électrons mis en commun aient des états de spin différents : « *S'il n'y avait pas de spin électronique le principe de Pauli ne permettrait que la solution antisymétrique avec répulsion entre les atomes : la liaison covalente ne se produirait pas. Le fait qu'existe une union chimique covalente paraît, en relation avec le principe de Pauli, reposer exclusivement sur l'existence du spin électronique* » [14]. Mais pour qu'il y ait échange, ou résonance, il faut que les électrons occupent un espace privilégié pour échanger : c'est l'espace internucléaire. La liaison chimique apparaît ainsi comme un accroissement de la présence de deux électrons, de spin opposé, entre les noyaux. Cette méthode est ensuite étendue à des systèmes plus complexes par Pauling et Slater. Les deux auteurs vont

développer, de façon indépendante, un traitement du problème en postulant que, sous l'effet d'une perturbation, les fonctions d'onde atomiques se transforment en un nouvel ensemble de fonctions d'onde atomiques intervenant de façon effective dans les liaisons. Ces nouvelles fonctions sont obtenues par combinaisons linéaires des fonctions d'onde de départ. C'est cependant à Pauling que sera attribuée la paternité de ce qui sera appelée « *l'hybridation des orbitales* ». En effet, la présentation qu'il en fait, moins mathématisée que celle de Slater, est plus accessible à des chimistes non théoriciens. Les orbitales hybrides deviendront vite populaires chez les chimistes organiciens car elles permettent d'expliquer la représentation spatiale des composés du carbone. La contribution de Pauling à l'étude de la liaison chimique a été considérable et son ouvrage *The Nature of the Chemical Bond* a connu un énorme succès [7]. On lui doit le traitement des hydrocarbures insaturés par la résonance, le concept de mésomérie qui en découle, l'élaboration d'une échelle d'électronégativité qui permet de prévoir les énergies de liaison... et la notion de pourcentage de liaison ionique. Selon Pauling, les liaisons entre atomes non identiques peuvent être considérées « *comme résonant entre une liaison covalente totale et une liaison ionique totale* » ([7], p. 66) La liaison a de cette façon un caractère partiellement covalent et partiellement ionique.

On peut faire remonter la méthode des orbitales moléculaires à 1927 : traitement quantique de l'ion  $H_2^+$  effectué par le Danois Øyvind Burrau (1896-1979) du Niels Bohr Institut, et celui de la molécule de dihydrogène par l'Américain de l'Université de Berkeley, Edward Condon (1902-1974). L'électron y est considéré comme une particule se mouvant dans le champ de l'ensemble des noyaux. Mais c'est Mulliken [5] et Hund qui en assurèrent conjointement le développement, entre 1927 et 1932<sup>(3)</sup>, à partir de préoccupations liées à la spectroscopie des molécules diatomiques. La méthode repose sur l'idée que tout comme on peut décrire l'électron dans un atome par une fonction d'onde représentant son orbitale atomique<sup>(4)</sup>, on peut décrire un électron dans une molécule par une autre fonction  $\psi$  polycentrique représentant son orbitale moléculaire. Dans sa conférence Nobel donnée le 12 décembre 1966, Mulliken donnera à partir du calcul de la probabilité de présence dans l'espace des électrons (à partir de  $|\Psi^2|$ ) la représentation des liaisons par des contours de densité de charge (figure 7). Cette théorie des orbitales moléculaires fut appliquée par Erich Huckel (1896-1980) aux

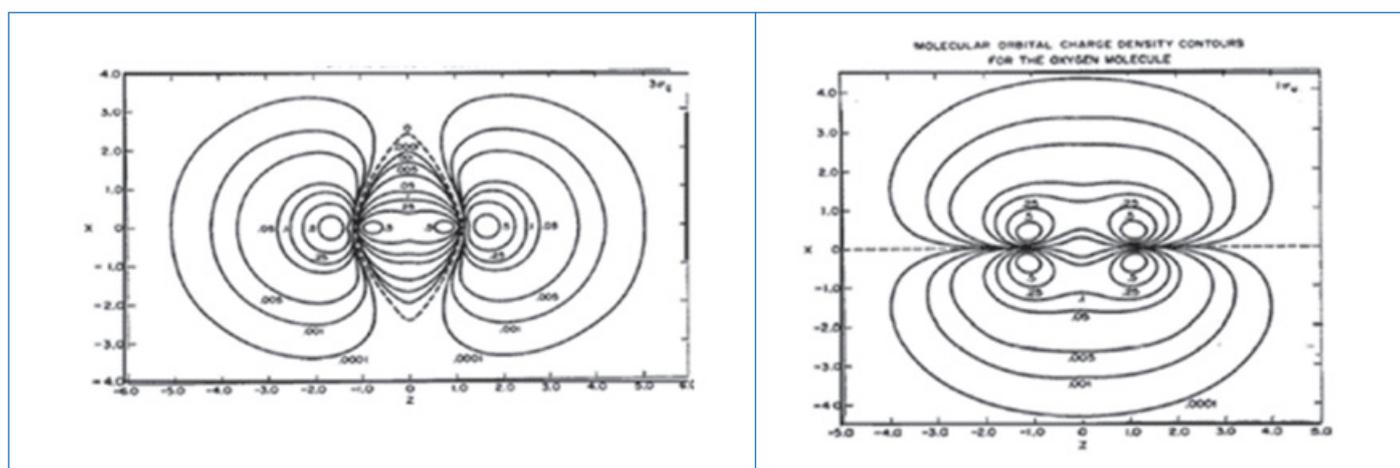


Figure 7 - Représentations données par Mulliken dans sa conférence Nobel.

molécules polyatomiques, et en particulier aux systèmes insaturés : benzène et polyènes cycliques conjugués. Huckel a introduit une approximation supplémentaire consistant à négliger toutes les interactions inter-électroniques, ce qui allégeait considérablement les calculs. Comme le signale B. Vidal [15], c'est grâce à lui que la théorie des orbitales moléculaires s'est largement répandue, en étant bien entendu l'objet d'améliorations, pour décrire les propriétés moléculaires.

Les orbitales moléculaires sont des entités tout à fait indépendantes des orbitales atomiques. Cependant pour la détermination des fonctions d'onde moléculaires, l'approximation proposée par John Edward Lennard-Jones (1894-1954) en 1929, consistant à effectuer une combinaison linéaire des orbitales atomiques, sera utilisée. Mulliken donnera à cette méthode d'approximation la dénomination de méthode LCAO (« linear combination of atomic orbitals »).

La recherche du processus de construction de la structure moléculaire a conduit Mulliken et Hund à introduire une nomenclature encore en usage aujourd'hui. Pour caractériser les états électroniques moléculaires, les lettres grecques majuscules proposées par Hund ( $\Sigma$ ,  $\Pi$ ,  $\Delta$ ) seront utilisées. Les valeurs du nombre quantique 0, 1, 2... lié aux différentes projections possibles sur l'axe internucléaire du moment angulaire orbital d'un électron seront représentées par  $\sigma$ ,  $\pi$ ,  $\delta$ ... par analogie avec la nomenclature s, p, d... utilisée pour les atomes. En 1931, Hund étend la nomenclature  $\sigma$ ,  $\pi$  aux liaisons mêmes. Une liaison simple est une liaison  $\sigma$ , une liaison double résulte d'une liaison  $\sigma$  et d'une liaison  $\pi$ , et une triple liaison d'une liaison  $\sigma$  et de deux liaisons  $\pi$ .

Ce qui différencie les deux méthodes, c'est que dans la méthode des orbitales moléculaires l'électron n'appartient pas spécifiquement aux atomes dont on utilise les orbitales atomiques, alors que dans la méthode des orbitales de valence l'électron appartient à l'atome et l'orbitale atomique est utilisée pour créer une entité de niveau supérieure. La première méthode conduit à des « orbitales délocalisées » et permet d'accéder aux niveaux d'énergie orbitale et à leurs grandeurs associées : énergies de transitions électroniques et potentiels d'ionisation. La deuxième conduit à des « orbitales localisées » entre les atomes et permet de retrouver la direction des liaisons entre les atomes et les énergies de liaison.

Au cours du premier tiers du XX<sup>e</sup> siècle, la réalité s'est transformée. Avec Antonius van den Broek (1870-1926), Henry Moseley (1887-1915) et Bohr, le concept d'élément a profondément évolué. On est passé de l'élément substance de Mendeleïev, caractérisé par le poids atomique de l'atome et dont l'individualité résulte de ses propriétés chimiques spécifiques, à l'élément arithmétique, caractérisé par son numéro atomique et dont les propriétés sont liées à des électrons décrits par quatre nombres quantiques. Gaston Bachelard (1884-1962) décrit ainsi dans *La philosophie du non* ce passage du réalisme matérialiste au réalisme mathématique : « Un élément n'est pas une hétérogénéité condensée. C'est une hétérogénéité dispersée, Son caractère élémentaire est démontré par la cohérence rationnelle qui résulte d'une distribution régulière de ses états possibles. L'élément est donc une harmonie mathématique, une harmonie rationnelle, car ce qui distribue les états possibles est une équation mathématique » ([16], p. 89).

Avec la mécanique quantique, les deux particules constituant le doublet électronique de Lewis ne peuvent être décrites de façon identique. Les doublets sont alors remplacés par des orbitales moléculaires permettant de calculer la probabilité de présence des électrons de liaison : elle est maximale entre les noyaux. Parallèlement, la force de liaison sera remplacée par l'énergie. Si une liaison chimique entre deux atomes existe, c'est parce que l'état énergétique du système constitué des deux atomes liés est inférieur à celui des deux atomes isolés. La liaison chimique stabilise le système.

[1] C'est van den Broek puis H. Moseley qui ont introduit la notion de nombre atomique ; voir [4], p. 90-106.

[2] Il convient de noter qu'en 1949, dans la traduction française de la seconde édition, le terme orbitale a été traduit par orbite. Par contre dans l'ouvrage d'André Julg (1926-2003) en 1950 (*La liaison chimique*, collection Que sais-je, PUF), on retrouve le terme orbitale.

[3] Pour plus de détails, voir [15] et [17].

[4] Le terme orbitale a en fait été introduit par Mulliken en 1932 pour désigner la fonction d'onde et éviter la confusion avec l'orbite qui représente une trajectoire.

[1] G.N. Lewis, The atom and the molecule, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1916**, *38*, p. 762-786 (<https://babel.hathitrust.org>).

[2] I. Langmuir, The arrangement of electrons in atoms and molecules, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1919**, *41*, p. 868 et *Proceedings of the National Academy of Science*, vol. V, p. 252 ([chemteam.info/Chem-History](http://chemteam.info/Chem-History)).

[3] N. Bohr, Atomic structure, *Nature*, mars **1921** ([chemteam.info/Chem-History](http://chemteam.info/Chem-History)) ; N. Bohr, The structure of the atom, *Nobel Lecture*, 11 déc. **1922**, et Der Bau der Atome und die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Elemente, *Zeitschrift für Physik*, **1922**, *9*, p. 1-67.

[4] R. McLeod, R.G. Egdell, E. Bruton (eds), *For Science, King & Country: The Life and Legacy of Henry Moseley*, **2018**, Unicorn Publishing Group, Londres.

[5] W. Pauli, On the connexion between the completion of electron groups in an atom with the complex structure of spectra, *Zeitschrift für Physik*, **1925**, *31*, p. 765 ([chemteam.info/Chem-History](http://chemteam.info/Chem-History)).

[6] R.S. Mulliken, Electronic structures of polyatomic molecules and valence. II. General considerations, *Phys. Rev.*, **1932**, *41*(1), p. 49-71 ; R.S. Mulliken, Spectroscopy, molecular orbitals, and chemical bonding, *Nobel Lecture*, **1966**.

[7] L. Pauling, The nature of the chemical bond. III. The transition from one extreme bond type to another, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, p. 988-1003.

[8] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 2<sup>nd</sup> ed., **1940**, Cornell University Press, (3<sup>rd</sup> ed., 1960, [archive.org](http://archive.org)).

[9] W.B. Jensen, The origin of the s, p, d, f orbital labels, *J. Chem. Educ.*, **2007**, *84*(5), p. 757-758.

[10] F. Hund, *Linienpektren und periodisches System der Elemente*, Springer, Berlin, **1927** (<https://books.google.com/books/about/Linienpektren.html>).

[11] J.C. Slater, Directed valence in polyatomic molecules, *Phys. Rev.*, **1931**, *37*, p. 481-489.

[12] J.J. Thomson, On the structure of the atom, *Philosophical Magazine*, **1904**, série 6, vol. 7, *39*, p. 237-266 ([chemteam.info/Chem-History](http://chemteam.info/Chem-History)) et ([archive.org](http://archive.org)).

[13] Cité par [15], p. 120 ; W. Heitler, F. London, Wechselwirkung neutraler Atome und homöopolare Bindung nach der Quantenmechanik, *Zeitschrift für Physik*, **1927**, *44*, p. 455.

[14] F. London, *Zeitschrift für Physik*, **1927**, *46*, p. 455-477 (cité par [15], p. 121 et [17]).

[15] B. Vidal, *La liaison chimique : le concept et son histoire*, **1989**, Vrin, Paris.

[16] G. Bachelard, *La philosophie du non*, 3<sup>e</sup> éd., **1962**, Presses universitaires de France, Paris.

[17] S. Esposito, A. Nadeo, The genesis of the quantum theory of the chemical bond, *Advances in Historical Studies*, **2014**, *3*, p. 229-257.

**Alain DUMON**,  
Professeur émérite, ESPE d'Aquitaine.

\* [alain.dumon@neuf.fr](mailto:alain.dumon@neuf.fr)

## Prix et distinctions

### Prix 2022 de l'Académie des sciences

Les prix de l'Académie des sciences honorent des personnalités scientifiques d'expérience ou de jeunes chercheurs en début de carrière. Parmi les lauréats 2022 sont distingués des chimistes :

- **Prix Arkema - Académie des sciences de l'innovation en chimie pour des matériaux durables** (prix annuel créé en 2021) : **Lydéric Bocquet**, directeur de recherche CNRS au Laboratoire de physique de l'École normale supérieure (ENS-PSL/CNRS/Sorbonne Université/Université Paris Cité). Ses recherches sont à l'interface entre physico-chimie des matériaux, dynamique des fluides et nanosciences. Avec son équipe, il combine expériences, théorie et modélisation pour explorer la mécanique moléculaire des fluides, à la frontière entre le continuum de la mécanique des fluides et la nature atomique de la matière, voire sa nature quantique. Ses recherches fondamentales ont ouvert des nouvelles voies dans le domaine de l'énergie osmotique, conduisant notamment à la création de la startup Sweetch Energy.

- **Prix Fédération Gay Lussac - Académie des sciences pour la chimie au cœur des enjeux de la société** (prix annuel créé en 2021) : **Christelle Hureau-Sabater**, directrice de recherche au CNRS au Laboratoire de chimie de coordination (LCC-CNRS), et **Clotilde Policar**, professeure au Laboratoire des biomolécules (CNRS/ENS-PSL/Sorbonne Université) du Département chimie de l'École normale supérieure-PSL. Passionnées par le rôle des cations métalliques dans le vivant, elles se sont illustrées en chimie bio-inorganique: Christelle Hureau-Sabater en lien avec des pathologies amyloïdes et Clotilde Policar dans la lutte contre le stress oxydant et l'imagerie des métaux en contexte biologique. Christelle Hureau-Sabater a démontré l'importance des ions cuivre et zinc dans les processus de stress oxydant et développe des approches thérapeutiques: agents captant les ions cuivre, modulation de la formation d'amyloïdes. Clotilde Policar développe des anti-oxydants catalytiques inspirés de métalloenzymes avec des perspectives thérapeutiques et des métallosondes pour des imageries non conventionnelles. Le travail de son équipe est pluridisciplinaire: chimie, biologie cellulaire, approches physiques et analytiques. Toutes deux partagent avec enthousiasme leur science au travers de nombreuses actions (conférences grand public, théâtre scientifique, expérimentations pour le jeune public) et s'impliquent dans diverses responsabilités à l'échelle nationale et internationale (FrenchBIC, SBIC).

- **Prix Segens de l'Académie des sciences** (chimie) : **Paola Arimondo**, directrice de recherche, Unité chimie biologique épigénétique (CNRS/Institut Pasteur). Elle s'intéresse aux modifications épigénétiques et à leurs implications dans les maladies, et développe avec son équipe des molécules capables de les inhiber. Son travail a ouvert une nouvelle voie avec la synthèse des premiers inhibiteurs bisubstrats de la méthylation de l'ADN et leur utilisation pour reprogrammer les cellules cancéreuses et bloquer les infections par les pathogènes. Avant son recrutement à l'Institut Pasteur,

### EFMC Prizes 2023

#### for young medicinal chemists



#### Call for nominations

To acknowledge and recognise outstanding young medicinal chemists and chemical biologists ( $\leq 12$  years after PhD) working in European industry and academia, EFMC (European Federation for Medicinal Chemistry and Chemical Biology) established the « EFMC Prize for a young medicinal chemist or chemical biologist in industry » and the « EFMC Prize for a young medicinal chemist or chemical biologist in academia ».

**Deadline : January 31, 2023.**

• [www.efmc.info/prizes](http://www.efmc.info/prizes)

elle a dirigé l'Unité de ciblage épigénétique du cancer, un laboratoire public-privé entre le CNRS et les laboratoires Pierre Fabre à Toulouse.

- **Prix Minafin** (chimie) : **Marc Mauduit**, directeur de recherche CNRS, Institut des sciences chimiques de Rennes (CNRS/Université de Rennes 1/École nationale supérieure de chimie de Rennes) – voir *L'Act. Chim.*, 479, p. 66.

- **Prix Philippe A. Guye** (chimie) : **Marie-Liesse Doublet**, directrice de recherche à l'Institut Charles Gerhardt (CNRS/Université de Montpellier/École nationale supérieure de chimie de Montpellier). Elle développe des approches théoriques originales, basées sur les concepts de liaisons chimiques et de structures électroniques, pour comprendre et prédire les propriétés physico-chimiques des matériaux périodiques. Cette chimie conceptuelle a permis la découverte de matériaux innovants et a contribué à faire de l'outil théorique un véritable allié de la science expérimentale dans le domaine du stockage électrochimique de l'énergie.

- **Prix Pierre Desnuelle** (chimie) : **David Pignol**, directeur de recherche au CEA, Institut de biosciences et biotechnologies d'Aix-Marseille (CEA/CNRS/Aix-Marseille Université). Ses recherches ont porté tout au long de sa carrière sur le rôle des ions métalliques dans les processus d'adaptation des micro-organismes à leur environnement. Ses travaux ont permis la découverte de nouveaux systèmes d'acquisition des métaux physiologiques, la caractérisation de métalloenzymes originales, ainsi que la description des mécanismes de biominéralisation conduisant à la formation de particules métalliques magnétiques impliquées dans la mobilité de certaines bactéries.

- **Médaille Berthelot** (décernée au lauréat du prix Pierre Desnuelle) : **David Pignol**.

- **Prix Ivan Peychès** (applications des sciences) : **Jean-François Guillemoles**, directeur de recherche CNRS, responsable de l'unité mixte de recherche de l'Institut photovoltaïque d'Île-de-France (IPVF-CNRS/École polytechnique/Chimie ParisTech/IPVF SAS) dont les recherches sont dédiées à l'utilisation de l'énergie solaire. Ses travaux ont permis des avancées sur des concepts à haut rendement pour la conversion de l'énergie solaire, la synthèse de nouveaux matériaux et l'ingénierie de leurs interfaces, des techniques de caractérisation basées sur la luminescence, la modélisation de matériaux et dispositifs photovoltaïques et la proposition de nouvelles applications pour le photovoltaïque.

- **Prix Aymé Poirson** (applications des sciences) : **Christophe Boisson**, directeur de recherche CNRS au laboratoire Catalyse, polymérisation, procédés et matériaux (CP2M-CNRS, CPE Lyon, Université Lyon 1). Il dirige depuis 2019 le laboratoire commun ChemistLab regroupant l'entreprise Michelin, le CP2M et l'Institut de chimie et biochimie moléculaires et supramoléculaires. Ses principales réalisations concernent la découverte de nouveaux élastomères nommés EBR (« ethylene butadiene rubber ») en collaboration avec Michelin et le développement du concept de supports activateurs pour la conception de catalyseurs métallocènes supportés pour la polymérisation des oléfines dans des procédés hétérogènes.

- **Prix Irène Joliot Curie Femme, Recherche et Entreprise** : **Marjorie Cavarroc-Weimer**, ingénieure Recherche et technologie, experte Matériaux et procédés à Safran Tech. Après quelques années consacrées au transfert de technologies comme directrice scientifique de l'Agence Innovation IMD, elle a su élargir son champ d'expertise dans les domaines de la chimie, de l'électrochimie et de la catalyse. Elle travaille sur les thématiques couches minces, traitements de surface par voie sèche et revêtements multi-fonctionnels. Nommée « expert pour les traitements de surface » par la DGA, elle fait partie de l'équipe d'experts de la Fondation L'Oréal-Unesco pour les Femmes et la Science.

- **Prix scientifique franco-taïwanais** : **Olivier Soppera**, directeur de recherche au CNRS, Institut de science des matériaux de Mulhouse (IS2M), Université de Haute-Alsace. Il conduit une recherche pour développer des procédés de structuration de matériaux fonctionnels par des méthodes photochimiques. Cette approche consiste à utiliser la lumière pour construire et façonner la matière, en 2D et 3D, intégrant des matériaux fonctionnels dans une approche multi-échelle et multi-matériaux. La complémentarité de ces approches a permis de développer des matériaux et procédés laser pour l'élaboration de capteurs à base d'oxydes métalliques utilisés dans le cadre d'applications pour la santé.

L'Académie a rendu hommage aux lauréats lors de deux cérémonies de remise des prix qui se sont tenues sous la Coupole de l'Institut de France les 18 octobre et 22 novembre derniers.

## Prix Inserm 2022

Le Prix Recherche distingue un chercheur, un enseignant-chercheur ou un clinicien chercheur dont les travaux ont particulièrement marqué le champ de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et thérapeutique et de la recherche en santé publique. Le prix Appui à la recherche est décerné à un ingénieur, technicien ou administratif pour des réalisations marquantes au service de l'accompagnement de la recherche.

Parmi les cinq prix attribués cette année figurent deux chimistes :

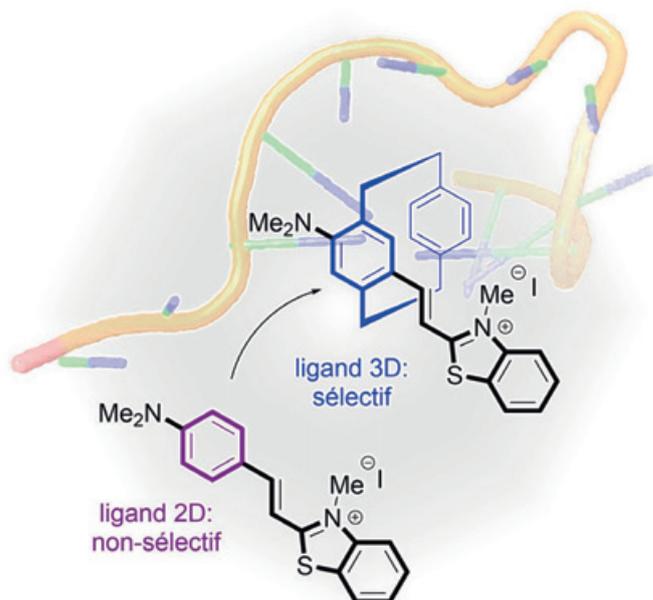
- **Prix Recherche** : **Valérie Gabelica**. Chercheuse au sein du laboratoire ARNA (unité 1212 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux), cette chimiste a notamment développé avec son équipe une méthode innovante couplant spectrométrie de masse et lumière polarisée circulairement permettant de mieux étudier la structure des acides nucléiques (ADN et ARN) et leurs interactions avec d'autres molécules. La compréhension de ces interactions ouvre la voie à la recherche de nouveaux médicaments.

- **Prix Appui à la recherche** : **Justine Bertrand-Michel**. Chimiste de formation, elle dirige depuis 2021 la plateforme MetaToul (six équipes, 40 ingénieurs, 23 systèmes d'analyse, quatre robots). Cette plateforme de métabolomique, la plus importante en France, permet l'analyse des métabolites, composés issus du métabolisme de tout être vivant (glucose, acides aminés, nucléotides...).

• Source : Inserm, 28/11/2022.

## Recherche et développement

### Des petites molécules hautement sélectives pour des thérapies ciblant l'ARN



Moduler la structure 3D d'une petite molécule plane qui interagit avec l'ARN s'avère être un puissant levier pour rendre ce ligand sélectif envers certaines structures particulières de l'ARN.  
© Erica Benedetti et Laurent Micouin.

Cibler l'ARN pour soigner des pathologies infectieuses ou cancéreuses, ou encore des maladies inflammatoires ou rares, est une activité en plein essor.

Les ARN (acides ribonucléiques) sont des molécules porteuses d'information génétique produites dans les cellules par la transcription de morceaux d'ADN (acide désoxyribonucléique). Il existe plusieurs types d'ARN de compositions chimiques similaires, mais dont la séquence et l'organisation spatiale leur confèrent des rôles distincts. Certains, très étudiés, renferment les informations nécessaires à la production de protéines (ARN messagers ou ARNm, encore appelés ARN codants); d'autres au contraire viennent moduler cette production en se liant aux ARNm (ARN interférents), d'autres encore sont impliqués dans la régulation du métabolisme cellulaire ou d'autres réactions chimiques importantes (ARN non codant). Les multiples fonctions de ces derniers ainsi que les nombreuses preuves de leur implication dans diverses pathologies expliquent l'effervescence des recherches visant à développer de nouveaux composés chimiques capables de cibler sélectivement ces ARN comme nouvelle stratégie en chimie médicinale.

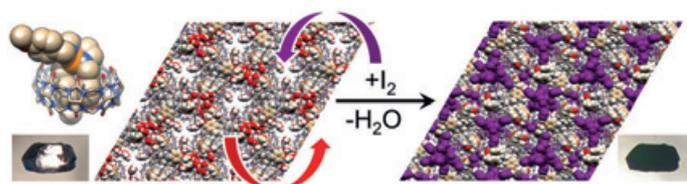
Dans ce contexte, des chimistes du Laboratoire de chimie et de biochimie pharmacologiques et toxicologiques (LCBPT, CNRS/Université Paris Cité), en collaboration avec l'Institut des neurosciences Paris Saint-Pères (CNRS/Université Paris Cité),

étudient la capacité de certaines petites molécules à se lier et interagir avec certaines zones d'ARN non codant de manière très sélective en incorporant des éléments 3D inhabituels sur leur structure. En partant d'une molécule de base plane connue pour interagir fortement avec tous types d'ARN, ils démontrent qu'il est possible de rendre ce ligand sélectif en modulant sa structure tridimensionnelle. Cette approche permet notamment d'interagir préférentiellement avec certaines structures secondaires d'ARN généralement difficiles à cibler. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour la conception de médicaments agissant sur les fonctions régulatrices des ARN non codants pour soigner des pathologies pour lesquelles le ciblage de protéines est inefficace.

• Source : CNRS, 06/12/2022.

Réf. : S. Felder, C. Sagné, E. Benedetti, L. Micouin, Small-molecule 3D ligand for RNA recognition: tuning selectivity through scaffold hopping, *ACS Chemical Biology*, 2022, <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00171>

## Un cristal moléculaire pour capturer les isotopes radioactifs de l'iode impliqués dans le cancer de la thyroïde



© David Bardelang.

Être capable de capturer les isotopes radioactifs de l'iode, produits par les centrales nucléaires, et susceptibles de se retrouver hors confinement à la suite d'un incident, est un enjeu majeur de santé publique car ces molécules peuvent être à l'origine du cancer de la thyroïde.

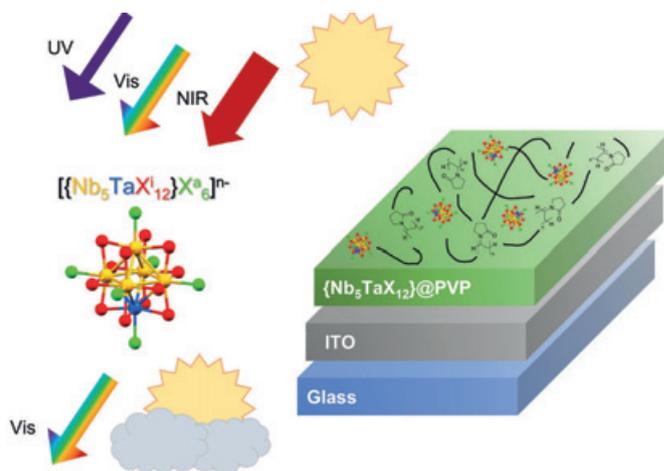
Les scientifiques de l'Institut de chimie radicalaire (CNRS/Aix-Marseille Université) viennent de découvrir un nouveau matériau qui présente des propriétés exceptionnelles d'adsorption de molécules d'iode. En effet, ces cristaux moléculaires formés par l'empilement de complexes hôte-invité (inclusion de l'invité triméthoxybenzyl-azaphosphatane dans le macrocycle hôte cucurbit[8]uril (CB[8])) comportent des canaux qui montrent une forte affinité pour les molécules d'iode qu'ils capturent spontanément et sélectivement, même lorsque ces canaux sont remplis d'eau. Cette propriété unique permettrait l'utilisation de ce matériau de manière préventive en conditions réelles pour, par exemple, capturer les isotopes radioactifs de l'iode avant qu'ils ne se propagent, ou comme adsorbants dans des cartouches de masques à gaz pour protéger des travailleurs susceptibles d'être exposés. L'attractivité de ces nouveaux matériaux réside également dans leur synthèse qui s'effectue à température ambiante et nécessite peu d'énergie.

• Source : CNRS, 17/11/2022.

Réf. : X. Yang, C. Li, M. Giorgi, D. Siri, X. Bugaut, B. Chatelet, D. Gimes *et al.*, Energy-efficient iodine uptake by a molecular host-guest crystal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.202214039>

## De nouveaux nanocomposites pour des vitrages sélectifs en toute transparence

Les bâtiments représentent une part importante de la consommation d'énergie mondiale. Pour améliorer leur régulation thermique, il est possible d'incorporer dans les vitrages des filtres absorbant sélectivement les rayonnements infrarouges proches (NIR) et ultraviolets (UV).



© Clément Lebastard.

Concevoir des revêtements pour le vitrage « simples à réaliser », transparents dans le visible et qui interagissent uniquement avec les rayonnements UV et NIR est un des projets de recherche initié au Laboratory for Innovative Key Materials and Structures\* lors de sa création en 2014. Plus précisément, les scientifiques s'intéressent à la capacité des nanocomposites à base de clusters de métaux de transition d'interagir avec les ondes électromagnétiques UV et NIR tout en restant transparents dans le domaine du visible, nanomatériaux qui pourraient ainsi être utilisés pour la régulation thermique des bâtiments.

Dans ce contexte, des équipes de l'Institut des sciences chimiques de Rennes (CNRS/Université Rennes 1/ENSCR/INSA Rennes), de l'Institut Lumière Matière (CNRS/Université Lyon 1) et du Laboratory for Innovative Key Materials and Structures (NIMS/Saint-Gobain/CNRS) sont parvenues à optimiser les propriétés optiques et électrochimiques de nanoclusters métalliques à base de tantale et niobium en faisant varier leur composition chimique et leur environnement. En combinant expériences et simulations quantiques, ils expliquent l'origine de la transparence dans le visible et de l'absorption dans les domaines UV et NIR de ces matériaux. Les nanoclusters ont ensuite été déposés sur des surfaces de verre par différents procédés de chimie en solution, bon marché et respectueux de l'environnement. Pour des nanoclusters hétérométalliques  $\{Nb_5TaCl_{12}\}^{2+}$ , ils constatent une augmentation de la sélectivité pouvant aller jusqu'à 50 % par rapport aux verres classiques. Si l'avenir commercial de ces nouveaux absorbeurs peut paraître encore lointain, ils pourraient cependant représenter une sérieuse alternative aux revêtements actuels qui font toujours appel à des architectures complexes.

• Source : CNRS, 08/11/2022.

Réf. : C. Lebastard *et al.*, High performance  $\{Nb_5TaX_{12}\}@PVP$  ( $X = Cl, Br$ ) cluster-based nanocomposites coatings for solar glazing applications, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2022, <https://doi.org/10.1080/14686996.2022.2105659> ; C. Lebastard *et al.*, Controlling the deposition process of nanoarchitectonic nanocomposites based on  $\{Nb_{6-x}Ta_xX_{12}\}^{n+}$  octahedral cluster-based building blocks ( $X^i = Cl, Br ; 0 \leq x \leq 6, n = 2, 3, 4$ ) for UV-NIR blockers coating applications, *Nanomaterials*, 2022, <https://doi.org/10.3390/nano12122052>

\*Ce laboratoire de recherche international entre le Japon et la France piloté par le NIMS, le CNRS et Saint-Gobain en collaboration avec l'Université de Rennes 1 s'est appuyé sur plusieurs décennies de recherches fondamentales menées à l'Institut des sciences chimiques de Rennes sur les clusters de métaux de transition. Ce sujet de recherche innovant a bénéficié de l'aide financière du projet ANR CLIMATE.

## De nouvelles architectures moléculaires pour déposer des molécules magnétiques sur une surface



© Kevin Bernot.

Les matériaux magnétiques moléculaires sont des objets innovants qui pourraient permettre le stockage d'information binaire, voire quantique, à une échelle très réduite. Par exemple, une molécule-aimant est un aimant formé d'une seule molécule dont l'aimantation, sous l'action d'un champ magnétique, peut présenter deux états. Il est possible de passer réversiblement d'un état à l'autre, ce qui confère à cette molécule-aimant un effet mémoire. Hélas, ces objets sont fréquemment victimes de mécanismes de relaxations magnétiques parasites qui affectent leur mémoire intrinsèque. De plus, une fois ces molécules déposées sur une surface, leur interaction avec celle-ci peut significativement diminuer leurs performances.

Des scientifiques de l'Institut des sciences chimiques de Rennes (CNRS/Université Rennes 1/ENSCR/INSA Rennes), de l'Institut de physique de Rennes (CNRS/Université Rennes 1) et de l'Université de Florence (Italie) ont utilisé la faculté de certaines chaînes-aimants [1] à s'auto-organiser sous forme de nanotubes supramoléculaires [2] pour les transformer en gels. Sous cette forme, les nanotubes magnétiques peuvent maintenant être aisément déposés sur une surface.

L'étude de ces gels par spectroscopie d'absorption des rayons X montre que l'auto-organisation sous forme de nanotubes supramoléculaires perdure dans les gels. Les résultats de diffraction X des fibres permet d'obtenir des mesures précises de ces nanotubes dans la matière molle. Enfin, des études magnétiques montrent que la propriété de chaîne-aimant, et

donc l'effet mémoire, est conservée dans les gels, qui peuvent maintenant être facilement manipulés pour former des films épais ou des sous-monocouches de chaînes-aimants [3]. Ces nouvelles architectures ouvrent des perspectives pour l'insertion d'objets moléculaires dans des dispositifs dédiés au stockage de données à l'échelle nanométrique.

• Source : CNRS, 06/12/2022.

[1] F. Houard *et al.*, Chiral supramolecular nanotubes of single-chain magnets, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201913019>

[2] F. Houard *et al.*, Single-chain magnet behavior in a finite linear hexanuclear molecule, *Chem. Sci.*, 2021, <http://dx.doi.org/10.1039/D1SC02033A>

[3] F. Houard *et al.*, Metallogels: a novel approach for the nanostructuring of single-chain magnets, *Materials Horizon*, 2022, <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/mh/d2mh01158a/unauth>

## Un nouveau liquide ionique magnétocalorique pour réfrigérer en toute sécurité



Un liquide ionique à base de complexes de gadolinium comme nouveau matériau réfrigérant magnétocalorique. © Athanassios K. Boudalis.

Les matériaux magnétocaloriques (MMC) sont des solides magnétiques dont la température change sous l'action d'un champ magnétique. Cet « effet magnétocalorique » présente un intérêt tout particulier dans les systèmes réfrigérants, surtout lorsqu'il s'agit d'atteindre de très basses températures pour lesquelles les gaz réfrigérants classiquement utilisés dans nos frigos sont inadaptés.

L'effet magnétocalorique décrit le changement de température d'une substance magnétique en réponse à l'application ou à la suppression d'un champ magnétique. Sa découverte, attribuée

# FÊTE DE LA CHIMIE

20<sup>e</sup> ÉDITION

10-11 FÉVRIER 2023

Cité des sciences et de l'industrie

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

FRANCE CHIMIE

GRUPE vyv

FRANCE CHIMIE LE-DE-FRANCE

GRUPE APICIL

Ministère des Entreprises et des Petites et Moyennes Entreprises

21

OCLRP

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

au physicien allemand Emil Warburg, remonte à 1881. Pour certains matériaux, cet effet est suffisamment grand pour être concrètement exploité dans des systèmes réfrigérants. Dans ce cas, le cycle thermodynamique de compression/détente du gaz frigorigène, exploité dans les systèmes de refroidissement conventionnels, est remplacé par un cycle thermomagnétique d'aimantation/désaimantation d'un MMC qui joue le rôle de réfrigérant. Cette alternative potentiellement plus souple, moins dangereuse et moins polluante que les technologies classiques de production de froid suscite un intérêt croissant, alimenté par des matériaux de plus en plus performants et une meilleure compréhension de leur comportement.

Outre leurs propriétés thermodynamiques intrinsèques, l'efficacité des MMC dans des systèmes réfrigérants repose essentiellement sur leur bon contact avec les surfaces des échangeurs thermiques. La plupart des MMC étant des solides souvent friables, ce contact doit être assuré par l'intermédiaire de « graisses thermiques » dans lesquelles sont dilués les MMC. En termes de performance, l'idéal serait cependant de pouvoir éviter la préparation de mélanges et utiliser les MMC purs.

Pour répondre à ce problème, une équipe de chimistes et physiciens de l'Institut de chimie de Strasbourg et de l'Institut de physique et chimie des matériaux de Strasbourg (CNRS/Université de Strasbourg) proposent d'exploiter la chimie des complexes métalliques magnétiques et les propriétés exceptionnelles des liquides ioniques (LI). Ils ont ainsi préparé un complexe de gadolinium(III) (Gd) qui constitue le premier LI magnétocalorique. Cette formulation « 2 en 1 » réunit l'effet magnétocalorique du Gd au contact thermique amélioré d'un liquide/verre comparé aux MMC solides pour atteindre des propriétés inégalées.

• Source : CNRS, 22/11/2022.

Réf. : S. Kartal, G. Rogez, J. Robert, B. Heinrich, A.K. Boudalis, A magnetocaloric glass from an ionic-liquid gadolinium complex, *ChemPhysChem*, 2022, 23, e202200213, <https://doi.org/10.1002/cphc.202200213>

## De nouvelles collaborations recherche-entreprise

### Pour développer les batteries performantes de demain

Dans un contexte de transition vers le tout électrique, développer la prochaine génération de batteries représente un enjeu très important. Dans ce domaine, l'avenir appartient aux batteries tout solide dont les objectifs majeurs sont d'augmenter la densité d'énergie pour améliorer l'autonomie des véhicules, et de permettre de réduire le temps de recharge tout en offrant une sécurité optimale. Afin d'accélérer ces développements, deux collaborations stratégiques viennent d'être lancées entre l'entreprise Blue Solutions, filiale du groupe Bolloré, pionnière dans les batteries tout solide qu'elle fabrique à une échelle industrielle en France et au Canada, et des acteurs de la recherche académique, à savoir le CNRS, Grenoble INP-Université Grenoble Alpes (UGA) et Nantes Université :

- Le **LabCom LI<sup>2</sup>** s'appuie sur l'expertise du Laboratoire d'électrochimie et de physico-chimie des matériaux et des interfaces (LEPMI, Grenoble INP-UGA/CNRS/Université Savoie Mont Blanc) pour accélérer le développement de la première batterie lithium-métal de nouvelle génération. Son objectif est de concevoir une nouvelle génération de batterie fonctionnant à température ambiante, sécuritaire et à haute densité d'énergie pour le transport électrifié et les applications au stationnaire. Il s'agit ainsi de fabriquer et de commercialiser des batteries Li-métal rechargeables pour les véhicules électriques (voitures, bus, vélos, trottinettes) ou tout

autre véhicule pouvant utiliser des batteries ou leurs éléments.

- Le **LabCom IMNBlue Lab** fait intervenir des équipes de recherche de l'Institut des matériaux Jean Rouxel (CNRS/Nantes Université) et vise également l'optimisation des batteries. Les axes de collaboration portent notamment sur la protection du matériau actif d'une des électrodes des batteries contre les réactions indésirables et la stabilisation des matériaux composant les batteries qui fonctionnent à haute tension. Il s'agit également d'identifier la meilleure composition pour permettre un fonctionnement durable en charge et décharge rapide, mais aussi de mieux comprendre les propriétés des matériaux ainsi que les mécanismes de défaillances.

Ces laboratoires communs, qui travaillent de concert avec les 150 chercheurs de Blue Solutions en France, au Canada et aux États-Unis, devraient permettre de lever les derniers verrous scientifiques et de mettre sur le marché dès 2028 une nouvelle génération de batterie lithium-métal tout solide répondant aux performances exigées, en particulier par les constructeurs automobiles.

• Source : CNRS, 30/11/2022.

### Pour concevoir des matériaux fonctionnels innovants

Trois nouveaux laboratoires communs (Labcom) viennent d'être inaugurés entre le CNRS, l'Université de Haute-Alsace et trois entreprises : Arkema, leader international de matériaux de spécialité, Aptar, un des principaux fournisseurs mondiaux d'emballages novateurs, et Velcorex, une entreprise textile implantée en Alsace.

- Avec **Arkema**, les équipes du CNRS et de l'Université de Haute-Alsace (UHA) à l'Institut de science des matériaux de Mulhouse (IS2M) mettront l'accent sur les recherches autour du développement de matériaux polymères innovants par rayonnement ultra-violet, en utilisant une technologie d'avenir sans solvant et peu énergivore appelée photopolymérisation. Tout l'enjeu de cette collaboration au sein du **Labcom Lamps** sera de caractériser des matériaux photopolymères inédits et plus durables, et de développer de nouveaux procédés de photopolymérisation pour les adhésifs et l'impression 3D notamment. Arkema, leader mondial des matériaux de spécialités, conçoit et commercialise des produits de haute performance pour la photopolymérisation (résines, photoamorceurs, etc.) pour de nombreux marchés et des formulations sur mesure pour l'impression 3D. Le groupe utilise également ce procédé pour la mise en œuvre de ses propres produits (adhésifs de spécialité, matériaux composites haute performance).

- Avec **Aptar**, spécialiste mondial des emballages utilisés dans des secteurs tels que la cosmétique, la santé et l'alimentaire, les scientifiques seront amenés à créer des emballages novateurs. Il s'agit d'élucider, de comprendre et de maîtriser les mécanismes d'interaction entre les matériaux et leur environnement. L'un des principaux objectifs du **Labcom IMPACT** est de concevoir des matériaux innovants et durables : une nouvelle étape dans la collaboration démarrée il y a plus de dix ans entre Aptar et l'IS2M.

- Lauréat d'un appel à projet de l'ANR, **Bio@tex**, Labcom lancé entre **Velcorex**, le CNRS et l'UHA, vise à fabriquer de nouveaux matériaux à base de lin et de chanvre, 100 % biosourcés, recyclables ou compostables, pour différents usages techniques (bâtiment, automobile, nautisme, mobilier urbain) pour remplacer les dérivés du pétrole et les fibres de verre.

• Source : CNRS, 01/12/2022.

### Lauréats des Trophées Responsible Care® 2022



Les Trophées Responsible Care® récompensent tous les deux ans, aux niveaux régional et national, des actions remarquables des entreprises de la chimie (PME, ETI ou grands groupes) en matière de santé, sécurité, environnement et RSE

(responsabilité sociétale d'entreprise).

Sur les trente-cinq dossiers déposés cette année au niveau national, sept entreprises de la chimie ont été récompensées :

- Catégorie Social : **Seqens**, pour sa réactivité et son adaptabilité à produire et fournir en grande quantité des solutions hydroalcooliques au début de la pandémie du Covid-19.

- Catégorie Santé : **Axplora**, pour la réalisation d'un système d'aspiration pour le chargement de fûts de produits dangereux.

- Catégorie Sécurité : **Dow**, pour l'utilisation de robots avec caméra lors d'inspection de réservoirs aériens verticaux pleins.

- Catégorie Environnement : **Lumiforte**, pour la prise en compte de l'impact environnemental dans les investissements et la supply chain.

- Catégorie Énergie : **Tronox**, pour son projet de recyclage des acides.

- Prix Coup de cœur du jury : **Solvay**, pour la promotion des sciences et des métiers de la chimie auprès des jeunes.

- Prix Collaboration gagnante : **Kem One**, pour structurer une démarche achats responsables.

Depuis la première édition des trophées, plus de deux cents dossiers ont été présentés, témoignant de l'engagement de l'industrie de la chimie dans une démarche responsable. Ces Trophées nationaux sont par ailleurs un tremplin vers les Responsible Care® Awards européens du Cefic.

• Source : France Chimie, 23/11/2022.

Retrouvez le dossier détaillant les projets récompensés sur [www.francechimie.fr/les-trophees-responsible-care](http://www.francechimie.fr/les-trophees-responsible-care)

### Trophées INPI 2022



Les Trophées de l'Institut national de la propriété industrielle récompensent des entreprises emblématiques de l'innovation française qui se distinguent par leur stratégie de développement. Sont récompensées cette année :

- Catégorie Innovation responsable : **Abolis Biotechnologies**, qui développe des micro-organismes « sur mesure » pour accélérer la transition écologique des industriels.

- Catégorie Industrie : **Europe Technologies**, qui conçoit

- Catégorie Industrie : **Europe Technologies**, qui conçoit

des pièces et sous-ensembles composites, métalliques et plastiques pour l'industrie.

- Catégorie Export : **Gattefossé**, qui développe des ingrédients d'origine naturelle pour les industries de la beauté et de la santé.

- Catégorie Recherche partenariale : **Sintermat**, qui conçoit à partir de poudres métalliques des matériaux industriels aux performances augmentées.

- Catégorie Start-up : **Vetophage**, qui propose une alternative aux antibiotiques à usage vétérinaire.

- Prix spécial du jury : **Provepharm Life Solutions**, qui réhabilite d'anciennes molécules en vue d'applications pharmaceutiques.

• Source : INPI, 30/11/2022.

### Lancement de l'association NanoMesureFrance



Les nanomatériaux constituent de formidables sources d'innovation et irriguent l'ensemble des secteurs industriels. Le développement d'innovations

durables et responsables passe cependant par une meilleure identification de ces nanomatériaux dans les différentes chaînes de valeur, la caractérisation de leurs différentes propriétés physico-chimiques clés, ou encore l'évaluation de l'émission de nano-objets aux différentes étapes du cycle de vie des produits.

L'harmonisation des méthodologies de caractérisation et l'accès à des acteurs et moyens experts sont déterminants pour répondre à ces différents enjeux et faciliter *in fine* la mise sur le marché de produits sûrs et performants dans un cadre réglementaire adapté au niveau européen.

C'est pour avancer sur ces différents sujets et créer les conditions de confiance indispensables que le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), France Chimie et la Fédération des entreprises de la beauté (FEBEA) se sont associés pour créer NanoMesureFrance\* (NMF), dont les actions de pré-normalisation seront menées en lien étroit avec les initiatives majeures dans le domaine aux niveaux européen et international.

Une vingtaine d'adhérents issus de l'industrie, grands groupes comme startups, ou du secteur académique, et représentants des producteurs et intégrateurs de nanomatériaux, des prestataires de services ou encore des fabricants d'instrumentation de mesure devraient rejoindre l'association d'ici 2023. Ils s'organiseront autour de plusieurs groupes de travail visant à aborder les problématiques spécifiques à différents secteurs : cosmétiques, nanomédecine, chimie et instrumentation/capteurs.

• Source : France Chimie, 08/12/2022.

\*[www.nanomesurefrance.fr/page/2018601-presentation-nanomesurefrance](http://www.nanomesurefrance.fr/page/2018601-presentation-nanomesurefrance)

**Chimie et Matériaux Stratégiques**

Mercredi 9 novembre 2022

Retrouvez l'intégralité du colloque en rediffusion : [https://www.youtube.com/watch?v=Fq043gF54\\_U&list=PL\\_2\\_MQVjgfgYvKZA00uA0WQd2dz5VNDfP](https://www.youtube.com/watch?v=Fq043gF54_U&list=PL_2_MQVjgfgYvKZA00uA0WQd2dz5VNDfP)



## Chimique, vous osez dire chimique ?

B. Meunier  
215 p., 20 €  
CNRS Éditions, 2022

Au travers de cet ouvrage, Bernard Meunier nous fait explorer les multiples facettes de la chimie par ses réalisations en abordant tous les sujets avec pédagogie et modération. Cet ouvrage n'a pas pour objet de nier ou travestir les réalités, mais bien de remettre au cœur du débat les faits scientifiquement avérés. Aujourd'hui, la planète Terre doit nourrir près de 8 milliards de terriens qui aspirent tous à avoir une espérance de vie proche de la nôtre : un peu plus de 90 ans pour les hommes et 92 ans pour les femmes en France. Cette espérance et cette qualité de vie ne sont pas le fruit du hasard mais bien le résultat des formidables progrès scientifiques depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle et plus particulièrement du XX<sup>e</sup> siècle. Au travers de son exploration des différentes facettes de la chimie, Bernard Meunier nous montre combien nous sommes redevables des progrès dans le domaine des sciences chimiques.

La chimie est bien une science du XXI<sup>e</sup> siècle qui, comme la physique et la biologie, fait face à de nouveaux défis de connaissances et de pratiques. Il faut que notre regard sur la chimie change. Nous ne pouvons pas garder de la chimie une image négative et refuser l'installation d'usines chimiques dans notre environnement, et en même temps importer massivement des produits à fort contenu chimique. La récente crise liée au Covid nous a montré à quel point notre dépendance peut être dangereuse. La Nature elle-même est chimique ! Elle est constituée d'équilibres que notre activité impacte et le changement climatique est bien évidemment dû à l'injection de molécules de gaz à effet de serre dans l'atmosphère. La transition énergétique que nous mettons collectivement en place ne peut se faire qu'avec la chimie ! Oui, j'ose dire chimique avec toi Bernard, et merci pour ce formidable ouvrage qui met de la raison dans ce monde où certains croient que la science est une opinion !

Stanislas Pommeret



## 35<sup>e</sup> Prix Roberval

Parmi les lauréats du concours international francophone :

- Catégorie Enseignement supérieur (mention spéciale du jury) :

**Atomes, ions, molécules ultra-froids et technologies quantiques**, par R. Kaiser, M. Leduc et H. Perrin ; préface d'A. Aspect (EDP Sciences).

- Catégorie Grand public (coup de cœur des médias) :

**Voyage au cœur de l'atome**, par S. D'Ascoli et A. Bouscal (First Editions).

- Catégorie Grand public :

**La saga CRISPR - La révolution génétique qui va changer notre espèce**, par A. Richard Zivohlava (Flammarion).

## 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° 1049 (décembre 2022)

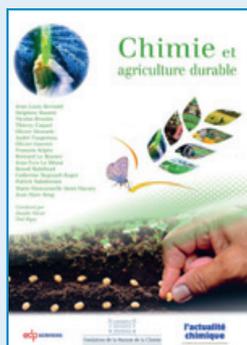
- Trois façons de « parler » de l'« objet quantique », par A. Le Rille.
- « Effet tunnel » dans une cuve à onde, par E. Schuler.
- Les métiers du vivant pour relever les défis de demain !, par S. Brocard.

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

## Vient de paraître dans la collection « Chimie et ... »

### Chimie et agriculture durable

D. Olivier, P. Rigny (coords)



Pour le grand public, les famines et les restrictions alimentaires appartiendraient au passé. Mais les menaces sont toujours là – les mauvaises herbes (adventices), les insectes ravageurs, les troubles du climat, les dégradations des sols – et plus que tout, le phénoménal accroissement de la population mondiale... tout exige l'attention constante du monde agricole. Aujourd'hui, les ressources de la technologie assurent une vie « en bonne santé » partout sur la planète. L'approche scientifique première – observation et diagnostic – enrichie par l'approche scientifique moderne accélère les progrès ; elle fait passer de l'identification des phénomènes qui limitent les croissances agricoles à la compréhension de leurs mécanismes par la chimie et la biologie modernes et à la gestion par des choix raisonnés des plantations en interaction. L'agriculture « tranquille mais active » que l'on souhaiterait explicitée dans les chapitres de cet ouvrage. La nécessité des évolutions est marquée aujourd'hui par le changement climatique. Les moyens les plus modernes sont mobilisés pour éviter la possible apocalypse : observation des cultures à partir de systèmes de satellites, gestion précise automatisée par l'informatique, traitements (biocontrôle) faits avec le souci de ménager la nature que l'on exploite pour la vie de l'humanité..., sans oublier la magnifique construction humaine que constitue la large mobilisation du monde agricole envers les objectifs communs. Ces travaux sur l'évolution des pratiques agricoles sont exposés dans ce livre. S'y ajoutent les regards, réflexions et promesses de la science la plus nouvelle déjà à l'œuvre dans les installations expérimentales : large utilisation des génomes des plantes ou construction en laboratoire d'une « nature nouvelle » grâce à cette nouvelle discipline qu'est la « biologie de synthèse ». De la mobilisation attentive du monde agricole au recrutement des techniques des laboratoires jusqu'aux impressionnantes perspectives « futuristes », cet ouvrage couvre l'irruption dans l'actualité d'un domaine qui regorge de défis vitaux.

À commander en ligne sur [laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)

13 janvier 2023

## Journée Georges Bram 2023

Paris

Thème : L'urgence climatique : un défi pour toutes les sciences ?

[www.ens.psl.eu/agenda/journee-georges-bram-2023/2023-01-13t074500](http://www.ens.psl.eu/agenda/journee-georges-bram-2023/2023-01-13t074500)

17 janvier 2023

## Mardi de la chimie durable

Webinaire

Voir p. 58.

<https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-durable>

24 janvier 2023

## SFPb 2023

Journée de la Société Française de Photobiologie

Paris

[www.photobiologie-france.fr/journee2023.html](http://www.photobiologie-france.fr/journee2023.html)

31 janvier 2023

## Sciences et médias

Paris

Voir p. 58.

<http://sciencesetmedias.org>

31 janvier-2 février 2023

## IOP food physics

Palaiseau

<https://iop.eventsair.com/food-physics-2023>

1-2 février 2023

## PhotOnline'2023

Webconférence

Voir p. 58.

<https://photonline2023.sciencesconf.org>

1-3 février 2023

## 30<sup>th</sup> Young research fellows meeting

Paris

[www.sct-asso.fr/yrfm.html](http://www.sct-asso.fr/yrfm.html)

2 février 2023

## L'essentiel de la métrologie

Paris & online

[www.cfmetrologie.com/fr/journee-technique/essentiel-metrologie-92-detail](http://www.cfmetrologie.com/fr/journee-technique/essentiel-metrologie-92-detail)

8 février 2023

## Chimie et intelligence artificielle

Paris

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

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

10-11 février 2023

## 20<sup>e</sup> Village de la chimie, des sciences de la nature et de la vie

Paris

[www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org)

14 février 2023

## GWB 2023

Global women's breakfast

International world day

<https://iupac.org/GWB>

27 février 2023

## 3<sup>rd</sup> International conference on green chemistry and catalysis

Webinar

<https://green-catalysis.conferenceseries.com>

15-17 mars 2023

## C'Nano 2023

The nanoscience meeting

Poitiers

[www.insis.cnrs.fr/fr/evenement/cnano-congress-meeting-2023](http://www.insis.cnrs.fr/fr/evenement/cnano-congress-meeting-2023)

21-24 mars 2023

## FJS 2023

JungChemikerForum

Giessen (Allemagne)

<https://symposium.jcf.io>

27-28 mars 2023

## Nanomaterials 2023

International conference on nanomaterials & nanotechnology

Paris

<https://scisynopsisconferences.com/nanomaterials>

27-29 mars 2023

## Food chemistry 2023

2<sup>nd</sup> Annual congress on food science and food chemistry

Londres (Royaume-Uni)

<https://foodchemistry.cmesociety.com>

28-30 mars 2023

## Forum Labo 2023

Paris

[www.forumlabo.com/paris/fr-fr.html](http://www.forumlabo.com/paris/fr-fr.html)

29-31 mars 2023

## Biophotoelectrochemical workshop 2023

Cambridge (Royaume-Uni)

Thème : Solar energy conversion and fundamental investigations.

[www.ch.cam.ac.uk/group/zhang/biophotoelectrochemical-workshop-2023](http://www.ch.cam.ac.uk/group/zhang/biophotoelectrochemical-workshop-2023)

3-5 avril 2023

## MicrobiotaMi 2023

Milan (Italie)

[www.microbiotami.com](http://www.microbiotami.com)

16-19 avril 2023

## 2023 FrenchBIC meeting

Brest

<http://frenchbic.cnrs.fr/2022/11/24/2023-frenchbic-meeting>

23-26 avril 2023

## 17<sup>th</sup> EFMC short course on medicinal chemistry

Oegstgeest (Pays-Bas)

[www.efmcshortcourses.org](http://www.efmcshortcourses.org)

2-5 mai 2023

## ISNT 2023

11<sup>th</sup> International symposium on nitrides

Saint-Malo

<https://isnt2023.sciencesconf.org>

15-17 mai 2023

## IMMS 23

39<sup>th</sup> Informal meeting on mass spectrometry

Paris

<https://imms23.sciencesconf.org>

22-26 Mai 2023

## Gecom-Concoord 2023

Fournols

<https://gecomconcoord23.sciencesconf.org>

23-27 mai 2023

## ICHC 2023

International conference on the history of chemistry

Vilnius (Lituanie)

[www.ichc2023vilnius.chgf.vu.lt](http://www.ichc2023vilnius.chgf.vu.lt)

## En direct du Bureau

### Cérémonie de remise des prix

Lors du séminaire de la SCF à Sète, la journée du 23 janvier sera consacrée à la remise des Grands prix et prix binationaux 2021. Les Membres distingués seront également honorés.

Conférences plénières prévues au programme :

- Anne-Marie Caminade (LCC Toulouse), prix Joseph Achille Le Bel.
- Hélène Olivier-Bourbigou (IFPEN Lyon), prix Pierre Sue.
- Alberto Credi (University of Bologna), prix franco-italien.
- Vincent L. Pecoraro (University of Michigan, E.-U.), prix franco-américain.
- Natalie Stingelin (Imperial College, Londres), prix franco-britannique.
- Pawel Zajdel (Jagiellonian University, Cracovie), prix franco-polonais.

## Grand prix 2022

### Prix Félix Trombe

Créé en 2004, ce Grand prix de la SCF est décerné avec le concours de la division Chimie industrielle (DCI) et s'adresse à toute personne ayant réalisé un développement remarquable au service de la chimie. Sont particulièrement pris en considération les travaux liés au développement durable et à la transition énergétique présentant une véritable rupture avec la technologie antérieure, comme l'a été l'œuvre de Félix Trombe.



#### • Thierry Bernoud

Diplômé de l'ESCOM, Thierry Bernoud a fondé en 1999 une première entreprise, Microcapsules Technologies, avec le concept « Bio-pearl » et la responsabilité des ventes/marketing (microcapsules de parfums pour lessives

avec un effet longue durée car fixées dans le linge, d'adoucissants, d'actifs cosmétiques et pharmaceutiques, d'antimoustiques). Ont suivi des transferts de technologie (microcapsules de type mélamine).

En 2001, il fonde Biosynthis, une entreprise axée sur la chimie verte, le développement et la fabrication d'ingrédients oléochimiques, biosourcés et biodégradables (émollients, épaississants et auxiliaires technologiques fonctionnels tels que microcapsules). Les produits proposés (bio-oléfines, bio-alkanes, squalane végétal, polyesters, cires végétales...) accompagnent la transition des secteurs cosmétiques et industriels vers plus de naturalité et de durabilité : ingrédients actifs micro-encapsulés pour l'agro-industrie (biopesticides), parfums, filtres solaires naturels, insaponifiables d'avocat, de karité. Le concept « coconut alkanes », alternative aux silicones volatiles, fait l'objet en 2009 d'un premier brevet mondial.

Historiquement basée en Ile-de-France, Biosynthis se développe aujourd'hui par l'implantation de son nouveau site industriel de 5 000 m<sup>2</sup> en Région Nouvelle-Aquitaine. Cette unité de chimie verte s'inscrit parfaitement dans l'esprit de la

## Jean-Marie Tarascon, Médaille Lavoisier



© Frédérique Plas/CNRS Photothèque.

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.

Professeur à l'Université de Picardie Jules-Verne et au Collège de France (chaire Chimie du Solide et Énergie), et directeur du Laboratoire de Réactivité et de Chimie des Solides (LRCS), Jean-Marie Tarascon est notamment reconnu pour ses travaux précurseurs dans le domaine du stockage électrochimique de l'énergie, pour lesquels il a reçu la prestigieuse Médaille d'or du CNRS en 2022\*. Ses travaux de recherche s'inscrivent durablement dans le développement de nouvelles solutions de mobilité, le stockage des énergies intermittentes, ou encore les appareils électroniques portables.

\*Voir son portrait dans *L'Act.Chim.*, 2022, 476, p. 49 et <https://lejournel.cnrs.fr/articles/jean-marie-tarascon-virtuose-de-lenergie>

société, avec notamment l'intégration d'« hydrogène vert » sur site et l'optimisation de ses procédés écoresponsables.

À ce jour, Biosynthis, qui emploie une vingtaine de personnes, a réalisé un chiffre d'affaires (CA) de 10 M€ et prévoit à horizon 2030 un CA de 50 M€ avec la création de nouveaux sites de production (< 20 000 Mt).

Depuis 1999, Thierry Bernoud a déposé vingt brevets et trente-six marques. Ces brevets lui permettent de proposer en exclusivité des ingrédients fonctionnels aux propriétés très recherchées en cosmétique tels que des paraffines végétales biodégradables, mais aussi des substituts de silicones volatiles et de l'isododécane très utilisés en maquillage (exclusivité mondiale), ou encore des polyesters biosourcés pour la production de rouges à lèvres translucides.

Biosynthis collabore actuellement sur la mise au point de bio-fuels et la production d'un carburant biosourcé, « biodégradable » à faible volume pour la Formule 1. La société prévoit déjà un nouveau site pour 2025 avec la fabrication de dérivés « palm-free », en privilégiant l'agriculture HVE (haute valeur environnementale) locale et son tout nouveau concept déposé « Eco-RSPP » (« eco-responsible substitution of palm and petrol »).

## Prix des divisions

### Chimie industrielle

#### Prix de thèse 2022



#### • Claire Delacour

Après avoir obtenu son diplôme d'ingénieur chimiste de l'ENSIACET à Toulouse, Claire Delacour a effectué sa thèse, en lien avec la société Arkema, à l'Université KU Leuven (Katholieke Universiteit Leuven), sous la

direction de Simon Kuhn, dans le cadre du projet européen (Marie Skłodowska-Curie Action) COSMIC (European Training Network for Continuous Sonication and Microwave Reactors). Son travail a consisté à développer des équipements micro/milli-fluidiques assistés par des ultrasons afin de les appliquer à des milieux hétérogènes. Il se distingue par une approche plurielle de l'utilisation des ultrasons dans des procédés continus produisant ou engageant des solides : expérimentale et numérique à la fois, multi-échelle (micro- et milli-fluidique), avec différents schémas réactionnels relevant de la précipitation ou de la cristallisation réactive ou encore du maintien en suspension de catalyseurs solides. Au cours de sa thèse, elle a effectué plusieurs détachements en Allemagne pour la conception et la réalisation d'un réacteur milli-fluidique assisté par ultrasons (Université de Göttingen et société Smart Materials à Dresde), ainsi qu'au centre de recherche Arkema de Lacq pour tester différentes applications industrielles.

Le Bureau de la DCI a été particulièrement sensible à ces travaux dans la mesure où le développement de nouveaux réacteurs plus efficaces est un aspect essentiel pour le renforcement d'une chimie industrielle plus responsable et durable.

### Prix de thèse DCI 2023

#### Appel à candidatures

La division Chimie industrielle attribue un prix de thèse à un jeune docteur ayant accompli un travail remarquable en collaboration avec une entreprise industrielle en chimie et ayant soutenu sa thèse en 2022. Le prix d'un montant de 1 000 € est complété par une inscription gratuite au prochain congrès de la division (« French industrial chemistry symposium »).

Les dossiers de candidature\* sont à adresser **avant le 30 avril 2023** (minuit).

\*<https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-industrielle/prix-de-these-dci-2023>

## Manifestations

**17 janvier 2023**

### Mardi de la chimie durable

#### Webinaire

Cette 8<sup>e</sup> édition des Mardis de la chimie durable aura pour thème « Les activations moléculaires/Couplage d'activations physique, chimique et catalytique ».

Au programme : Zacharias Amara (GBCM, CNAM Paris), Véronique Bounor-Legaré (IMP, Université de Lyon), Prince Nana Amaniampong (IC2MP, CNRS Université de Poitiers).

• **Inscription gratuite.**

<https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-durable>

**1-2 février 2023**

### PhotOnline'2023

#### Webconference

Organisée par et pour les jeunes chercheurs de la subdivision « Photochimie, photophysique et photosciences » (SP2P), PhotOnline a pour objectif de favoriser les échanges au sein de la communauté et de présenter les découvertes scientifiques (expérimentales et théoriques) sur les processus photoinduits. Cette deuxième édition est également ouverte aux conférenciers internationaux.

Au programme : Karl Borjesson (Université de Gothenburg), Peter Dedecker (KU Leuven), Adèle Laurent (Université de Nantes), Serena Silvi (Université de Bologne).

• <https://photonline2023.sciencesconf.org>

**31 janvier 2023**

Sciences | Médias

Bibliothèque nationale de France, Paris

### Scientifiques, journalistes, politiques : le bon, la brute et le truand ?

#### Ou comment interagir au service du bien commun...

Crise sanitaire, réchauffement climatique, crise de l'énergie... Rarement les scientifiques ont autant été sollicités par les politiques, rarement les politiques ont eu autant besoin des scientifiques, et rarement les journalistes – scientifiques en particulier – ont été autant exposés.

Mais décider n'est pas le rôle des scientifiques, calculer pas celui des politiques, et perroqueter la parole des uns comme des autres pas celui des journalistes...

C'est pourquoi six sociétés savantes (SFDS, SMAI, SFP, SCF, SIF, SMF) se sont alliées à l'Association des journalistes scientifiques (AJSPI) et à la BNF pour proposer cette journée de colloques.

L'objectif ? Tenter de comprendre comment fonctionne ce ménage à trois parfois houleux, et apporter des pistes pour un meilleur dialogue.

• <http://sciencesetmedias.org>



## Transformer un gaz à effet de serre en produit à forte valeur ajoutée

### Les enjeux du SF<sub>6</sub>

L'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) est un gaz issu de la réaction électrochimique entre le soufre élémentaire S<sub>8</sub> et le fluor F<sub>2</sub>. Il possède des propriétés uniques parmi lesquelles une forte constante diélectrique qui lui a valu un fort intérêt industriel, facilité par le fait qu'il soit non inflammable, non toxique pour l'homme et grandement inerte chimiquement. C'est donc sans surprise qu'il s'est imposé ces cinquante dernières années comme un isolant électrique de choix dans les installations à haute tension, un domaine qui représente aujourd'hui 80 % de la production mondiale de SF<sub>6</sub> [1].

Derrière ce succès industriel se cache cependant une facette plus tristement célèbre puisque le SF<sub>6</sub> est à ce jour le gaz à effet de serre le plus puissant. Avec un potentiel de réchauffement global 23 900 fois plus élevé que celui du CO<sub>2</sub> et un temps de vie dans l'atmosphère de 3 200 ans, il est extrêmement persistant et s'accumule depuis maintenant plusieurs décennies, passant d'environ 0 ppt en 1970 à plus de 10 ppt en 2020 (figure 1) [2-3]. Le protocole de Kyoto en 1997 a pourtant tiré la sonnette d'alarme concernant les dangers que représentent divers gaz à effet de serre, dont le SF<sub>6</sub>, et a appelé à réduire nos émissions. Cependant, faute d'alternative viable, il n'est que rarement remplacé et reste encore aujourd'hui massivement employé.

### Activer et valoriser le SF<sub>6</sub> : un défi scientifique

La substitution n'étant pas une option, la communauté scientifique s'est alors tournée vers sa dégradation et sa valorisation. Le SF<sub>6</sub> étant par nature grandement inerte, le décomposer est loin d'être évident et nécessite des conditions particulières afin d'activer une ou plusieurs liaisons soufre-fluor. Cela est particulièrement difficile compte tenu de la stabilité du SF<sub>6</sub> qui explique sa persistance dans l'atmosphère. Les premiers travaux qui ont vu le jour étaient concentrés sur la dégradation du SF<sub>6</sub>. Le but est alors de l'activer et de limiter l'impact du gaz sur l'environnement. Il a rapidement été observé que les produits de dégradation, en plus de présenter un intérêt souvent minime en synthèse organique, sont fortement toxiques pour l'homme [4]. Récemment, c'est la valorisation du SF<sub>6</sub> qui a attiré l'intérêt de la communauté scientifique puisqu'elle permet non seulement de dégrader un gaz à effet de serre, mais aussi d'utiliser les produits issus de sa dégradation dans des réactions de fluoration. Le défi est cependant tout autre puisqu'il faut ici non seulement activer le SF<sub>6</sub>, mais également contrôler sa dégradation pour ne pas complètement le décomposer et obtenir les produits souhaités.

Les exemples de valorisation du SF<sub>6</sub> sont aujourd'hui peu nombreux et datent tous d'il y a moins de dix ans, démontrant à nouveau le caractère récent de l'engouement pour ce domaine de recherche. Différentes méthodes d'activation du SF<sub>6</sub> ont été découvertes et peuvent être classées en trois grandes catégories. La première est l'utilisation de métaux de transition, la seconde est une activation électrochimique, et la dernière, la plus développée aujourd'hui, est l'utilisation de donneurs d'électrons organiques (irradiés ou non par une lumière UV) afin d'effectuer la réduction du SF<sub>6</sub>.

Les travaux que nous avons effectués se sont concentrés sur cette dernière catégorie, avec comme volonté de proposer une méthode d'activation du SF<sub>6</sub> à partir d'un réactif disponible dans le commerce, donc simple d'accès, et qui serait irradié en lumière visible, moins nocive pour l'homme que les rayons UV.

Ce réactif est nommé tétrakis(diphénylamino)éthylène (TDAE). Nous avons observé qu'en sa présence et sous lumière bleue, le SF<sub>6</sub> est activé et permet l'obtention de l'anion SF<sub>5</sub><sup>-</sup> par double transfert d'électrons. Cet anion se décompose d'ordinaire assez vite en SF<sub>4</sub>

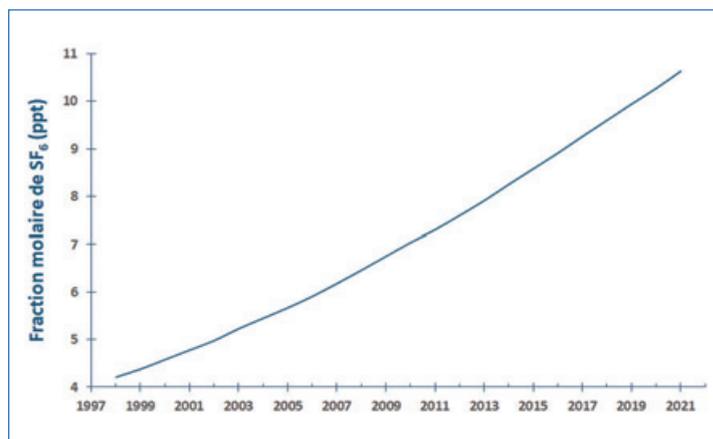


Figure 1 - Évolution de la concentration de SF<sub>6</sub> dans l'atmosphère de 1998 à 2021 [3].

mais dans notre cas, il est stabilisé par la dication de la TDAE sous la forme du sel TDAE<sup>2+</sup> F<sup>-</sup> SF<sub>5</sub><sup>-</sup> [5].

### Des produits fluorés à forte valeur ajoutée

Ce nouveau sel que nous avons généré a permis par la suite de valoriser le SF<sub>6</sub> en effectuant des réactions de fluoration visant à insérer un atome de fluor ou un groupement fluoré sur une molécule. L'intérêt de telles réactions s'explique par le fort impact du fluor sur les propriétés physico-chimiques des molécules le portant. Ainsi, ajouter du fluor permet, entre autres, d'augmenter la lipophilie de la molécule pour lui permettre de traverser plus facilement certaines membranes, ou de renforcer sa stabilité métabolique en substituant une liaison C-H par une liaison C-F. Deux industries sont particulièrement avides de ce genre de composés fluorés : l'industrie agrochimique et l'industrie pharmaceutique, pour lesquelles environ 20 % des produits contiennent au moins un atome de fluor [6]. On retrouve, par exemple, du fluor dans le Prozac (fluoxétine, antidépresseur), le Ciprobay (ciprofloxacine, antibiotique), la lufénurone (insecticide) ou la trifluraline (herbicide). Parvenir à générer ces produits fluorés à forte valeur à partir d'un gaz à effet de serre présente donc un intérêt certain.

Les premiers travaux que nous avons effectués pour valoriser le sel TDAE<sup>2+</sup> F<sup>-</sup> SF<sub>5</sub><sup>-</sup> issu du SF<sub>6</sub> se sont portés sur les réactions dites de désoxyfluoruration et désulfuration fluorante (figure 2). Cela nous a permis d'obtenir deux types de composés, les carbamoyles fluorés et les thiocarbamoyles fluorés, qui ont déjà été synthétisés au laboratoire en employant le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) [7-8]. Ce réactif de fluoration, bien qu'efficace et communément utilisé, est un liquide toxique et nécessite l'emploi d'un autre gaz toxique pour sa synthèse : le SF<sub>4</sub>. Il est ici remplacé par notre nouveau réactif, un solide simple d'utilisation et dont la synthèse provient de la dégradation d'un gaz nocif pour l'environnement. Dans ces conditions, un atome de fluor provenant du SF<sub>6</sub> a été valorisé et transféré sur une molécule d'intérêt [5].

### SF<sub>5</sub> : un candidat de choix pour l'avenir de la chimie du fluor

Parmi les groupements fluorés connus, il y en a un qui attire particulièrement l'intérêt de la communauté scientifique : le groupement pentafluorosulfanyl (SF<sub>5</sub>). Tout comme le groupement CF<sub>3</sub> auquel

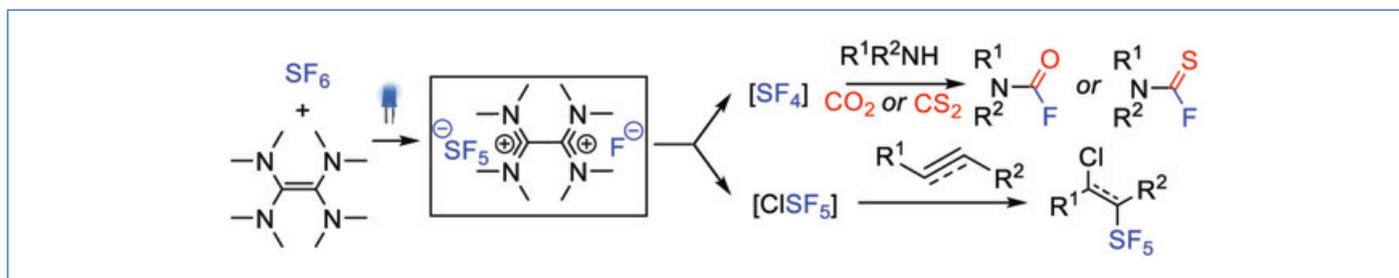


Figure 2 - Valorisation du nouveau réactif issu de  $\text{SF}_6$ :  $\text{TDAE}^{2+} \text{F}^- \text{SF}_5^-$  dans des réactions de déoxyfluoruration, désulfuration fluorante et pentafluorosulfanylation.

il est souvent comparé, le groupement  $\text{SF}_5$  modifie fortement les propriétés physico-chimiques des molécules comme évoqué précédemment. Il possède cependant un avantage que son homologue carboné n'a pas : le  $\text{CF}_3$  et ses dérivés, pourtant grandement utilisés, sont aujourd'hui remis en cause pour la toxicité environnementale des produits issus de leur décomposition en fin de vie, notamment l'acide trifluoroacétique (TFA). De récentes études ont à l'inverse démontré que la dégradation du groupement  $\text{SF}_5$  se fait plus aisément et n'entraîne pas de risque pour l'environnement [9].

Dans l'optique de se diriger vers une chimie toujours plus verte, le groupement  $\text{SF}_5$  apparaît donc comme un candidat de choix pour subvenir à la demande de produits fluorés, qui ne faiblit pas. On le retrouve déjà utilisé dans plusieurs industries chimiques qui ont déposé des brevets pour des composés pharmaceutiques comprenant le groupement  $\text{SF}_5$ . Ce dernier est fortement convoité car les méthodes pour l'incorporer sur des molécules restent aujourd'hui peu nombreuses. Proposer une voie d'accès à ce groupement à partir du  $\text{SF}_6$  nous a donc semblé intéressant.

Nos seconds travaux de valorisation de notre réactif  $\text{TDAE}^{2+} \text{F}^- \text{SF}_5^-$  nous ont amené à insérer le groupement  $\text{SF}_5$  sur des alcènes et des alcynes (figure 2). Nous sommes passés par un intermédiaire : le  $\text{SF}_5\text{Cl}$ , un gaz connu pour sa capacité à transférer le groupement  $\text{SF}_5$  sur des insaturations. Ce gaz est néanmoins toxique et généralement manipulé sous sa forme gazeuse ou en solution. La méthode choisie consiste à générer le  $\text{SF}_5\text{Cl}$  à partir de notre réactif et d'un agent de chloration : l'acide trichloroisocyanurique (TCICA).

Cette génération se fait dans un système clos contenant deux chambres interconnectées (figure 3). Dans la première, le  $\text{TDAE}^{2+} \text{F}^- \text{SF}_5^-$  et le TCICA forment le  $\text{SF}_5\text{Cl}$ . Ce dernier étant un gaz, il est volatil et va pouvoir passer dans la seconde chambre. C'est dans celle-ci que nous plaçons notre substrat (alcyne ou alcène) et un initiateur radicalaire, le triéthylborane ( $\text{BEt}_3$ ), qui vont réagir avec le  $\text{SF}_5\text{Cl}$  pour former le produit souhaité contenant le groupement  $\text{SF}_5$ . Nous avons pu ainsi insérer le groupement  $\text{SF}_5$  sur des alcynes aromatiques, aliphatiques ou mixtes, ainsi que sur des alcènes aliphatiques. Ces transformations se font avec des rendements allant de 48 à 99 % en RMN, et de 30 à 72 % en produit purifié et isolé. Cette différence s'explique notamment par la forte volatilité des composés obtenus ainsi que par l'échelle à laquelle est réalisée la réaction (0,2 mmol, soit quelques milligrammes) qui rend la purification délicate. Il s'agit de premiers travaux dans ce domaine novateur et ambitieux qui nous serviront de base pour développer des stratégies de synthèse à plus grande échelle au laboratoire.

La méthode que nous avons employée a pour avantages d'éviter tout contact avec le  $\text{SF}_5\text{Cl}$  qui est toxique et de faciliter la purification des produits finaux. Nous avons ainsi pu générer ces produits à forte valeur ajoutée en valorisant la quasi-totalité de la molécule  $\text{SF}_6$ , le tout en proposant une stratégie facilitant la manipulation de réactifs potentiellement dangereux [5].

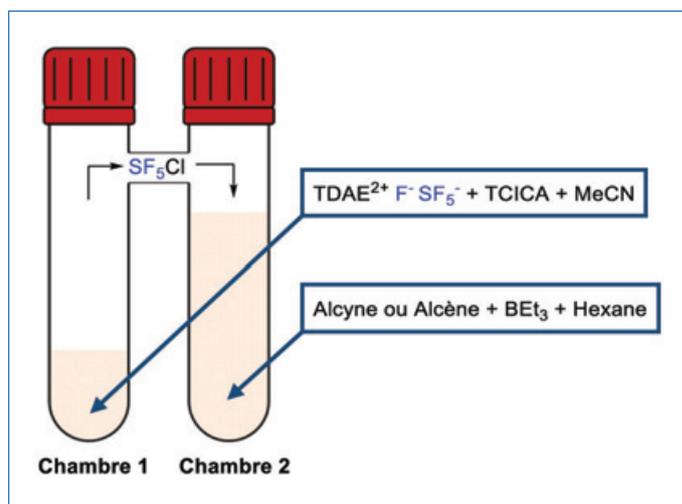


Figure 3 - Génération et réaction du  $\text{SF}_5\text{Cl}$  dans un système clos à deux chambres.

L'avenir du projet est maintenant de continuer à exploiter notre réactif issu de la valorisation du  $\text{SF}_6$  en développant de nouvelles voies d'accès aux composés porteurs du groupement  $\text{SF}_5$ , pour ainsi contribuer à la recherche sur ces deux enjeux scientifiques et environnementaux majeurs.

- [1] C.T. Dervos, P. Vassiliou, Sulfur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ ): global environmental effects and toxic byproduct formation, *J. Air & Waste Manage. Assoc.*, **2000**, 50(1), p. 137-141.
- [2] X. Zhang, H. Xiao, J. Tang, Z. Cui, Y. Zhang, Recent advances in decomposition of the most potent greenhouse gas  $\text{SF}_6$ , *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **2017**, 47(18), p. 1763-82.
- [3] X. Lan, K.W. Thoning, E.J. Dlugokencky, Trends in globally-averaged  $\text{CH}_4$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ , and  $\text{SF}_6$  determined from NOAA Global Monitoring Laboratory Measurements, Version **2022-12**, <https://doi.org/10.15138/P8XG-AA10>
- [4] W.-T. Tsai, The decomposition products of sulfur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ ): reviews of environmental and health risk analysis, *J. Fluor. Chem.*, **2007**, 128, p. 1345-52.
- [5] A. Taponard, T. Jarrosson, L. Khrouz, M. Médebielle, J. Broggi, A. Tlili, Metal-free  $\text{SF}_6$  activation: a new  $\text{SF}_5$ -based reagent enables deoxyfluorination and pentafluorosulfanylation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, e202204623.
- [6] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, Contribution of organofluorine compounds to pharmaceuticals, *ACS Omega*, **2020**, 5, p. 10633-640.
- [7] K. Onida, A. Tlili, Direct synthesis of carbamoyl fluorides by  $\text{CO}_2$  deoxyfluorination, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 12545-548.
- [8] K. Onida, L. Vanoye, A. Tlili, Direct synthesis of thiocarbamoyl fluorides and trifluoromethylamines through fluorinative desulfurization, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, p. 6106-109.
- [9] D.A. Jackson, S.A. Mabury, Environmental properties of pentafluorosulfanyl compounds: physical properties and photodegradation, *Environ. Toxicol. Chem.*, **2009**, 28(9), p. 1866-73.

Cette fiche a été préparée par **Anis TLILI\***, chargé de recherche CNRS, et **Alexis TAPONARD**, doctorant, Institut de chimie et de biochimie moléculaires et supramoléculaires (ICBMS), Université Claude Bernard Lyon 1 ([anis.tlili@univ-lyon1.fr](mailto:anis.tlili@univ-lyon1.fr)).

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

# Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site ([www.lactualitechimique.org](http://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 :

- 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 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €



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

### Dernières parutions :

- 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 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €



À commander  
chez votre libraire  
ou directement sur  
[laboutique.edpsciences.fr](http://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) :**

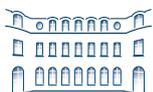
### Mode de règlement

- 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](mailto:abonnement@lactualitechimique.org) - [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)



Fondation de la Maison de la Chimie

Maison de la Chimie

28 bis rue Saint-Dominique 75007 Paris



# CHIMIE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

MERCREDI  
8 FÉVRIER 2023



[https://actions.maisondelachimie.com/colloque/  
chimie-et-intelligence-artificielle](https://actions.maisondelachimie.com/colloque/chimie-et-intelligence-artificielle)