

N° 494 - AVRIL - MAI 2024

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**MÉTAUX ET  
MÉTALLURGIE**

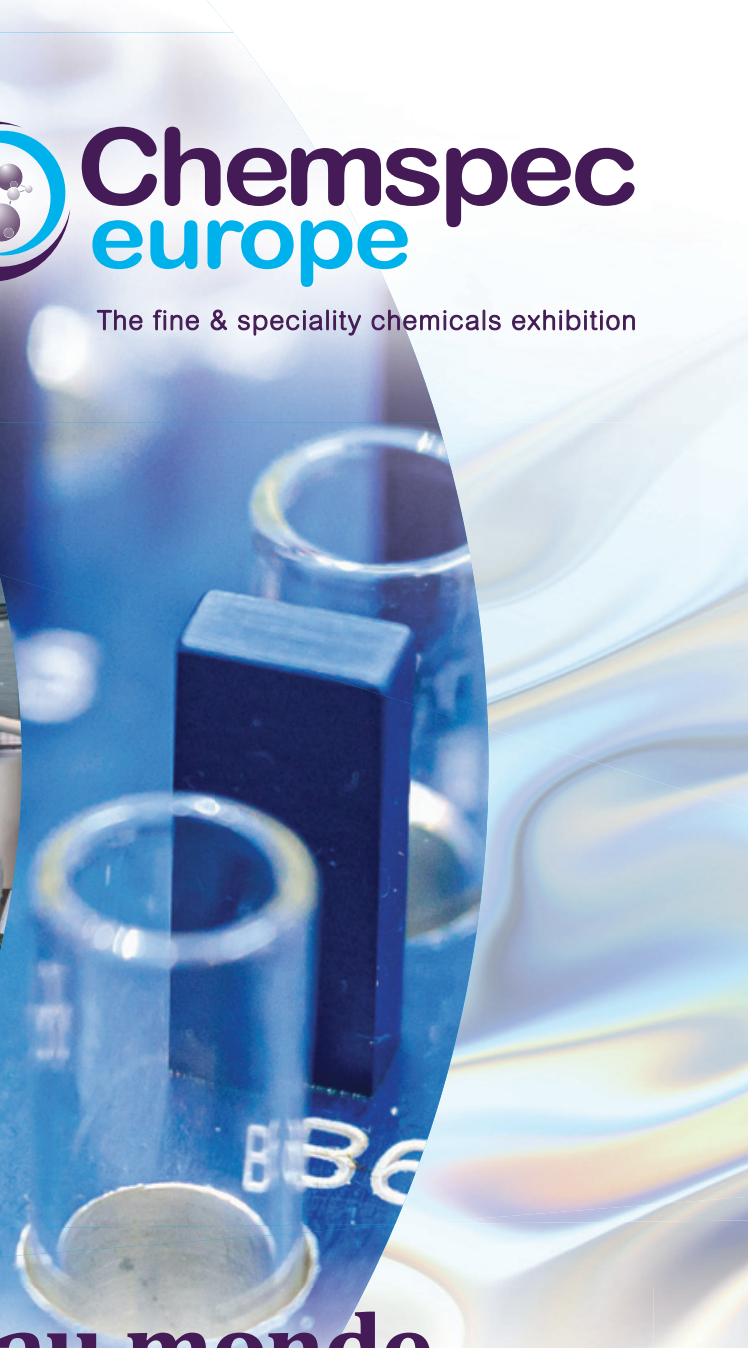
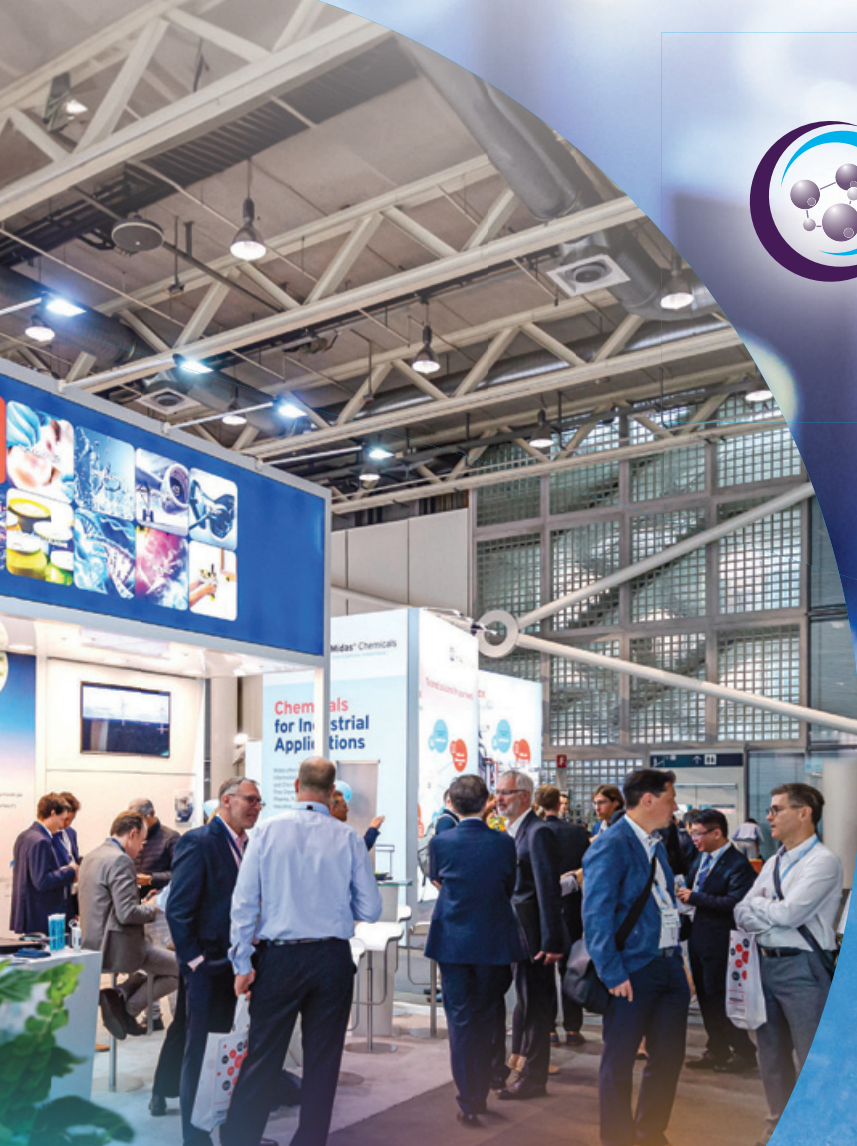
**CRISTALLOGRAPHIE**

**RADIOTRACEURS**





The fine & speciality chemicals exhibition



19 - 20 juin 2024

Messe Düsseldorf, Allemagne

# Connectez-vous au monde de la chimie fine et spécialisée

Élevez votre entreprise au niveau supérieur, nouez de nouveaux contacts et trouver des solutions sur mesure et des substances innovantes :

- Produits pharmaceutiques
- Produits chimiques fins
- Produits intermédiaires
- Produits agrochimiques
- Synthèse à façon
- Adhésifs et produits d'étanchéité
- Peintures et revêtements
- Colorants et teintures
- Arômes et parfums
- Produits issus de la chimie verte
- Nettoyage domestique et industriel
- Biocatalyseurs
- Produits chimiques d'origine biologique
- Additifs
- Produits cosmétiques
- Polymères
- Tensioactifs
- Produits pétrochimiques
- Produits chimiques pour l'électronique
- Et bien plus encore

Préparez-vous à un programme de séminaires exceptionnel riche en découvertes de haute volée :

- Agrochemical Lecture Theatre
- EFCG Crop Protection & Fine Chemicals Forum
- Pharma Lecture Theatre
- RSC Symposium
- Regulatory Services Lecture Theatre
- Innovative Start-ups



Inscrivez-vous dès maintenant pour votre visite

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

Built by



In the business of building businesses

# 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 67 – redaction@lactualitechimique.org www.lactualitechimique.org  
Rédactrice en chef : Patricia Pineau  
Editrice : Capucine Viollet

## COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, K. Cariou, P. Colombar, K. Fajerwerg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Gérard, E. Gras, N. Griffete, C. Houée-Levin, J. Lalande, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, P. Moisy, C. Monneret, X. Montagne, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A.-V. Ruzette, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, P. Walter, S. Younes  
Publication analysée ou indexée par :  
Chemical Abstracts, base de données PASCAL

## ABONNEMENT

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

## FABRICATION

MAQUETTE : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com,  
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 2024 – Tous droits de reproduction réservés  
Dépôt légal : mai 2024

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



## L'Actualité Chimique enchante et résiste

### La chimie est belle

Les lecteurs et lectrices de *L'Actualité Chimique* sont tous attachés à la revue, aux sujets, aux auteurs et le nombre de lecteurs croît doucement mais sûrement.

Nous pouvons encore séduire des lecteurs en renforçant les liens avec les chimistes du monde entier et les disciplines associées.

Nous avons une immense panoplie de sujets et de résultats. Pendant les Jeux Olympiques à Paris, la chimie sera rayonnante.

Nous sommes fiers d'appartenir à cette communauté.

### La chimie est omniprésente

Aujourd'hui, à partir des expertises et d'une organisation bien rodée, enrichie par les partenaires européens

éditeurs tels que Wiley et Chemistry Europe, nous veillons à rester dans l'air du temps : connaissance, intelligence, diffusion, ...

### Un grain de sel et d'intelligence

Le sommaire est riche et varié mais vous pouvez encore l'enrichir en partageant vos avis et vos envies. Ne laissons pas un caprice humain, dégrader un journal lu et reconnu par des personnalités mondialement connues comme Ilija Kadri ou Avelino Corma.

Préserver *L'Actualité Chimique* c'est assurer sa pérennité et sauver des vies. Nous comptons sur vous pour faire rayonner l'intelligence des chimistes du monde entier.

**Patricia Pineau,**  
Rédactrice en Chef et  
le Comité de Rédaction

<b>ÉDITORIAL</b>	<b>1</b>
• <i>L'Actualité Chimique</i> enchante et résiste, par <b>P. Pineau</b>	1
<b>CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE</b>	<b>3</b>
• À propos de zwitterions, par <b>P. Avenas</b>	3
<b>À PROPOS DE</b>	<b>4</b>
• Science and technology for a sustainable world, par <b>A. Corma</b>	4
• Cristallographie : panorama d'une science transdisciplinaire dans la recherche française d'aujourd'hui, par <b>M. Velazquez, P. Bordet, A. Van Der Lee, J. Timmins, A. Balan, D. Cabaret, R. Guinebretiere et P. Guionneau</b>	6
<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>13</b>
• Éclairage sur les matériaux ténébrescents : une exploration atomique à travers la chimie computationnelle, par <b>P. Colinet</b>	13
• Dynamique ultrarapide de molécules isolées excitées, par <b>M. Simon</b>	20
• Des polymères à empreintes moléculaires pour l'analyse de traces dans des échantillons complexes, par <b>V. Pichon, A. Combes, N. Delaunay</b>	25
• Radiotraceurs TEP au fluor-18 : une chimie douce pour le radiomarquage, par <b>M. Port, C. San, F. Dioury</b>	33
<b>HISTOIRE DE LA CHIMIE</b>	<b>46</b>
• Métaux et métallurgie de l'Antiquité au Moyen Âge, par <b>A. Dumon</b>	46
<b>EN BREF</b>	<b>54</b>
<b>AGENDA</b>	<b>59</b>
<b>ACTUALITÉS DE LA SCF</b>	<b>60</b>



Couverture :  
Carbo-calcite-Elmwood-  
Tennessee-USA.AJM7180

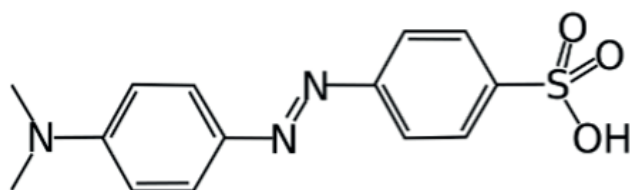


## À propos de zwitterions

Un zwitterion est une molécule globalement neutre, comportant une charge positive d'un côté et une charge négative d'un autre côté, et donc à la fois cation et anion. Le mot *zwitterion* apparaît en allemand dans une publication de 1897.

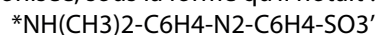
### Des travaux sur l'hélianthine

Le chimiste allemand Küster travaillait sur le méthylorange, sel de sodium de l'hélianthine, une molécule de synthèse connue comme indicateur coloré, rouge en milieu acide et jaune en milieu basique. L'hélianthine est un colorant amino-diazénylbenzène-sulfonique ainsi nommé car sa couleur jaune orangé rappelle celle des fleurs du tournesol, du genre *Helianthus*, du grec *hêlios* « soleil » et *anthos* « fleur ».



hélianthine

Küster a montré que cette molécule pouvait être doublement ionisée, sous la forme qu'il notait :



d'un côté cation ammonium et de l'autre anion sulfonique. Il qualifiait cette structure moléculaire de *Zwittergebilde* (*Zwitter* + *Gebilde* « forme »), puis plus précisément de *Zwitterion* (*Zwitter* + *Ion* « ion »), c'est-à-dire, « ion double » si l'on retient le sens premier de *Zwitter*, qui vient de *zwie*, ancienne forme de *zwei* « deux ».

### Hermaphrodite, hybride ou amphion ?

En biologie, l'allemand *Zwitter* signifie d'abord « hermaphrodite » et *Zwitterbildung* « hermaphrodisme ». L'hermaphrodisme (*hermaphrodisism* en anglais, et aussi *Hermaphroditismus* en allemand) est très répandu dans le règne végétal (avec toutes les fleurs comportant étamines et pistils), moins courant dans le règne animal (avec beaucoup de vers et de mollusques, ainsi que certains poissons). Cette appellation vient de la mythologie grecque : Hermès et Aphrodite ont eu un fils, Hermaphrodite, qui a refusé les avances de la nymphe Salmacis, et celle-ci obtint des dieux d'être fusionnée à Hermaphrodite, qui devint alors à la fois homme et femme, donc une forme double.

L'allemand *Zwitter* peut aussi signifier « hybride », bien que cette notion n'ait aucun rapport avec l'hermaphrodisme, sauf une origine double dans les deux cas. L'adoption du mot *zwitterion* par les chimistes anglais n'a pas été immédiate. Le chimiste américano-néerlandais Kolthoff écrivait en 1928 en anglais « hybridion (*Zwitterion*) +R- ». Puis, le chimiste et historien anglais de la chimie, Partington, hésitait encore en 1964 en qualifiant une molécule à la fois anion et cation de « hybrid ion (*Zwitterion*) or amphion ». Enfin, un dictionnaire de 1995 donne *amphion* (de *amphi*

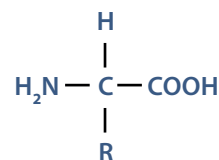
« des deux côtés » et *ion*) comme synonyme de *zwitterion*. Ce mot *amphion* est un clin d'œil (involontaire ?) à la mythologie grecque : Amphion, fils comme son jumeau Zéthos, de Zeus et d'Antiope, jouait à merveille de sa lyre, donnée par Hermès. Le nom d'Amphion est basé sur *amphi-* « des deux côtés » parce qu'il a un jumeau, mais la fin du nom, -on, n'est qu'une désinence.

Pour clore ce sujet, l'IUPAC a officialisé le terme *zwitterion*, mais pas *amphion*, ni *hybridion*, qui ne sont même pas présents dans le dictionnaire d'Oxford.

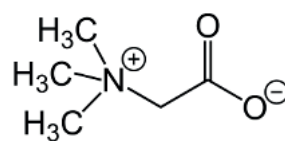
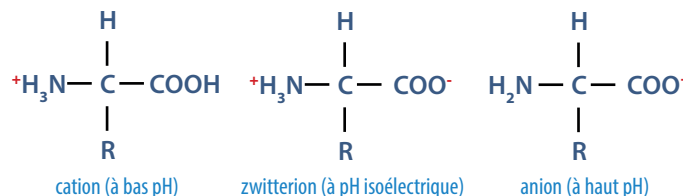
### La forme zwitterionique des acides aminés

La notion de zwitterion s'applique en particulier aux acides aminés qui, en solution aqueuse, peuvent prendre selon le pH une forme cationique, zwitterionique, ou anionique.

D'autres substances prennent la forme zwitterionique, et notamment les bêtaïnes (cf. la AC de déc. 2021).



acide aminé (forme non ionique)



glycine bêtaïne ou triméthylglycine

### Épilogue

Un zwitterion ne doit pas être confondu avec un ampholyte, c'est-à-dire une molécule amphotère à la fois acide et basique, ni avec une molécule amphiphile à la fois hydrophobe et hydrophile, même si toutes ces notions présentent certaines analogies.

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

### Science and technology for a sustainable world

The beauty and utility of science is recognized today more than ever. The fast reaction of science and technology to the challenge introduced by Covid-19 has shown the importance of fundamental research and knowledge acquisition to face present and future challenges within our society. Following this, I believe that, today, all critical boundaries between fundamental and applied science have to disappear. It is even clearer when considering the equations that are at the origin of the technological advances:

$$\begin{aligned} \text{Science} + \text{Engineering} &= \text{Technology} \\ \text{Technology} + \text{Marketing} &= \text{Innovation} \end{aligned}$$

We can see that the fundamental knowledge (Science) acquired through basic research is at the origin of any technological breakthrough.

The above also applies to the research field I work in chemistry: heterogeneous catalysis and molecular sieve catalysts. This discipline has an extraordinary impact on our daily life for mobility, making molecules for polymers, healthcare, removal of contaminants, and, in general for improving chemical processes. Catalysts are able to increase the rate of chemical reactions, while directing them towards the formation of the desired products, avoiding the formation of undesired residues. We can see that catalysis is today a core discipline when considering sustainability and circular economy.

Furthermore, catalysis plays a very relevant role in the process of decarbonization. This involves the crucial tasks of designing and developing catalysts that are both highly active and stable, particularly in the electrochemical dissociation of water into oxygen and hydrogen and for the activation of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>). These processes can facilitate the production of chemical molecules using only renewable sources of carbon and hydrogen. These sources include carbon extracted directly from atmospheric CO<sub>2</sub> (and indirectly from biomass) and hydrogen derived from water. This emphasis on advancing catalyst technologies is a must for advancing in a sustainable and environmentally friendly chemical processes. Therefore, chemistry and catalysis are facing a new era in where the starting molecules to produce fuels and chemical products will shift from fossil hydrocarbons to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>, as well as from biomass. We can see now the importance and relevance of the research carried out on CO<sub>2</sub> adsorption and separation, particularly in addressing emissions from stationary sources characterized by higher concentrations of CO<sub>2</sub>. These sources include cement and steel manufacturing, the ceramic industry, power plants and refineries, among others.

One can say that net CO<sub>2</sub> emissions would not be produced in most of the above sectors, if fossil carbon was not used to produce energy by combustion. While, this is true and we know that real sustainability will require replacing fossil fuels, we also know that we still need time to develop alternative technologies. Thus, a dual strategy becomes imperative: on one side, efforts should be intensified to maximize energy saving, minimizing the environmental impact of today existing

processes. Simultaneously, there is a need to booster the supply of renewable energies, together with recycling the CO<sub>2</sub> produced to obtain fuels and chemicals.

It should be pointed out, that many of the scientific and technological developments that were made when developing the oil refining a petrochemical and chemical industries will be key for the decarbonization program. There is no doubt that all the fundamental knowledge on chemistry and catalysis developed up to now will be at the bases for achieving the goals in the new scenarios. In fact, different solutions are contemplated for decarbonization, but none of them is seen yet as a clear unique solution. This forces researchers and inventors to keep the scenario open to all the potential solutions since more than one will probably be required to achieve the final objective. Even if we see today one of them more suitable as a final solution for a decarbonized society, the "kinetics" to reach that final state may be slow and, in the crossing of the desert, several other "solutions" will also have to be used.

There is a tendency today to think that H<sub>2</sub> is the final word. While this may be true at a longer term, we have to take into account that we still have not the definitive solutions for storing and transporting H<sub>2</sub>, provided, of course, that all the renewable energy for producing the H<sub>2</sub> required is available. Serious mass, and energy balances are required to know the requirements to substitute the ~4.5x10<sup>9</sup> metric tons per year of oil, plus ~3x10<sup>12</sup> m<sup>3</sup> of natural gas and ~8x10<sup>9</sup> Tm of carbon by renewable energy. Most of fossil carbon is used today to produce energy, but it is ~10% that is used for manufacturing chemicals. In other words, ~10% of the fossil carbon is used as a source of the carbon and hydrogen present in the chemical molecules that we produce. It appears that even in the case we can produce all the energy required from renewable sources, still we will have to obtain our chemicals containing carbon and hydrogen from renewable sources of carbon and H<sub>2</sub>, i.e. CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O and biomass. We will need then to capture and activate CO<sub>2</sub>, produce H<sub>2</sub> from water and to transform platform molecules from biomass into valuable chemical products.

In this commitment, catalysis is already playing a key role. Scientist working in catalysis are directing the efforts to achieve a nearly perfect design of catalysts by introducing the active sites that selectively will drive reactions to form the desired products. In the case of solid catalysts, to achieve a surface with well-defined and homogeneous active sites it is not trivial. This becomes even more challenging when considering the surface dynamics in the presence of reactants that have the potential to modify the nature of the initially synthesized catalysts. Then, to generate fundamental knowledge at the molecular level on the interactions and reactivity of the molecules on solid surfaces during the catalytic reactions it is important not only to understand how a given chemical process can be catalysed, but also to design new solid catalyst that can go beyond incremental



improvements. Catalysis by being interdisciplinary will require advances in nanomaterials preparation, computational chemistry and operando spectroscopic characterization of realistic catalyst and under reaction conditions. We should also consider that microkinetic studies will help to understand the reaction mechanisms and the interaction of reactants and products with the active sites. We have attempted to follow the above methodology in our work on zeolites and zeolitic catalysis, by combining the synthesis work with characterization of the materials, computational chemistry and reactivity studies. Indeed, by controlling the synthesis conditions of zeolites and by introducing new concepts for directing the synthesis, we have achieved a plethora of new zeolite structures with a wide range of pore dimensions and pore topologies that have added new possibilities to these materials for molecular separations and for selective catalysis. Furthermore, by introducing machine-learning techniques we have added new possibilities for the synthesis of zeolite materials. Also, by locating the active sites selectively in pre-established positions in the structure, and by an “ab initio” synthesis of the zeolitic structure that better stabilizes the reaction transition state for a given reaction, we have approached the catalytic behaviour of zeolites to that of enzymes.

We have also attempted to achieve well defined single or multiple active sites in catalysis by supporting single metal atoms or clusters of 3-10 atoms on different solid structures with, sometimes, unique selectivities for different chemical reactions. Finally, the preparation of multifunctional solid catalysts show the benefit to perform multistep reactions in a cascade mode with the corresponding intensification of the process and their impact on sustainability.

I always felt that besides attempting to increase the general knowledge in my discipline, I should try to transfer that knowledge into applications for improving the living standards of humankind. Following this, besides reporting our results in scientific publications, we have published a number of patents that have found applications in several industrial processes. These processes are in the frame of sustainability. I am proud that the concept of doing good science while transferring this science to the production system, has been successfully transmitted and it is now in the DNA of my students and collaborators, being this a key characteristic of the Instituto de Tecnología Química (ITQ) that we found in 1990.

- [1] A. Lattes, *Un chimiste visionnaire 1854-1941*, Nouveau Monde Editions, **2019**.
- [2] A. Corma, Heterogeneous catalysis: Understanding for designing and designing for applications, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **2006**, *55*, 6112.
- [3] A. Corma, *J. Catalysis* **2016**, *2003*, 298.
- [4] A. Corma, V. Fornes, S. Pergher, Th. L.M. Maesen, J.G. Buglass, *Nature*, **1998**, *396*, 353-356.
- [5] A. Corma, L.T. Nemeth, M. Rentz, S. Valencia, *Nature*, **2001**, *412*, 423.
- [6] A. Corma, M.J. Diaz-Cabañas, J. Martínez-Triguero, F. Rey, J. Rins, *Nature*, **2002**, *418*, 514.
- [7] M. Boronat, C. Martínez-Sánchez, D. Law, A. Corma, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, **2008**, 16316.
- [8] P.J. Bereciartua *et al.*, *Science*, **358**, **2017**, 1068.
- [9] E.M. Gallego *et al.*, *Science*, **2017**, *255*, 1051.
- [10] A. Corma, P. Serna, *Science*, **2006**, *313*, 332.
- [11] A. Abad, P. Concepcion, A. Corma, H. Garcia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4066.
- [12] A. Grirrane, A. Corma, H. Garcia, *Science*, **2008**, *322*, 1661.
- [13] L. Liu *et al.*, *Nature Mater.*, **2016**, *16*, 132.
- [14] L. Liu *et al.*, *Nature Mater.*, **2016**, *18*, 866.
- [15] C. Tébar-Soler *et al.*, *Nature Mater.*, **2023**, *22*, 762.
- [16] P. Ferri *et al.*, *Nat. Commun.*, **2023**, *14*, 2878.

## Patents:

- Process for the obtainment of a light paraffin isomerization catalyst.  
Authors: Lazaro Munoz J.J.; Corma Canos A.; Frontela Delgado J.M.  
EP0409303
- Structure material of the zeolite type with ultralarge pores and a lattice comprised of silicone and titanium oxides: its synthesis and utilization for the selective oxidation of organic products.  
Authors: Corma Canos A.; Navarro Villalba T.; Perez Pariente J.  
EP0655278B1
- Method for producing propylene oxide.  
Authors: Tsuji J.; Yamamoto J.; Canos Corma A.; Rey García F.  
US6211388B1
- Stannosilicate molecular sieves.  
Authors: Valencia Valencia S.; Canos Corma A.  
US6306364B1
- Process for the reduction of ketones and aldehydes to alcohols using a tin substituted zeolite beta  
Authors: Nemeth Laszlo T.; Canos Corma A.; Valencia Valencia S.; Moscoso J.G.; Domine M.E.  
US6191323B1
- Oxidation of ketones to esters using a tin substituted zeolite beta.  
Authors: Canos Corma A.; Nemeth Laszlo T.; Renz M.; Moscoso J.G.  
US6344583B1
- Microporous acidic oxide with catalytic properties itq-18  
Authors: Corma Canos A.; Seguí Fornes V.; Díaz Morales U.  
US6696033B2, EP1211224B1
- Allylic oxidation method for the preparation of fragrances using metal-organic compounds and gold catalysts.  
Authors: Navarro Casanova O.; Canos Corma A.; Jorret Iborra S.  
US8269048B2
- Desulphurisation materials.  
Authors: Potter G.; Wilson G.E.; Macleod N.; Lara A.C.; Canos Corma A.; Lopez Y.S.  
US8236262B2
- Process for preparation of desulphurisation materials.  
Authors: Macleod N.; Lara A.C.; Canos Corma A.; Lopez Y.S.  
US8314047B2
- Desulphurisation process.  
Authors: Wilson G.E.; Macleod N.; Vass E.M.; Lara A.C.; Corma Canos A.; Lopez Y.S.  
US8702974B2
- Process for manufacture of zeolite based catalysts for the conversion of methanol to olefins.  
Authors: Frauenrath M.; Klingelhofer S.; Burgfels G.; Canos Corma A.; Triguero Martinez J.; Mateu Corresa E.  
US2014079627A1
- Improved process for manufacture of zeolite based catalyst for the conversion of methanol olefins.  
Authors: Frauenrath M.; Klingelhofer S.; Burgfels G.; Corma Canos A.; Martinez Triguero J.; Mateu Corresa E.  
US2014058181A1
- Test unit for the study of catalysts in short contact time reactions between the catalyst and the reagents.  
Authors: Canos Corma A.; Sauvanaud L.; Melofaus F.V.  
US7378059B2, EP1457254B1
- Catalytic test device and method for the use thereof in material test.  
Authors: Corma Canos A.; Hernandez Fenollosa J.; Serra Alfaro J.M.  
US7419830B2, EP1273919B1
- Method for the preparation of a molecular sieve of the cha-type.  
Authors: Vennestrom P.; Martin N.; Moliner M.; Corma Canos A.  
US11667536B2
- Method for the removal of nitrous oxide from off gas in presence of catalyst comprising an fe-aei zeolite material essentially free of alkali metal.  
Authors: Martin N.; Moliner M.; Corma Canos A.; Vennestrom P.; Reimer J.  
US11224868B2 – EP3411132B1

### Avelino CORMA,

Instituto de Tecnología Química, Universitat Politècnica de València-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV-CSIC), Valencia, Spain.

\*acorma@itq.upv.es

# Cristallographie : panorama d'une science transdisciplinaire dans la recherche française d'aujourd'hui

Il apparaît complexe, voire impossible, de dresser un panorama exhaustif de l'activité en cristallographie dans la recherche en France du fait de son caractère éminemment transdisciplinaire. Ce n'est pas l'objet de cet article. Il ne s'agit pas non plus de relater l'importance des activités passées des chercheurs français en cristallographie. Nous ne parlerons donc ni de René Just Haüy, d'Auguste Bravais, de Louis Pasteur, de Georges Friedel, de Charles Mauguin ni des cristallographes français contemporains qui ont été présidents de l'Union International de Cristallographie (IUCr) comme André Guinier, Jean Wyard et André Authier. Cet opus vise à illustrer la dynamique actuelle de la cristallographie dans la recherche française en se concentrant sur quelques faits majeurs récents issus des domaines traditionnellement étiquetés biologie, chimie, physique et minéralogie avec un détour par la croissance cristalline, les grands instruments et l'enseignement. Par définition, le résultat est partiel et partial. Que le lecteur nous en excuse.

## La cristallographie française : une constellation de communautés

Sur le territoire français, la communauté cristallographique est, en premier lieu, représentée et animée par l'Association Française de Cristallographie (AFC). Celle-ci est organisée autour de groupes thématiques d'activités (Biologie, Chimie, Physique) et de thèmes transversaux (croissance cristalline, grands instruments, enseignement et médiation scientifique). Les cristallographes proches des minéralogistes sont également regroupés au sein de la Société Française de Minéralogie et de Cristallographie (SFMC) et du Groupe Français des Argiles (GFA). Plus largement, une constellation d'associations et de réseaux couvre les nombreuses interfaces entre la cristallographie et d'autres disciplines. Par exemple, la Société Française de Neutronique (SFN) et la Société Française de Biophysique (SFB) favorisent les interfaces entre la cristallographie et les disciplines correspondantes. Des réseaux de recherche sont très actifs dans divers domaines de la cristallographie, tels que la cristallographie structurale, la croissance cristalline et la biologie structurale, avec respectivement les réseaux professionnels  $\text{ÆCIPROCS}$ ,  $\text{CRISTECH}$  et  $\text{ReNaFoBiS}$ . Dans certaines villes, des associations locales assurent la promotion de la cristallographie sur les campus universitaires et auprès d'un public plus large (Marseille, Bordeaux, Grenoble et Strasbourg).

Le congrès général de l'AFC rassemble environ 200 participants par édition depuis 1953 – Lyon (2018), Grenoble (2021), Montpellier (2024) [1]. Ce nombre de participants est également atteint avec le congrès de Biologie Structurale Intégrative – Toulouse (2019), Paris-Saclay (2021), Marseille (2023) – et le colloque Rayons X et Matière – Nancy (2019), Aix-en-Provence (2021), Bordeaux (2023). Parmi les événements nationaux récurrents, citons la réunion des utilisateurs du synchrotron

SOLEIL et les Journées de la Diffusion Neutronique (JDN) organisées par la SFN. De nombreuses formations ou ateliers thématiques rythment également la vie de la communauté française et sont soutenus notamment par les réseaux professionnels cités ci-dessus. Le réseau  $\text{ÆCIPROCS}$ , par exemple, organise chaque année des réunions et des sessions de formation sur une grande diversité de sujets et a également mis en place une formation nationale en ligne sur la radioprotection.

Cette constellation d'activités et d'opportunités d'interaction entre cristallographes reflète la diversité de cette science et son grand dynamisme en France. L'interface avec les instances internationales, en particulier l'IUCr et l'Association Européenne de Cristallographie (ECA), est soutenue par le Comité français des unions scientifiques internationales (COFUSI) au sein de l'Académie des sciences. La dimension internationale de la cristallographie française s'est illustrée récemment dans l'organisation d'événements majeurs : la 3<sup>e</sup> école européenne et le 7<sup>e</sup> congrès européen de croissance cristalline en juillet 2022 à Paris, le 23<sup>e</sup> congrès général de l'association internationale de minéralogie en juillet 2022 à Lyon et le 33<sup>e</sup> congrès européen de cristallographie en août 2022 à Versailles.

## Activités récentes en bio-cristallographie

La communauté française de biologie structurale a été très active au cours des dernières années, se situant à la pointe de nombreux domaines de la recherche en biologie et contribuant à des développements technologiques et méthodologiques clefs. En France, comme dans le reste du monde, la révolution de la cryo-microscopie électronique (cryo-ME) combinée au développement de nouveaux outils et instruments permettant d'utiliser des cristaux de taille sub-micronique pour la détermination de la structure cristallographique, ont permis aux chercheurs de s'attaquer à des projets ambitieux, dont la plupart étaient hors de portée il y a moins d'une décennie.

Les études structurales françaises récentes, reposant souvent sur l'utilisation conjointe de la cryo-ME et la cristallographie aux rayons X, ont notamment porté sur des projets liés à la santé, permettant d'élucider les mécanismes d'action de grandes machines moléculaires et d'identifier des inhibiteurs possibles de ces complexes à des fins thérapeutiques. Des équipes de Bordeaux, Grenoble et Strasbourg ont notamment contribué à la détermination de la structure de plusieurs grands complexes protéine-acide nucléique, dont le ribosome [2] et des complexes clefs impliqués dans l'assemblage et le remodelage de la chromatine [3], ainsi que plusieurs complexes bactériens tels que l'ARN polymérase [4] et l'ADN gyrase [5]. Des chercheurs de Bordeaux et de Marseille ont également révélé la structure et le mode d'action



du système de sécrétion de type VI utilisé par les bactéries pour transférer des facteurs de virulence, tels que des toxines, dans leurs cellules hôtes [6].

La France accueille plusieurs équipes expertes dans l'étude des protéines membranaires connues pour être très difficiles à manipuler et peu propices aux études structurales. Pour relever ces défis, de nouvelles techniques d'expression, de solubilisation, de stabilisation, de cristallisation et de détermination de structures notamment par cryo-ME ont dû être développées, qui ont permis l'élucidation de plusieurs structures remarquables, telle que celle du récepteur 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine [7]. Ces projets ambitieux de biologie structurale ont également bénéficié de l'expertise de plusieurs théoriciens français, tels que Chipot et ses collègues de Nancy, qui donnent vie à ces assemblages clés grâce à des simulations de dynamique moléculaire.

La virologie structurale est également un domaine dans lequel les biologistes structuraux français de la région parisienne et de Grenoble sont particulièrement bien établis. Cusack et ses collègues ont, par exemple, déterminé les structures de plusieurs ADN et ARN polymérases virales [8], fournissant à la communauté de nouvelles cibles de médicaments antiviraux. L'étude de la structure de virus entiers et de nucléocapsides viraux a également permis de mettre en lumière les mécanismes par lesquels les nucléoprotéines viraux encapsulent les génomes viraux [9]. Plusieurs études, notamment celles menées par Gaudin et ses collègues, se sont également concentrées sur les interactions critiques entre les glycoprotéines viraux et les récepteurs cellulaires, une étape clé pour permettre l'entrée des virus dans la cellule hôte [10]. Plusieurs équipes de recherche sont par ailleurs fortement impliquées dans des projets liés au COVID-19.

Des équipes de biologie structurale en France sont également engagées dans le développement de nouvelles sources d'énergie durables et de nouveaux moyens de dépolluer les environnements. Un consortium de chercheurs toulousains et une société française de biotechnologie, *Carbios*, basée à Clermont-Ferrand, ont par exemple réussi à mettre au point une « super » enzyme capable de dégrader efficacement le poly(éthylène téréphtalate) ou PET, en grande partie responsable des millions de tonnes de plastiques qui s'accumulent dans le monde [11].

Ces succès de la biologie structurale n'auraient pas été possibles sans de nouveaux développements méthodologiques et technologiques. Par exemple, un complexe moléculaire à base de lanthanide, Tb-Xo<sub>4</sub>, facilitant la croissance de cristaux et le phasage, a été identifié par Girard et ses collègues de Grenoble et de Lyon [12]. Outre les développements récents de la cryo-ME mentionnés ci-dessus, la biologie structurale a également bénéficié de l'accès à de nouveaux instruments, tels que les lasers à électrons libres à rayons X (XFEL), et à de nouveaux développements en matière de cristallisation et de dispositifs de collecte de données, notamment pour la cristallographie sérielle à des synchrotrons tels que SOLEIL ou l'ESRF, afin de réaliser des expériences résolues en temps sur des cristaux de taille inférieure au micron.

La communauté française de biologie structurale bénéficie de l'accès à un certain nombre de grandes installations nationales et internationales, telles que SOLEIL ou l'ESRF ainsi qu'à de nombreuses plateformes technologiques grâce aux centres de l'Infrastructure française pour la biologie structurale

intégrée (FRISBI) à Strasbourg, Grenoble, Montpellier, Marseille et Paris [13].

## Activités récentes en chimie structurale

Presque toutes les universités et les centres de recherche académiques en France sont équipés de diffractomètres à rayons X pour les analyses structurales de routine et non routinières. La plupart des services de rayons X sont gérés par un ou plusieurs cristallographes qualifiés, et les groupes de recherche intégralement dédiés à la chimie structurale n'existent plus en France, bien que de nombreux cristallographes travaillent pour des groupes de recherche en chimie dans tout le pays. Il est difficile de préciser dans quelles sous-disciplines de la chimie structurale la France se distingue particulièrement car presque tous les aspects y sont couverts. À titre d'exemple, nous illustrons ci-dessous quatre des domaines dans lesquels la France est reconnue :

a) *Logiciels pour la chimie structurale*. Le développement de logiciels est une réussite en France depuis plus de quatre décennies. L'un des logiciels les plus populaires pour les affinements de Le Bail et de Rietveld par diffraction sur poudre, FULLPROF, a été développé à l'Institut Laue Langevin par Juan Rodríguez-Carvajal à Grenoble à partir de la fin des années 1980 et reçoit encore aujourd'hui des mises à jour au moins trois ou quatre fois par an. La partie affinement de Le Bail de FULLPROF avait en fait été développée en amont par le Laboratoire des Fluorures au Mans. FULLPROF est presque toujours interfacé par le logiciel graphique WINPLOTR développé depuis 1998 à l'université de Rennes (Thierry Roisnel). Un autre programme très populaire, DICVOL, a été écrit au Mans et met en œuvre la méthode de dichotomie successive pour l'indexation des pics *ab initio*. FOX qui est l'un des logiciels de résolution de structures cristallines *ab initio* les plus utilisés et les plus performants pour la diffraction sur poudre a été développé par Vincent Favre-Nicolin, co-lauréat du premier prix André Guinier de l'AFC avec Gérard Bricogne en 2020. Enfin, le programme franco-italien MAUD développé à Caen reste la référence internationale pour l'approche dite combinée où les données des expériences de diffraction sont combinées avec celles de réflectivité des rayons X ou de fluorescence X.

Plusieurs logiciels français permettent l'analyse de la densité électronique issue des données expérimentales de diffraction. MOPRO et MOPROViewer (université de Nancy), peuvent être utilisés pour affiner les densités électroniques à haute résolution par des affinements structuraux multipolaires et également pour déterminer et visualiser les quantités topologiques dérivées. Les deux programmes sont toujours en cours de développement. Une autre approche, la méthode des interactions non covalentes, a été popularisée par le programme NCIPLOT codé au Laboratoire de Chimie Théorique de Paris (Julia Contreras-García). Des extensions de la méthode, notamment le modèle du gradient indépendant, ont été proposées par des chercheurs de l'université de Reims et implémentées dans leur programme IGMPLLOT.

b) *Diffraction des rayonnements par des matériaux sous haute pression in situ*. La France dispose de plusieurs centres d'excellence pour la recherche sur les hautes pressions dans le domaine de la chimie. Le groupe dirigé par Julien Haines à l'université de Montpellier utilise la haute pression pour

synthétiser des espèces chimiques qui ne peuvent l'être autrement. Celles-ci peuvent avoir des propriétés très différentes dans des conditions non ambiantes ou modifier radicalement les propriétés des matériaux dans lesquels elles sont confinées à haute pression. Au cours des dernières années, cette recherche s'est orientée vers la synthèse sous haute pression de chaînes moléculaires linéaires ou sinusoïdales à l'intérieur des pores de différentes structures zéolithiques [14]. Un groupe de recherche de l'université de la Sorbonne à Paris (Stefan Klotz) est spécialisé dans la diffusion de neutrons par les matériaux à haute pression, par exemple dans le domaine des systèmes moléculaires simples sous haute pression, tels que l'oxygène solide [15]. Aussi, des phénomènes se produisant dans les complexes de métaux de transition, tels que les transitions de spin, sont étudiés de manière approfondie à Toulouse (Gabor Molnár) [16] et à Bordeaux (Philippe Guionneau) [17]. Ces transitions peuvent d'ailleurs être induites par la pression, la température, la lumière ou d'autres *stimuli* externes.

c) *Cristallographie et batteries*. Il existe en France plusieurs groupes de recherche reconnus et très actifs qui utilisent la diffraction des rayons X et des neutrons pour étudier le comportement *opérationnel* des batteries. Les groupes de recherche d'Amiens, de Bordeaux et de Paris collaborent dans le cadre du réseau français pour le stockage de l'énergie électrochimique (RS2E). Ils utilisent des expériences très sophistiquées impliquant des cellules électrochimiques *operando* couplées à des installations de diffraction et de spectroscopie d'absorption de laboratoire ou sur synchrotron. Dans une publication récente, ils ont montré la faisabilité de l'intercalation réversible de Li<sup>+</sup> par voie électrochimique dans les halogénures stratifiés VX<sub>3</sub> en utilisant des électrolytes superconcentrés [18]. Le groupe de Laure Monconduit de l'université de Montpellier a aussi une très bonne expérience de la recherche *operando* par diffraction et analyse de la fonction de distribution des paires sur les systèmes de batteries. Ces dernières années, il s'est orienté vers l'étude des batteries à ions de potassium comme alternative aux batteries à ions de lithium, relativement coûteuses [19].

d) *Diffraction des électrons*. Au cours des cinq dernières années, la diffraction des électrons pour la chimie structurale a été développée en France par les groupes de Caen et de Lille. Le groupe de Caen (Philippe Boullay) a montré en 2017 [20], comment les atomes d'hydrogène pouvaient être localisés dans les composés organiques. Le groupe de Lille (Pascal Roussel) est principalement impliqué dans la résolution structurale d'oxydes complexes naturels et synthétiques par une combinaison de techniques de diffraction sur poudre et d'affinement dynamique des données de diffraction électronique de précession sur des échantillons de taille submicronique [21].

## Activités récentes en physique cristalline

L'une des parties les plus vivantes de la cristallographie est depuis longtemps l'étude de la relation entre structure cristalline et propriétés physiques des matériaux, activité fortement stimulée après la découverte des cuprates supraconducteurs à haute température à la fin des années 1980, puis des manganites à magnétorésistance géante et des pnictures supraconducteurs. La compréhension des mécanismes à l'origine de

ces propriétés a nécessité une détermination détaillée de leurs diagrammes de phase structuraux en fonction de la composition (*i.e.* du niveau de dopage électronique), de la température ou de la pression. Les cristallographes français ont largement contribué à ces études, notamment les équipes d'Orsay, Caen et Grenoble, sur la base d'études de diffusion neutronique des structures cristallines et magnétiques au Laboratoire Léon Brillouin (LLB) et à l'Institut Laue Langevin (ILL). Plus récemment, l'intérêt renouvelé pour les composés présentant la coexistence ou compétition de différentes propriétés (magnéto-électricité, multiferroïsme...) a souligné le rôle central de la structure cristalline, ces effets croisés étant contrôlés par la symétrie du matériau. De nouveaux concepts sont récemment apparus dans ce domaine, tels que la ferroélectricité hybride impropre, basée par exemple sur des substitutions de cations doublement ordonnées dans des composés à base de pérovskite conduisant à une multitude de transitions de phase magnétiques et structurales. Entre autres, l'équipe de Claire V. Colin à Grenoble [22] a produit des résultats pionniers pour comprendre les mécanismes physiques du multiferroïsme et du comportement magnéto-électrique des pyroxènes magnétiques unidimensionnels, ainsi que la ferroélectricité et le magnétisme impropres hybrides dans les pérovskites doublement ordonnées NaLnMWO<sub>6</sub>. Ces travaux, basés sur des mesures de diffraction synchrotron et neutronique, mettent à profit le concept d'analyse adaptée à la symétrie, pour identifier les modes de distorsion pertinents pour les transitions de phase structurales. De nombreux travaux ont également été menés par des équipes d'Orsay (Françoise Damay) [23] et de Grenoble (Virginie Simonet) [24] sur des oxydes magnétiques non conventionnels, présentant des effets de frustration magnétique conduisant à des ordres magnétiques originaux, des distorsions structurales et des effets chiraux.

*Les transitions de phase* à haute température sont d'une importance capitale pour le comportement mécanique des céramiques industrielles. Une étude expérimentale minutieuse de l'espace réciproque couplée à une modélisation précise de l'effet des divers phénomènes (fissures, distorsions, déformation, ...) se produisant à la transition sur le signal de diffraction a été réalisée par l'équipe de Rene Guinebretière (Limoges) pour parvenir à une description quantitative de la transition de phase martensitique jusqu'à 1500 °C dans les céramiques denses de ZrO<sub>2</sub> [25]. Ceci a permis de démêler le comportement complexe de la microstructure de l'échantillon et démontre le grand potentiel de ces expériences pour comprendre les propriétés mécaniques des matériaux.

Avec les récentes avancées majeures des sources synchrotron, l'intérêt de la communauté s'oriente davantage vers l'échelle locale, telles que les *investigations in situ et/ou operando et les phénomènes rapides*. L'essor des nanosciences oblige les cristallographes à adapter leurs méthodes pour résoudre les problèmes posés pour décrire les nanostructures à l'échelle locale. L'un des angles d'attaque consiste à utiliser la fonction de distribution des paires (PDF), qui fournit des informations structurales multi-échelles indépendantes de la cristallinité du matériau. Cette technique en plein essor bénéficie aujourd'hui de lignes de faisceau synchrotron bien adaptées, telles que CRISTAL à SOLEIL, BM02-D2AM du CRG français de l'ESRF et plusieurs lignes propres de l'ESRF (ID11, ID15, ID22, ID31...).



Cette technique devient aussi de plus en plus accessible dans les laboratoires, avec la disponibilité de sources de rayonnement  $AgK\alpha$  et de détecteurs 2D efficaces. Des exemples récents concernent l'étude *in situ* de la croissance de nanoparticules de catalyseurs, la transformation de phase ou l'amorphisation de composés pharmaceutique par broyage à haute énergie *in situ* ou l'étude du confinement de l'eau dans des matériaux mésoporeux [26].

Une autre approche très différente de la structure locale concerne l'étude d'objets uniques à l'aide de l'imagerie par diffraction cohérente des rayons X. L'équipe d'Aix-Marseille de Marie-Ingrid Richard est le chef de file de cette méthode émergente qu'elle a appliquée à la reconstruction de nanoparticules catalytiques, permettant d'observer l'évolution du facettage au cours du processus catalytique [27]. Dans ce contexte, le logiciel PyNX, développé par Vincent Favre-Nicolin, est rapidement devenu un outil clé pour la reconstruction d'images à partir d'un signal de diffraction cohérente et pour la ptychographie. L'équipe d'Orsay/SOLEIL de Sylvain Ravy a également développé une expertise unique pour l'étude des ondes de densité de charge utilisant la diffraction cohérente, notamment en fournissant des résultats remarquables sur le rôle de l'ancrage de l'onde de densité de charge en surface sur son écoulement en présence d'un champ externe.

À Rennes, l'équipe d'Éric Collet, lauréat 2022 du prix Kálmán de l'ECA, joue un rôle de premier plan dans l'étude des phénomènes photo-induits par diffraction ultra-rapide [28]. Elle s'est naturellement tournée vers l'utilisation des possibilités extraordinaires offertes par les X-FELs pour ce type de mesures avec des résolutions temporelles de l'ordre de la femtoseconde. À titre d'exemple, cette équipe a récemment utilisé des données XANES pour étudier le développement du transfert de charge couplé entre métaux dans un analogue de bleu de Prusse Co-Fe et son évolution dans le temps, en montrant que la transition de spin photoinduite des atomes de Co d'un état de spin faible à un état de spin élevé induit un transfert de charge aux atomes de Fe de  $Fe^{II}$  à  $Fe^{III}$ .

## Activités récentes en minéralogie liées à la cristallographie

La communauté minéralogique entretient des liens étroits avec celle des cristallographes, issus de la physique et de la chimie. Ces collaborations ont conduit à des avancées majeures dans des domaines allant des basses températures aux pressions et températures les plus élevées accessibles expérimentalement. Nombre de ces succès résultent de la synergie entre études expérimentales et modélisations. Les cristaux formés naturellement présentent souvent des écarts par rapport à leur structure idéale, ce qui influe sur leurs propriétés et offre des indications précieuses sur leur histoire géologique. Un intérêt particulier est donc accordé à l'étude des défauts ponctuels ou étendus présents dans les minéraux, ainsi qu'aux modifications de leurs propriétés lorsque leur taille caractéristique se réduit à quelques nanomètres.

À hautes pression et température, les recherches visent à élucider la nature et les propriétés des matériaux présents au cœur des planètes. La nature des phases se formant dans ces

conditions extrêmes constitue autant de contraintes pour interpréter les observations géophysiques et établir des bilans géochimiques globaux. Des études portent ainsi sur les mécanismes d'incorporation dans les structures cristallines à haute pression d'éléments volatils. Elles sont par exemple réalisées à Paris en collaboration avec des groupes spécialisés dans la cristallographie à haute pression. Des avancées réalisées à Lille et Montpellier ont également permis d'élucider certains mécanismes de déformation des minéraux à haute pression. Elles incluent des techniques avancées de diffraction électronique et la modélisation multi-échelle de la déformation. Plus généralement, l'étude de la déformation et de la microstructure des minéraux a des implications importantes pour la compréhension des grands processus géologiques, de la convection mantellique aux orogénèses. Les recherches menées à Paris sur le maillage de la calcite ont affiné l'utilisation de ce minéral pour les études paléopiézométriques et tectoniques. Les implications géologiques des effets d'irradiation sur les minéraux sont également étudiées, notamment à Lyon.

Dans des conditions plus douces, la croissance en solution des cristaux présente un intérêt majeur pour la compréhension des environnements des surfaces planétaires. Des études portant sur les processus de nucléation des sulfates, des phosphates et des carbonates sont menées à Grenoble et à Marseille. L'incorporation d'impuretés moléculaires dans les structures cristallines est importante car l'analyse de certaines d'entre elles contribue aux reconstructions paléoclimatiques et paléoécologiques. La compréhension de la croissance cristalline au sein des organismes vivants est un domaine de recherche majeur en biominéralogie. L'expression de morphologies spécifiques, potentiellement indicatrices de biogénicité, a ainsi motivé des études détaillées de la croissance de la magnétite au sein de bactéries.

Également typiques de conditions hydrothermales, les minéraux argileux jouent un rôle clé dans de nombreux processus naturels. Il s'agit de silicates lamellaires caractérisés par un désordre d'empilement, une variabilité chimique étendue et des particules sub-micrométriques. Ils partagent ces propriétés avec d'autres phases telles que les manganates ou les imogolites. Certains incorporent également des molécules et des cations dans leur espace interfoliaire en fonction des propriétés du milieu environnant. La cristallographie des minéraux argileux est un domaine très actif en France, en forte interaction avec la cristallographie chimie. Les études menées à Grenoble, à Poitiers, à Toulouse et à Orsay visent à élucider la structure réelle de ces minéraux. Dans ce contexte, la modélisation des diagrammes de diffraction des structures lamellaires désordonnées joue un rôle crucial.

Plus proche de la perfection cristalline, mais toujours liée aux mécanismes de croissance, la formation des gemmes est un domaine fascinant dans lequel les chercheurs de Nantes et d'Aix-en-Provence ont une expertise reconnue. Les études sur la description approfondie de la symétrie cristalline et du maillage menées à Nancy apparaissent aussi de renommée mondiale. Enfin, les activités de recherche françaises liées à la cristallographie bénéficient d'un lien fort avec les collections de minéraux, telles que celles de Sorbonne Université, du Muséum national d'Histoire naturelle ou de l'École Nationale Supérieure des Mines de Paris.

## Activités récentes dans le domaine de la croissance des cristaux

L'axe transversal croissance cristalline de l'AFC a été mis en place en 2018 et est animé par le Comité Français pour la Croissance Cristalline (CFCC). Il a deux objectifs principaux autour de la croissance cristalline :

1) assurer la visibilité nationale et internationale des communautés et réseaux français, tant dans les instances scientifiques nationales qu'internationales telles que l'*International Organization for Crystal Growth*, l'*European Network of Crystal Growth* et l'*IUCr*;

2) organiser des manifestations scientifiques nationales ou internationales et coordonner diverses initiatives (ateliers, écoles, actions de formation, journées thématiques, etc.).

Plusieurs communautés scientifiques, réseaux technologiques et consortiums de recherche sont aujourd'hui fédérés au niveau français : la communauté CRISTAL centrée sur la recherche en cristallisation et précipitation industrielle, le réseau des Hautes Pressions, les membres français de l'Organisation Internationale de Cristallographie Biologique, le réseau CRISTECH pour les technologies de croissance cristalline et de cristallisation, le réseau CMDO<sup>+</sup> pour les cristaux, micro et nanostructures et dispositifs optiques, le groupement de recherche (GDR) MatÉpi, qui rassemble les experts des mécanismes de base de la croissance épitaxiale, de ses nouveaux thèmes et des technologies émergentes, ainsi que des propriétés et des applications des systèmes épitaxiaux, le GDR SAM, consacré à la science de la solidification, le GDR OXYFUN, qui se concentre sur les oxydes des métaux de transition en couches minces et sur la croissance et la caractérisation des superstructures et leur mise en œuvre dans des dispositifs et le réseau RECITAL pour les utilisateurs de la technique de dépôt par laser pulsé et de l'instrumentation connexe appliquée à la croissance cristalline en couches minces.

Par conséquent, les thèmes de recherche couverts par l'ensemble de la communauté française de la croissance cristalline ne se limitent pas aux activités de croissance des cristaux de grande taille, mais englobent également de nombreuses autres branches scientifiques et technologiques telles que notamment : les fondamentaux de la nucléation et de la croissance cristalline, les mécanismes de cristallisation, les instabilités morphologiques et/ou de croissance, les technologies de croissance et le contrôle des procédés, le développement de nouvelles méthodes et approches pour la croissance en masse, les aspects physiques, chimiques et technologiques de la formation de couches minces et de la croissance épitaxiale, les défauts structuraux et les impuretés dans les matériaux cristallins, la croissance cristalline et la caractérisation des nanostructures, la cristallisation des systèmes organiques et biologiques (cristaux organiques, macromoléculaires et biomoléculaires, matériaux cristallins de protéines et de polymères), la croissance cristalline dans une variété de champs externes et de conditions extrêmes, les progrès des méthodes d'observation et de caractérisation telles que les méthodes de surveillance *in situ* et l'analyse des propriétés physiques, structurales et chimiques des cristaux.

Les équipes françaises en croissance cristalline ont contribué à plusieurs avancées importantes dans le domaine au cours des dernières années. Des cristaux jusqu'alors jamais élaborés

ont été obtenus, tels que les cristaux rotateurs Faraday à constante de Verdet élevée comme Tb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ou les cristaux lasers Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fortement dopés à l'Yb<sup>3+</sup> [29].

De nouveaux modèles de champ de phase basés sur des observations *in situ* ont été mis en œuvre, incluant de forts effets d'anisotropie interfaciale pendant la croissance eutectique, qui sont maintenant capables de rendre compte des caractéristiques cristallographiques aux lignes triples, ouvrant de nouvelles perspectives pour la croissance épitaxiale et la croissance des nanofils [30].

De nouvelles stratégies d'ingénierie sont en cours d'élaboration pour produire des nano-couches contraintes SiGe sans défaut [31] et pour l'ingénierie de contrainte chimique du magnétisme dans les films minces d'oxyde (contrôle de la teneur en lacunes d'oxygène pendant la croissance épitaxiale de films minces PrVO<sub>3</sub> sur un substrat SrTiO<sub>3</sub> [32]).

Des plates-formes microfluidiques à base de gouttelettes ont été conçues pour optimiser les conditions et rendements de cristallisation et pour déterminer avec précision les solubilités [33].

De nouveaux dispositifs ont été mis au point pour l'imagerie par rayons X *in situ* et résolue en temps de matériaux à haute température de fusion (jusqu'à 1600 °C) avec enregistrement simultané de la radiographie par rayons X et des images de topographie de l'interface solide-liquide. Cette méthode a été appliquée à la solidification du silicium et des superalliages. La dynamique de la formation et du développement des défauts structuraux (dislocations, macles, joints de grains à petit angle) des microstructures (dendrites) et des grains peut être caractérisée pendant la solidification en utilisant ces méthodes d'imagerie à rayons X [34].

Parmi les événements les plus récents et à venir les plus significatifs organisés par les membres du CFCC, il convient de mentionner le Workshop bilatéral annuel sur les monocristaux d'oxydes, diélectriques et lasers (Lyon 2022, Berlin 2023, Grenoble 2024), qui est désormais organisé alternativement en France et en Allemagne, et les actions nationales de formation sur la *Diffraction des rayons X appliquée à la croissance cristalline* (Grenoble 2019), sur les *Fondamentaux de la croissance cristalline* (Lyon 2019) ou encore sur les *Techniques d'épitaxie de couches minces cristallines pour l'optique : physico chimie, caractérisations et applications* (Caen, 2023). Le CFCC a aussi organisé la 3<sup>e</sup> École Européenne (ESCG3) et la 7<sup>e</sup> Conférence Européenne de Croissance Cristalline (ECCG7) à Paris en 2022 et co-organisera le congrès allemand de croissance cristalline DKT2025 à Francfort, et organisera en 2028 la 20<sup>e</sup> École d'Été Internationale de Croissance Cristalline (ISSCG20) à Marseille et la 22<sup>e</sup> Conférence Internationale de Croissance Cristalline et d'Épitaxie (ICCGE22) à Grenoble.

## Vue d'ensemble et perspectives sur les grands instruments en France

La cristallographie expérimentale est basée sur l'interaction entre la matière condensée et différents types d'ondes ou de particules. Ainsi, les structures cristallines moyennes, la nature et la densité des défauts et la microstructure des polycristaux, peuvent être étudiées de façon quantitative en utilisant des rayons X, des neutrons, des électrons ou la résonance magnétique nucléaire. Le développement de cette science est donc fortement lié à notre capacité à mettre en place des instruments accessibles et performants autour de sources de



rayonnement efficaces. En France, un grand nombre de plateformes de laboratoire sont disponibles dans la plupart des principaux centres universitaires. Néanmoins, il est très clair que les Très Grandes Infrastructures de Recherche (TGIR) que sont en particulier les sources de rayonnement synchrotron et les sources de neutrons jouent un rôle crucial dans le développement de la cristallographie. Elles permettent de développer une grande diversité d'expériences basées sur la diffusion, la diffraction, l'absorption, l'émission ou l'interaction nucléaire.

L'installation européenne de rayonnement synchrotron (ESRF), située à Grenoble, récemment modernisée dans le cadre du programme Extremely Bright Source (EBS), est la source de rayons X la plus brillante au monde et la France en est le principal contributeur financier. Quarante-huit lignes de lumière sont actuellement ouvertes. Nombre d'entre elles sont consacrées à des expériences avancées sur les cristaux. Cinq de ces lignes de lumière sont exploitées directement par la communauté scientifique française en tant que « Collaborating Research Group » français (CRG-F), et une grande partie des expériences réalisées sur ces lignes est étroitement liée à la cristallographie. La source nationale française de rayonnement synchrotron, SOLEIL, a comme caractéristique principale sa très large gamme d'énergie qui s'étend de l'infrarouge aux rayons X durs. Vingt-neuf lignes de lumière sont actuellement ouvertes aux utilisateurs. Outre deux d'entre elles consacrées à la biologie structurale, plusieurs autres sont dédiées à l'étude de monocristaux ou de polycristaux par le biais de processus de diffusion, d'absorption ou d'émission de rayons X. SOLEIL a ouvert ses portes en 2008 et un ambitieux programme de modernisation a récemment été lancé et s'achèvera vers 2030. Outre l'utilisation des rayons X, les cristallographes français sont très impliqués dans l'étude des cristaux à l'aide de neutrons. L'Institut Laue-Langevin (ILL), situé à proximité de l'ESRF, a été inauguré en 1971 et constitue l'une des sources de neutrons les plus connues au monde. Il s'agit d'une source européenne associant la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni en partenariat avec onze autres pays. Un deuxième réacteur national, Orphée, situé près de Paris, a été exploité par le Laboratoire Léon Brillouin (LLB) de 1980 à 2019. Cette situation unique d'avoir deux réacteurs à neutrons en France a favorisé la croissance d'une grande communauté française d'utilisateurs de neutrons, animée par la Fédération Française de Diffusion Neutronique. Elle est en charge de six instruments différents situés à l'ILL et est fortement impliquée dans le développement de nouveaux instruments pour la Source Européenne à Spallation (ESS) à Lund (Suède). En outre, un projet d'une source nationale de neutrons de taille moyenne a été lancé.

La communauté des microscopistes électroniques français a construit un vaste réseau qui regroupe les grands centres français de microscopie électronique et les installations de tomographie par sonde atomique. Ce réseau, appelé METSA (pour Microscopie Électronique en Transmission et Sonde Atomique), associant huit plateformes régionales, offre un grand nombre d'instruments uniques et modernes. De même, les instruments de résonance magnétique nucléaire répartis sur sept plates-formes scientifiques de haut niveau sont organisés à travers le réseau IR-RMN. Principalement consacré à l'étude de la RMN du solide, ce réseau est largement utilisé par les cristallographes.

## Quelques mots sur l'enseignement de la cristallographie

En France, comme dans beaucoup d'autres pays, l'enseignement de la cristallographie se réduit au fil des révisions des contenus des cursus universitaires. L'érosion est rapide puisqu'en France ce contenu est discuté et redéfini en permanence. L'érosion semble définitive tandis que la tendance générale est à la réduction du volume d'heures d'enseignement disciplinaire. Dans ce contexte, défendre un module d'enseignement portant explicitement le terme « cristallographie » est une tâche herculéenne. Pourtant, la connaissance de la cristallographie constitue un pilier de nombreux enseignements en science des matériaux, physique et chimie du solide ou biophysique. Si la standardisation des diplômes en Europe (système LMD) a eu pour conséquence de restreindre les diplômes axés sur la cristallographie, elle a permis d'enseigner la cristallographie au niveau du doctorat. Un nombre conséquent de cours destinés aux étudiants en cours de thèse sont proposés sur les campus universitaires en France. Cela peut être considéré comme un peu tardif, mais cela a le mérite d'offrir une formation spécialisée de haut niveau centrée sur des problèmes concrets tels que l'affinement des structures cristallines des macromolécules, la détermination des paramètres microstructuraux ou la détermination structurale intégrative en biologie. Pour pallier le manque de formation initiale en cristallographie, de nombreuses initiatives ingénieuses sont prises, par exemple sous la forme de Massive Open Online Courses ou MOOCs.

Aussi, la dichotomie entre le dynamisme remarquable de la communauté des cristallographes et la perte substantielle et régulière d'heures d'enseignements dans cette discipline commence à faire bouger les lignes. L'année 2014 de la cristallographie impulsée par l'IUCr n'y est pas étrangère. Au cours de cette année, en effet, la France a été le théâtre d'un nombre incroyable de manifestations de toutes sortes témoignant ainsi d'un véritable engouement pour la cristallographie. L'enthousiasme du grand public a donné une énergie nouvelle à tous les acteurs français de la cristallographie et a résonné dans de nombreux esprits. Une première réplique majeure de cet événement a été la réintroduction en 2019 de la cristallographie dans le programme national des sciences au lycée. La cristallographie s'est révélée néanmoins ardue pour les enseignants du secondaire. Il faut donc les former. De nombreuses initiatives en ce sens sont en cours, grâce par exemple aux Maisons pour la Science.

Pour les plus jeunes ou le grand public, la France s'est également appuyée sur le dynamisme insufflé en 2014. Chaque année, des événements de médiation scientifique autour de la cristallographie sont organisés. Parmi eux, les concours de croissance cristalline qui se déroulent dans de nombreux centres universitaires (Bordeaux, Marseille, Nancy, Strasbourg...) touchent annuellement plusieurs milliers de collégiens et lycéens et permettent à de nombreux pédagogues d'échanger leurs connaissances sur la cristallographie.

Tout ceci est positif. Cependant, le maintien d'un enseignement *continu* et non optionnel de la cristallographie sur une longue partie du cursus de l'enseignement supérieur est un combat qui confine probablement au mythe de Sisyphe.

Cet article est une adaptation, une traduction et une mise à jour de l'article initialement publié en langue anglaise par les mêmes auteurs dans l'UcR Newsletter, **2022**, volume 30, 1 (27 p.), « Crystallography in France, a selective instant view ».

[1] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Association\\_fran%C3%A7aise\\_de\\_cristallographie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Association_fran%C3%A7aise_de_cristallographie)

[2] S. Natchiar *et al.*, *Nature*, **2017**, *551*, 472-77 ; A. Herrero del Valle *et al.*, *Nat. Microb.*, **2020**, *5*, p. 554-61 ; M. W. Webster *et al.*, *Science*, **2020**, *369*, 1355-59.

[3] G. Papai *et al.*, *Nature*, **2020**, *577*, 711-16 ; R. Boopathi *et al.*, *Nucleic Acids Research*, **2020**, *48*, 5735-48.

[4] M. Abdelkareem *et al.*, *Molecular Cell*, **2019**, *75*, 298-309.e4.

[5] A. Vanden Broeck *et al.*, *Nat. Comm.*, **2019**, *10*, 4935.

[6] N. Flaugnatti *et al.*, *EMBO J.*, **2020**, *39*, e104129.

[7] L. Polovinkin *et al.*, *Nature*, **2018**, *563*, p. 275-79.

[8] J. Wandzik *et al.*, *Cell*, **2020**, *181*, 877-893.e21.

[9] A. Desfosses *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2019**, *116*, 4256-64.

[10] L. Belot *et al.*, *PLoS Path.*, **2020**, *16*, e1008383.

[11] V. Tournier *et al.*, *Nature*, **2020**, *580*, p. 216-19.

[12] S. Engilberge *et al.*, *J. Appl. Cryst.*, **2019**, *52*, p. 722-31.

[13] <https://frisbi.eu/>

[14] D. Paliwoda *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2022**, *61*, 18059-18066.

[15] S. Klotz, *J. Low-Temp. Phys.*, **2018**, *192*, p. 1-18.

[16] D. Paliwoda *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2022**, *61*, 15991-16002.

[17] E. Tailleur *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 14495-14499 ; P. Guionneau *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 271483.

[18] N. Dubouis *et al.*, *Nature. Mater.*, **2021**, *20*, 1545-1550.

[19] R. Wernert *et al.*, *ACS Appl. Energy Mater.*, **2022**, *5*, 14913-14921.

[20] L. Palatinus *et al.*, *Science*, **2017**, *355*, p. 166-169.

[21] M. A. Gómez-Torres *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2020**, *59*, 5929-5938.

[22] P. Zuo *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 8478-89.

[23] N. Matsubara *et al.*, *Phys. Rev. B*, **2019**, *100*, 220406(R).

[24] M. Ramakrishnan *et al.*, *npj Quantum Mater.*, **2019**, *4*, p. 60.

[25] R. Guinebrière *et al.*, *Phys. Rev. Materials*, **2022**, *6*-1, 013602.

[26] H. Khoder *et al.*, *Acta Cryst.*, **2020**, *A76*, p. 589-599.

[27] M. Dupraz *et al.*, *Nat. Commun.*, **2022**, *13*, 3003.

[28] M. Chergui et E. Collet, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 16, 11025-11065.

[29] Ph. Veber *et al.*, *CrystEngComm*, **2015**, *17*(3), p. 492-497.

[30] M. Ignacio *et al.*, *Phys. Rev. Mater.*, **2019**, *3*(11), 113402 ; S. Akamatsu *et al.*, *Met. Mater. Trans. A*, **2021**, *52*(10), 4533-4545.

[31] Th. David *et al.*, *Scientific Reports*, **2018**, *8*, 2891.

[32] D. Kumar *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, *12*(31), 35606-35613.

[33] G. Peybernès *et al.*, *Cryst. Growth & Des.*, **2020**, *20*(6), 3882-3887.

[34] G. Reinhart *et al.*, *Acta Mater.*, **2020**, *194*, p. 68-79.

**Pierre BORDET** est directeur de recherche émérite CNRS à l'Institut Néel de Grenoble ; ancien vice-président de l'AFC pour la physique (janvier 2013-janvier 2022).

**Arie VAN DER LEE** est chercheur au CNRS à l'Institut Européen des Membranes à Montpellier ; ancien vice-président de l'AFC pour la chimie (janvier 2017-janvier 2022) ; actuel vice-président de l'European Crystallographic Association.

**Joanna TIMMINS** est directrice de recherche CNRS à l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble ; ancienne vice-présidente de l'AFC pour la biologie (janvier 2017-janvier 2022).

**Étienne BALAN** est professeur à l'Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie de Sorbonne Université à Paris.

**Delphine CABARET** est professeur à l'Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie de Sorbonne Université à Paris et membre du comité exécutif de l'AFC.

**René GUINEBRIÈRE** est professeur à l'université de Limoges à l'Institut de Recherche sur les Céramiques et ancien président de l'AFC (janvier 2013-janvier 2017).

**Matias VELAZQUEZ\*** est directeur de recherche CNRS au Laboratoire Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés (SIMaP) à Grenoble et actuel vice-président de l'AFC pour la chimie.

**Philippe GUIONNEAU** est professeur à l'université de Bordeaux à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux et ancien président de l'AFC (janvier 2017-janvier 2022).

\*matias.velazquez@grenoble-inp.fr



## Éclairage sur les matériaux ténébrescents : une exploration atomique à travers la chimie computationnelle

**Résumé** Les matériaux naturels ténébrescents (photochromisme réversible), sont connus des géologues depuis les années 1970 mais ont été étudiés plus attentivement seulement récemment. Leur grande adaptabilité, ainsi que leur stabilité associés à une bonne réversibilité du photochromisme leur confèrent un grand intérêt. La sodalite ( $\text{Na}_8(\text{AlSiO}_4)_6\text{Cl}_2$ ) en est un exemple, et le mécanisme supposé consiste en un transfert photo-induit réversible d'un électron depuis une impureté vers une lacune de chlore, menant à la formation d'un électron piégé dans une lacune cristalline. Cet électron piégé, appelé centre F, a des niveaux quantifiés d'énergie et absorbe dans le domaine du visible. À travers la mise en place d'un protocole d'étude basé sur les outils de la chimie quantique nous confirmons le mécanisme et apportons plus de compréhension sur le phénomène à l'échelle atomique. Le protocole d'étude permet par ailleurs de simuler les propriétés de matériaux encore jamais synthétisés, laissant entrevoir de nombreuses applications pour ces matériaux fascinants.

**Mots-clés** Photochromisme, aluminosilicates, chimie quantique.

**Abstract** **Shining a light on tenebrescent materials: an atomic exploration through computational chemistry** Naturally tenebrescent materials (reversible photochromism) have been known to geologists since the 1970s, but have only recently been studied more closely. Their great adaptability, stability and reversibility of photochromism make them of great interest. Sodalite ( $\text{Na}_8(\text{AlSiO}_4)_6\text{Cl}_2$ ) is an example, and the supposed mechanism consists of a reversible photo-induced transfer of an electron from an impurity to a chlorine gap, leading to the formation of a trapped electron in a crystalline box. This trapped electron, known as the F-center, has quantified energy levels and absorbs in the visible range. By setting up a study protocol based on the tools of quantum chemistry, we are confirming the mechanism and providing a better understanding of the phenomenon on an atomic scale. The study protocol also makes it possible to simulate the properties of materials that have never been synthesised before, opening up the prospect of numerous applications for these fascinating materials.

**Keywords** Photochromism, aluminosilicates, computational chemistry.

### Qu'est-ce-que la ténébrescence ?

La ténébrescence est le terme utilisé par les géologues pour parler de photochromisme réversible. Le terme vient de la contraction du mot latin *tenebrae* (obscurité) avec le terme *luminescence* (émission par la matière d'un rayonnement électromagnétique dont l'intensité, pour certaines longueurs d'onde, est plus forte que celle du rayonnement thermique de cette matière à la même température, Larousse). Le photochromisme se réfère à la transformation, induite par un rayonnement électromagnétique, entre deux isomères (*i.e.* même formule brute mais structures différentes) ayant des spectres d'absorption différents.



En général, on évoque le photochromisme lorsque les deux spectres sont discernables de telle manière que les deux isomères affichent des couleurs distinctes. Enfin, si la transformation est réversible (le composé peut reprendre la structure de l'isomère de départ), on parle de photochromisme réversible.

Pour illustrer le concept, on peut s'intéresser à la famille des azo-benzènes avec par exemple le 4-butyl-4'-methoxyazo-benzène. Lorsque l'on irradie le composé avec des UVs, il se produit une isomérisation *trans/cis*, et comme chaque isomère présente un spectre d'absorption distinct de l'autre (*figure 1*) on observe un changement de couleur (ici, du jaune vers l'orange). Le mécanisme est réversible : en chauffant l'isomère *cis*, il peut revenir à sa configuration *trans* plus stable. La configuration *cis* est métastable.

### Lexique

- DFT : "Density Functional Theory", théorie de la fonctionnelle de la densité.
- TDDFT : "Time Dependent Density Functional Theory", théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps.
- Méthodes post-HF : méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger qui reposent sur la méthode permettant le calcul de la corrélation électronique à partir d'une fonction d'onde Hartree-Fock pour s'approcher de la solution exacte de l'équation de Schrödinger. En effet, dans la méthode HF, les électrons sont considérés comme évoluant dans un champ moyen créé par les autres électrons, de manière indépendante les uns des autres.
- UVs : ultraviolets.
- HOMO : "Highest Occupied Molecular Orbital", plus haute orbitale moléculaire occupée.
- LUMO : "Lowest Unoccupied Molecular Orbital", plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

Un exemple plus parlant est certainement les verres de lunettes photochromiques qui, sous rayonnement UVs, se teintent (absorption des UVs) jouant ainsi le rôle de lunettes de soleil protectrices (*figure 2*).

À travers cet exemple, on peut identifier les paramètres cruciaux pour le photochromisme, tels que la réversibilité du phénomène, la rapidité du changement de couleur (pertinente, par exemple, pour les applications de conduite), la stabilité du matériau face aux variations de température ou d'humidité, ainsi que le coût et la toxicité des composants.



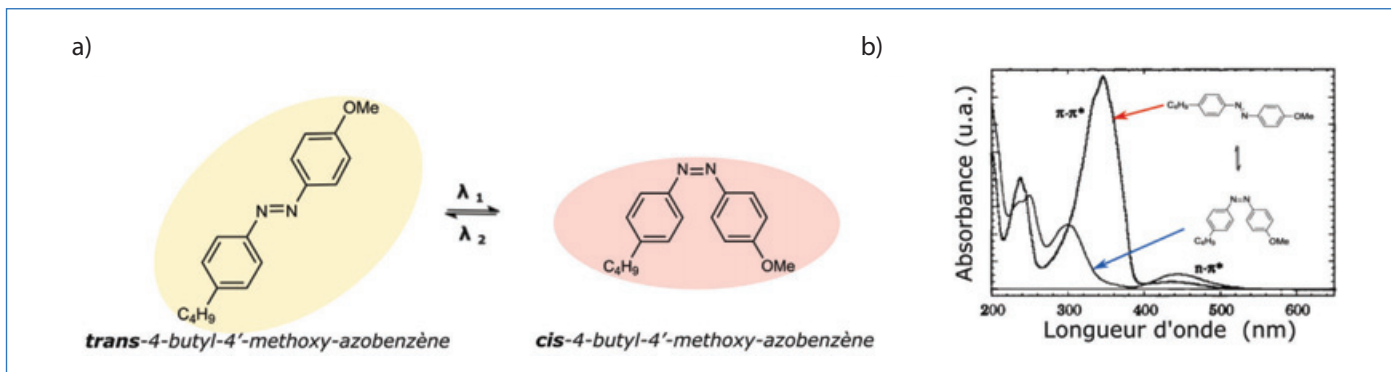


Figure 1 - a) *Trans-cis* isomérisation du 4-butyl,4'-methoxyazobenzène. Les ellipses représentent le changement de couleur de l'espèce au cours de l'isomérisation. b) Spectres d'absorption des deux isomères, adapté de [1].

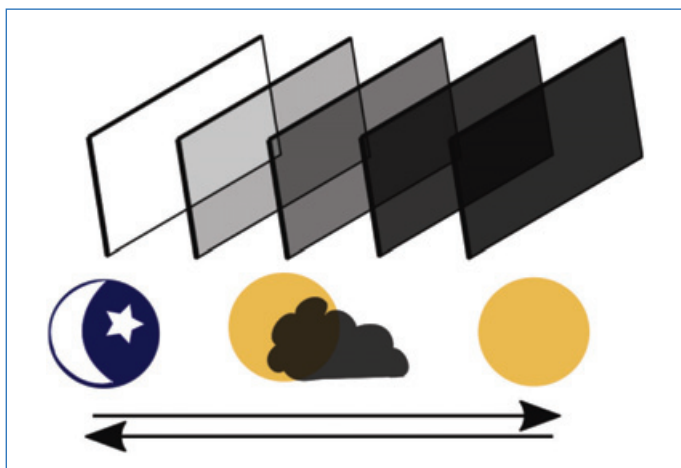


Figure 2 - Illustration du fonctionnement des verres photochromiques. Ils s'assombrissent sous rayonnement ultraviolets, et redeviennent transparents à mesure que l'intensité lumineuse décroît.

## Des matériaux naturellement ténébreux

Parmi les matériaux naturellement ténébreux connus, le plus célèbre est la sodalite de formule chimique  $\text{Na}_8(\text{SiAlO}_4)_6\text{Cl}_2$ . Il s'agit d'un matériau cristallin de la famille des aluminosilicates. La sodalite présente, dans certaines conditions, un photochromisme réversible la faisant passer du blanc au violet (figure 3) sous rayonnement ultraviolets.

Une question qui se pose alors est celle du mécanisme en jeu. En effet, contrairement à l'exemple des azobenzènes donné ci-avant, il ne s'agit ici probablement pas d'une isomérisation *trans-cis*... Afin de répondre à cette question, nous devons tout d'abord nous intéresser à la structure du matériau. Il s'agit d'un solide cristallin, c'est-à-dire qui présente une structure solide caractérisée par un arrangement régulier et périodique de ses atomes dans l'espace (groupe de symétrie  $P43n$ ). Ainsi, les atomes sont disposés selon un motif tridimensionnel qui se répète de manière régulière dans toutes les directions. Ici le motif en question (figure 4) est une structure cubo-octaédrique, appelée cage  $\beta$ , formée par des tétraèdres d'aluminates ( $\text{AlO}_4^{5-}$ , bleu clair sur la figure 4a) et de silicates ( $\text{SiO}_4^{4-}$ , bleu foncé sur la figure 4a). Au sein de cette structure se trouve un tétraèdre de sodium ( $\text{Na}_4$ ) qui entoure lui-même un ion chlorure ( $\text{Cl}^-$ ). C'est la répétition de cette cage  $\beta$  dans les trois directions de l'espace qui définit la structure du matériau.

Cependant, si l'on synthétise le matériau selon la formule chimique donnée ci-avant ( $\text{Na}_8(\text{SiAlO}_4)_6\text{Cl}_2$ ), on n'observe aucun photochromisme. Il a en effet été mis en évidence la

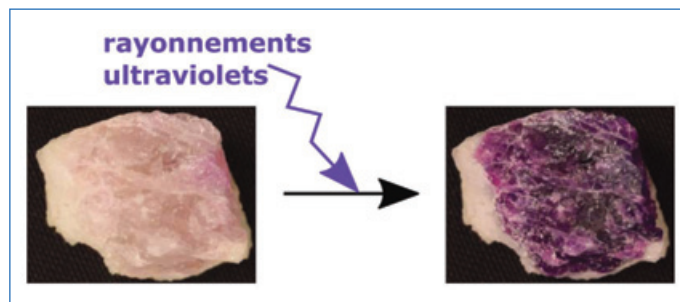


Figure 3 - Coloration de la sodalite sous rayonnement ultraviolets, passant de la forme dite « incolore » à la forme colorée.

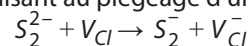
nécessité de la présence d'une impureté de soufre dans le matériau pour observer le phénomène.

Si l'hypothèse remonte aux années 60 [2], ce n'est que récemment qu'elle a été confirmée (expérimentalement et computationnellement) et qu'on a pu préciser la nature de l'espèce chimique impliquée : il s'agit de l'anion disulfure  $\text{S}_2^{2-}$ . Lors de la formation du minéral, dans un environnement riche en soufre, l'impureté  $\text{S}_2^{2-}$  se substitue à un anion chlorure ( $\text{Cl}^-$ ) dans une des cages  $\beta$ . L'électronneutralité globale devant être conservée, un second atome de chlore ne sera pas incorporé suite à cette substitution. Ceci est représenté dans la figure 5, avec deux cages  $\beta$  modifiées : l'une contenant  $\text{S}_2^{2-}$  au lieu de  $\text{Cl}^-$ , l'autre présentant une lacune de chlore, notée par la suite  $V_{\text{Cl}}^{(1)}$ .

Les différents défauts présents dans la structure vont alors participer au phénomène de photochromisme. Le processus, représenté sur la figure 6, peut être divisé en trois étapes principales :

### 1. Activation

L'activation consiste en le transfert direct d'un électron à travers l'espace depuis l'anion disulfure ( $\text{S}_2^{2-}$ ), vers une lacune voisine ( $V_{\text{Cl}}$ ), conduisant au piégeage d'un électron :



C'est l'étape qui nécessite l'utilisation de la lumière UV. On note de manière simplifiée  $[\text{S}_2^{2-}, V_{\text{Cl}}]$  la configuration électronique de départ du système et  $[\text{S}_2^-, V_{\text{Cl}}^-]$  celle d'arrivée, le reste étant identique.

### 2. Absorption<sup>(2)</sup>

Cet électron est piégé dans la boîte tétraédrique formée par les atomes de sodium (groupe ponctuel de symétrie Td). Les interactions (essentiellement) électrostatiques ressenties par l'électron mènent à un état fondamental dont la fonction

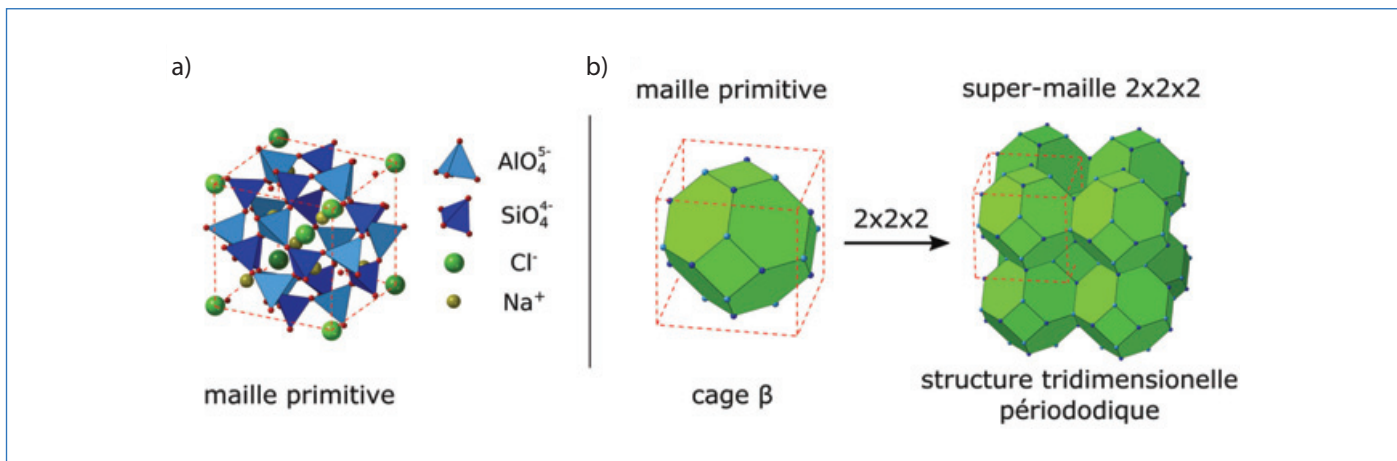


Figure 4 - a) Maille primitive de la sodalite (Na<sub>8</sub>(AlSiO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>). b) Représentation de la structure périodique du matériau fait de la répétition de la cage β dans les trois directions de l'espace. Les lignes en pointillés rouges représentent la maille primitive.

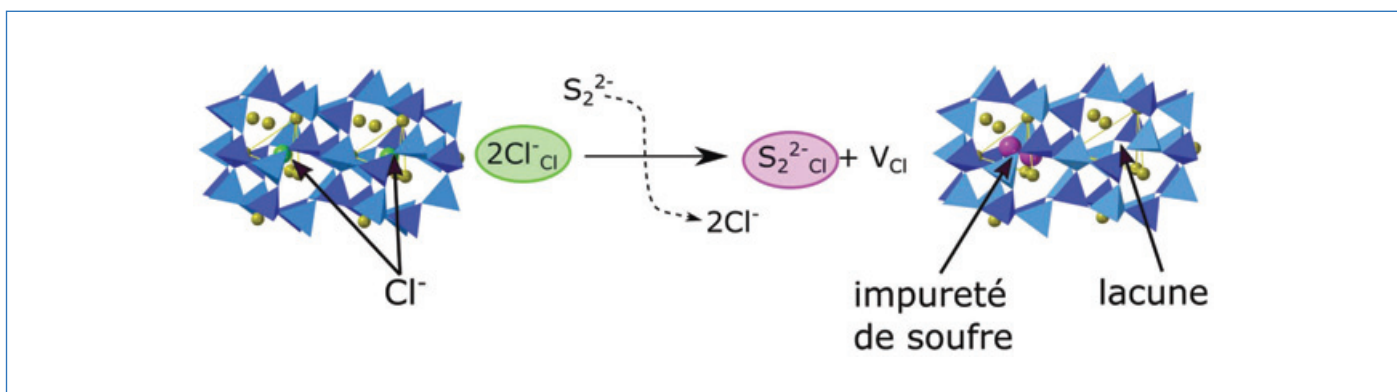


Figure 5 - Formation d'un défaut dans la sodalite responsable du photochromisme. Représentation de deux cages β avant et après substitution de deux anions chlorure (vert) par l'impureté soufre (S<sub>2</sub><sup>2-</sup>, rose). L'équation de la réaction en jeu est donnée, l'électronneutralité globale du cristal est conservée pendant le processus par la formation d'une lacune de chlore (V<sub>Cl</sub>).

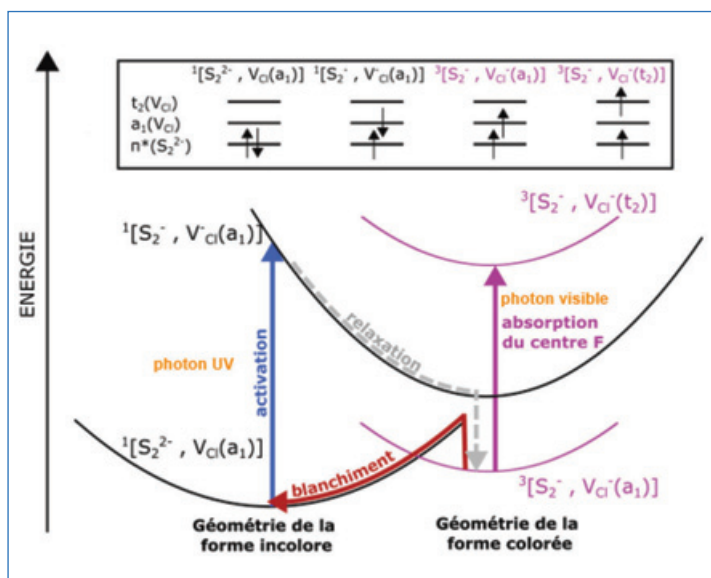


Figure 6 - Mécanisme de la ténébrescence dans la sodalite. Sous absorption UV (flèche bleue), un électron de l'impureté de soufre est excité et envoyé vers une lacune de chlore adjacente. Après relaxation de la structure, cet état avec l'électron piégé devient métastable. Une relaxation de la structure électronique vers un état électronique triplet a également lieu permettant une stabilisation plus importante. L'électron piégé à des niveaux d'énergie quantifiés et peut absorber la lumière dans le domaine visible (flèche violette), ce qui donne au matériau cette couleur violette. Le système peut revenir à son état initial (blanchiment, flèche rouge) sous l'effet de l'irradiation par la lumière visible ou en chauffant le matériau. Une description orbitale des configurations électroniques en jeu est donnée dans l'encart, avec π\* orbitale de S<sub>2</sub><sup>2-</sup> correspondant à la HOMO, et a<sub>1</sub>(V<sub>Cl</sub>) la LUMO (orbitale de type 1s située au niveau de la lacune).

d'onde est équivalente à l'orbitale 1s de l'atome d'hydrogène (label de symétrie a<sub>1</sub>). La mécanique quantique impose que la première transition possible (règle de Laporte pour un système centro-symétrique) est alors vers des orbitales de type 2p (label de symétrie t<sub>2</sub>). Le photon permettant cette transition ([S<sub>2</sub><sup>2-</sup>, V<sub>Cl</sub>(a<sub>1</sub>)] → [S<sub>2</sub><sup>2-</sup>, V<sub>Cl</sub>(t<sub>2</sub>)] a une longueur d'onde dans le domaine du visible, conférant ainsi cette belle couleur violette au matériau (figure 3).

### 3. Blanchiment (ou désactivation)

Bien que le transfert de charge soit suivi d'une relaxation de la géométrie, l'électron piégé est dans un état métastable, mais suffisamment stable pour que l'on puisse observer la couleur pendant quelques heures. En illuminant le matériau avec de la lumière visible ou en le chauffant, l'électron acquiert une énergie suffisante pour retourner vers l'espèce soufrée, entraînant le blanchiment du matériau, c'est-à-dire sa perte de couleur.

On note [S<sub>2</sub><sup>2-</sup>, V<sub>Cl</sub>] la configuration électronique de départ et [S<sub>2</sub><sup>2-</sup>, V<sub>Cl</sub>] celle d'arrivée.

### Étude du mécanisme avec la chimie computationnelle – établissement d'un protocole

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'ANR TeneMod dirigée par Tanguy Le Bahers (professeur à l'ENS de Lyon) et en collaboration avec le groupe de Mika Lastusaari en Finlande. Dans la suite, nous allons nous intéresser principalement

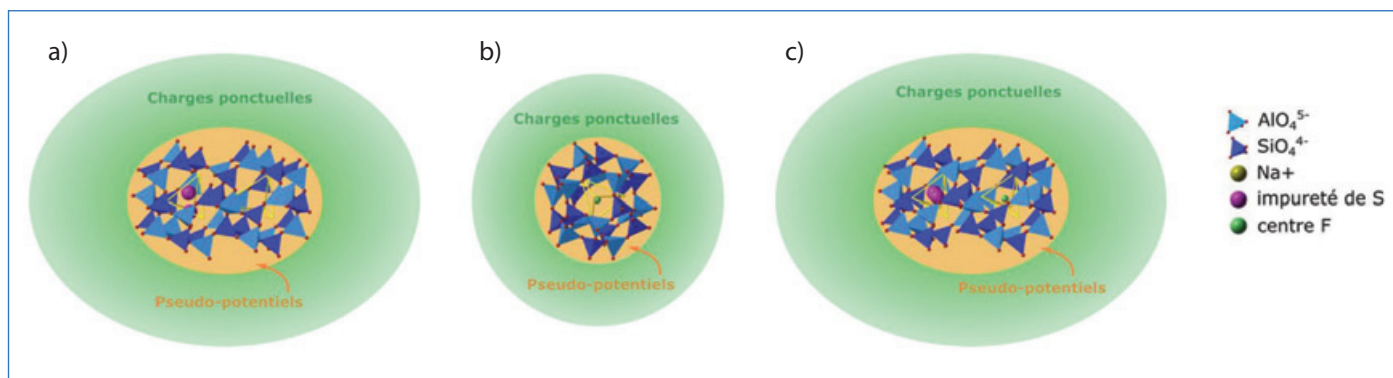


Figure 7 - Cluster (QM) entouré de charges ponctuelles (vert) pour (a) la configuration  $[S_2^{2-}, V_{Cl}]$ , (b) le centre F, (c) la configuration  $[S_2^-, V_{Cl}]$ .

aux méthodes de chimie computationnelle utilisées afin de confirmer le mécanisme à l'échelle atomique, et d'évaluer les degrés de liberté du phénomène.

Un aspect important des études *in silico* est le temps de calcul nécessaire pour obtenir l'information désirée (géométrie, énergie...). Quelle que soit la méthodologie utilisée, plus vous augmentez le nombre de particules (plus précisément la taille de la base pour des calculs quantique) de votre système, plus vous augmentez le temps de calcul.

Une base en chimie quantique est un ensemble de fonctions, souvent définies sous forme d'orbitales atomiques, représentant le comportement ondulatoire d'un électron au sein d'un atome. Par exemple une orbitale 1s pour modéliser un électron d'un atome d'hydrogène. C'est la combinaison linéaire de ces fonctions qui permet de former les orbitales moléculaires solutions de l'équation de Schrödinger. Une augmentation du nombre de fonctions de base est essentielle pour accroître la précision de la description de la structure électronique du système, en offrant une plus grande flexibilité dans la représentation de la densité électronique.

Comme nous nous intéressons à des propriétés faisant intervenir les électrons du système, les calculs sont réalisés avec des codes de chimie quantique (e.g. CRYSTAL [3]) pour lesquels l'équation de Schrödinger est résolue pour l'ensemble des électrons du système, ce qui peut vite devenir coûteux. En général on modélise de l'ordre de 100-300 atomes avec ces calculs.

Lorsqu'il s'agit d'étudier un solide pour lequel un millimètre cube contient de l'ordre de  $10^{20}$  atomes, il faut ainsi faire preuve d'astuce mathématique. Comme nous ne nous intéressons pas aux effets de surface des matériaux, mais à leurs propriétés globales, nous pouvons considérer le solide comme un cristal parfait, infini et invariant en translation, dans lequel les ions sont disposés dans un réseau périodique. Le problème à résoudre devient celui d'électrons dans un potentiel périodique effectif (équations de Bloch). Ces calculs aux conditions aux limites périodiques permettent d'approximer un système infini en utilisant explicitement seulement une petite partie (maille primitive, *figure 4a*), ici seulement 48 atomes !

Il convient ensuite d'ajouter les défauts dans la structure. Ici, pour retrouver une concentration de défauts proche de l'expérimental nous devons utiliser une maille  $2 \times 2 \times 2$  (192 atomes), remplacer 1 atome de chlore sur 16 par une impureté de soufre, et enfin créer une lacune ( $V_{Cl}$ ) adjacente. Si la concentration est représentative de la réalité, la distribution des défauts, de manière périodique (intrinsèque au calcul), n'est pas réaliste sachant notamment que les défauts

ont tendance à se regrouper. Cependant, nous pouvons raisonnablement considérer qu'ils n'interagissent pas de manière primordiale entre eux car séparés d'une distance d'au minimum 9 Å.

Si les approches périodiques sont efficaces pour décrire la réalité du système en termes de géométrie, les méthodes de simulation des états excités y sont souvent peu nombreuses. Ainsi, nous nous sommes tournés vers un code moléculaire, adoptant de cette façon une approche cluster environnée. Comme il s'agit d'un phénomène localisé [4], il est en effet possible dans une certaine mesure de faire abstraction de la périodicité du matériau. Par la suite nous allons donc extraire un fragment (appelé cluster) de la structure périodique optimisée, comprenant les impuretés d'intérêt (*figure 7*) :

- une cage  $\beta$  contenant l'électron piégé pour l'absorption responsable de la couleur ( $\sim 100$  atomes, *figure 7b*),
- deux cages  $\beta$  avec respectivement l'impureté de soufre et la lacune de chlore pour les transferts de charge à travers l'espace (activation et blanchiment,  $\sim 200$  atomes, *figure 7a* pour l'étude de l'activation et *figure 7c* pour l'étude du blanchiment).

On peut alors utiliser des méthodes et code de calculs plus versatiles pour accéder aux différentes énergies de transition pour l'absorption du centre F, l'activation et le blanchiment, telles que la théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT) disponible dans Gaussian ou ORCA [5] [6].

L'extraction du cluster requiert de savoir dans quelle mesure la première sphère de coordination (tétraèdre de sodium) autour du défaut est suffisante pour notre modèle ; s'il faut ajouter la seconde (cage  $\beta$ ), ou plus. Par ailleurs les atomes les plus externes se retrouvent avec des voisins manquants et donc un environnement particulièrement déficient, ce qui peut impacter la description de leurs propriétés électroniques et donc la fonction d'onde totale du système, ne permettant pas d'accéder à une description adéquate du phénomène. Dans ce type de matériau, les interactions principales sont de nature électrostatiques (liaisons ioniques), de sorte que l'environnement éloigné peut être modélisé par des charges ponctuelles. Celles-ci sont positionnées sur les sites atomiques et ont pour charge la charge de l'ion qu'elles remplacent. Par exemple, un cation  $Al^{3+}$  sera remplacé par une charge ponctuelle +3, un anion  $O^{2-}$  par une charge -2, etc.

Les interactions électrostatiques étant de longue portée (potentiel d'interaction en  $1/r$  à mettre en perspective avec les interactions de type VdW en  $1/r^6$ ), il est en effet difficile de ne pas les considérer. On se retrouve donc avec un cluster contenant l'impureté, décrit de manière quantique (QM), et un environnement fait de dizaines de milliers de charges ponctuelles (PC, description classique moins coûteuse).



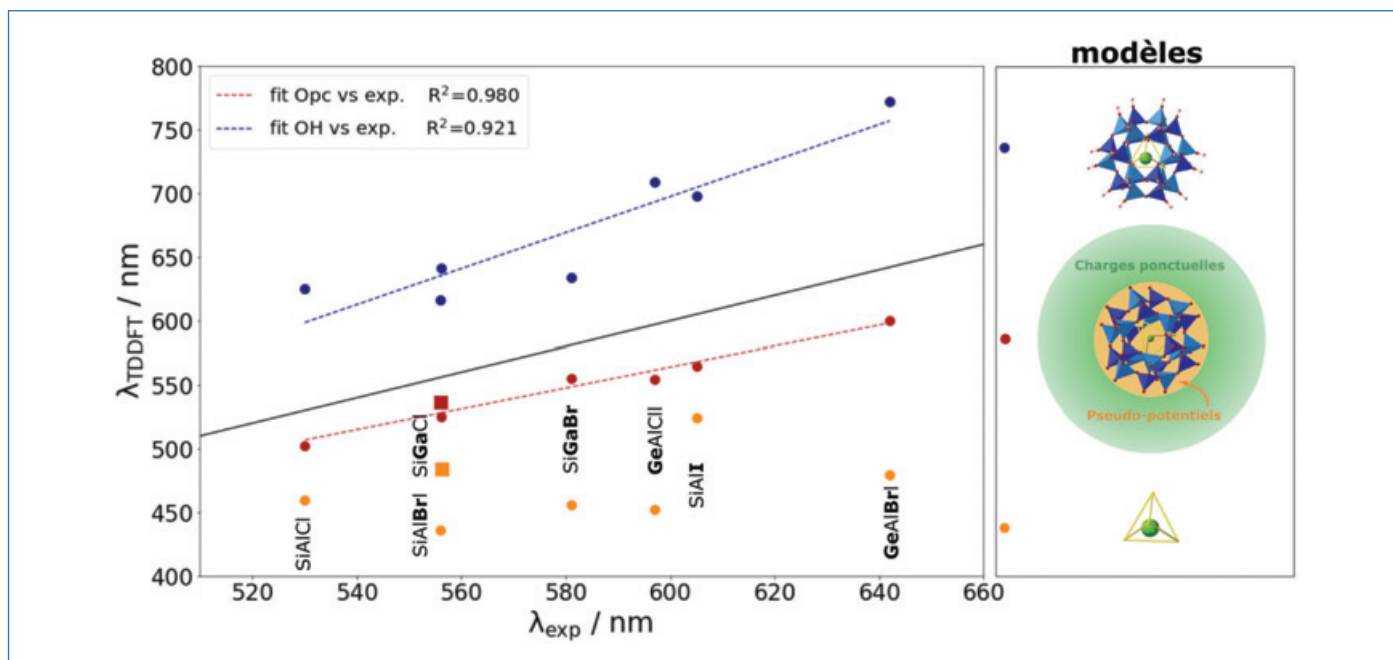


Figure 8 - Validation du modèle pour l'absorption du centre F. Comparaison des résultats TDDFT(B3LYP) avec les données expérimentales. La ligne noire indique l'adéquation parfaite entre les deux. En rouge les résultats du modèles utilisés, donnant une erreur quasi systématique de légère surestimation de l'énergie d'absorption.

Il n'y a donc pas d'interactions quantiques (répulsion de Pauli) entre les deux sous systèmes QM et PC, ce qui peut entraîner une « fuite » de la densité électronique depuis la partie QM vers les charges ponctuelles positives. Pour éviter cela, on recourt à une stratégie consistant à ajouter une couche entre les deux sous systèmes, pour laquelle les électrons sont décrits à l'aide de pseudo-potentiels (PP). Il s'agit toujours d'une description quantique, mais simplifiée, car l'on ne décrit plus chaque électron de l'atome de manière explicite, mais plutôt on remplace l'interaction de l'ensemble des électrons de cet atome par un potentiel d'interaction. C'est une approche souvent utilisée pour décrire de manière moins coûteuse les électrons de cœur. Ici la couche suivante est d'ailleurs faite de cations,  $Al^{3+}$  et  $Si^{4+}$ , qui n'ont donc pas d'électrons de valence, on peut donc utiliser des pseudo-potentiels déjà existants pour décrire les électrons de cœur de Al et Si.

On appelle cette méthode ECM pour « Embedding Cluster Model ».

### Étude du mécanisme avec la chimie computationnelle – confirmation du protocole

Afin de valider le protocole, nous nous sommes appuyés sur des données expérimentales existantes. Lorsque c'était possible, nous avons également utilisé des méthodes de calculs plus robustes, mais aussi plus coûteuses (par exemple les méthodes post-HF de type *coupled cluster*), nous permettant de valider la méthode DFT pour cette étude.

Afin d'illustrer en partie la validation du protocole, nous avons par exemple simulé l'absorption du centre F sur la sodalite ( $Na_8(AlSiO_4)_6Cl_2$ , noté AlSiCl) ainsi que 6 sodalites artificielles pour lesquelles il existe des données expérimentales. Une sodalite artificielle est une sodalite pour laquelle on a modifié en partie la composition chimique, en remplaçant par exemple le Silicium par du Germanium ( $Na_8(AlGeO_4)_6Cl_2$ , noté AlGeCl), ou encore le Chlore par du Brome  $Na_8(AlSiO_4)_6Br_2$  (AlSiBr). Dans la figure 8 est mis en évidence la bonne adéquation

du modèle tant qualitativement que quantitativement. Deux autres approches sont également représentées. La première consiste en l'extraction du tétraèdre de sodium uniquement, alors que la seconde contient également la cage  $\beta$  dont les liaisons pendantes des oxygènes sont saturées avec de l'hydrogène.

En ce qui concerne le choix de la fonctionnelle pour les calculs TD-DFT<sup>(3)</sup> (B3LYP pour l'absorption du centre F et CAM-B3LYP pour la modélisation des transferts de charge), le lecteur intéressé pourra trouver de plus amples informations dans les références suivantes : [7], ainsi que [8] pour ce qui est de l'adaptation du protocole au transfert de charge (*i.e.* activation et désactivation).

### Étude du mécanisme avec la chimie computationnelle – application du protocole

Le modèle utilisé ayant démontré sa robustesse sur des matériaux similaires à la sodalite, il nous a aussi permis de prédire la couleur de matériaux non synthétisés. Il existait déjà une gamme intéressante de sodalites artificielles comme nous l'avons vu précédemment, mais nous avons aussi pu prédire les propriétés de nouveaux matériaux encore jamais synthétisés tels que GaGeBr.

Nous avons par la suite étudié de manière plus systématique les effets de changement de composition ou de structure sur les propriétés du photochromisme (énergie d'activation, énergie de blanchiment et longueur d'onde d'absorption de la forme colorée). Par exemple la substitution d'un ou plusieurs sodium dans la tétraèdre  $Na_4$  par du potassium ( $Na_3K/Na_2K_2/NaK_3$ ), ou diminution du nombre de sodium ( $Na_3$  sur la figure 10), nous pouvons accéder à des sodalites ayant des propriétés photochromiques différentes, notamment en ce qui concerne leur énergie d'activation.

Lors de l'étude de ce processus d'activation nous avons pu confirmer la nature de l'espèce soufrée ( $S_2^{2-}$ ) mais aussi mettre en évidence la possibilité de jouer sur cet activateur pour

## L'origine de la stabilité de la forme colorée élucidée

Le protocole établi précédemment nous a permis d'identifier les états électroniques en jeu dans le processus, avec notamment la mise en évidence d'une relaxation de spin après la formation du centre F (de la configuration  $[S_2^-, V_{Cl}]^1$  vers  $[S_2^-, V_{Cl}]^3$ ) lors de l'étude du blanchiment. Cependant, nous avons eu jusqu'ici une vision du phénomène relativement statique, nous nous plaçons en effet soit à la géométrie de la forme blanche, soit à la géométrie de la forme colorée. Pourtant les géométries à l'état fondamental des formes blanche et colorée sont différentes ; on observe effectivement une déformation des tétraèdres de sodium et une rotation de l'anion activateur ( $S_2^{2-}$  qui devient  $S_2^-$ ). Afin de rendre compte de cette déformation nous avons scanner les surfaces d'énergie potentielle correspondantes aux deux états électroniques  $^1[S_2^-, V_{Cl}]$  et  $^3[S_2^-, V_{Cl}]$ , respectivement configuration électronique de l'état fondamental pour la forme blanche et pour la forme colorée. Pour ce faire nous avons linéairement déformé les tétraèdres de sodium, ainsi que l'anion activateur, depuis la géométrie de départ jusqu'à la géométrie de la forme colorée.

On observe alors un croisement des surfaces d'énergie potentielle qui nous permet de définir une énergie thermique de blanchiment (voir double flèche bleue sur la *figure 11*) reliée directement à la stabilité du matériau.

Cela permet d'apporter une compréhension chimique nouvelle quant à l'origine de la stabilité de la forme colorée. Il apparaît en effet que cette stabilité est due à un mouvement inhabituel (pour un solide !) d'un atome de sodium, rendu possible par la structure cristalline particulière de cette famille de minéraux, permettant une stabilisation de la configuration avec l'électron piégé (F center) responsable de la coloration. Les résultats et explications détaillées de cette recherche sont accessibles dans le journal PNAS [9].

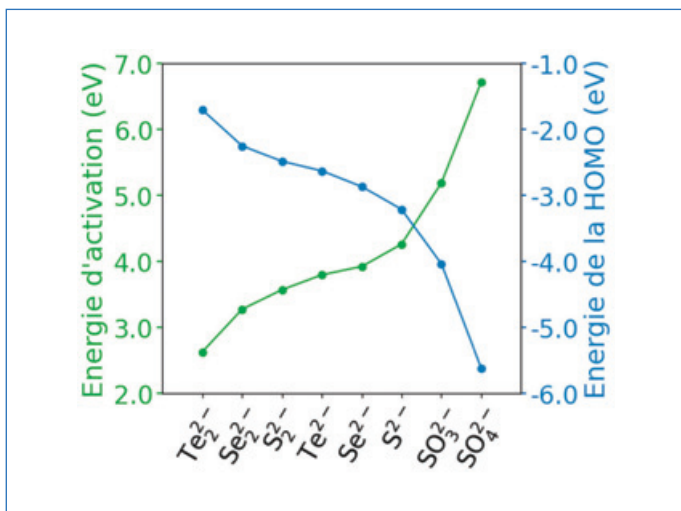


Figure 9 - Énergies d'activation et de la HOMO en fonction de la nature de l'activateur calculées (calculs TD-DFT/CAM-B3LYP, modèle ECM).

accroître ou décroître l'énergie d'activation, et ainsi cibler différentes applications. Il existe en effet une relation entre l'énergie d'activation et l'énergie de la HOMO de l'espèce soufrée dans la cage  $\beta$  (*figure 9*).

Ainsi, en jouant sur la composition chimique de la cage  $\beta$  (sodalites artificielles), sur la composition chimique ou la structure du tétraèdre, ou également sur la nature de l'activateur ou de l'ion halogénure, il est possible de modifier les trois paramètres qui contrôlent le photochromisme de ces matériaux.

Sur la *figure 10* on peut voir conjointement ces trois paramètres pour différents aluminosilicates de type sodalite (dont certains n'ont à ce jour pas été synthétisés) : énergie d'activation, couleur, ainsi que stabilité de la forme colorée liée à l'énergie de blanchiment.

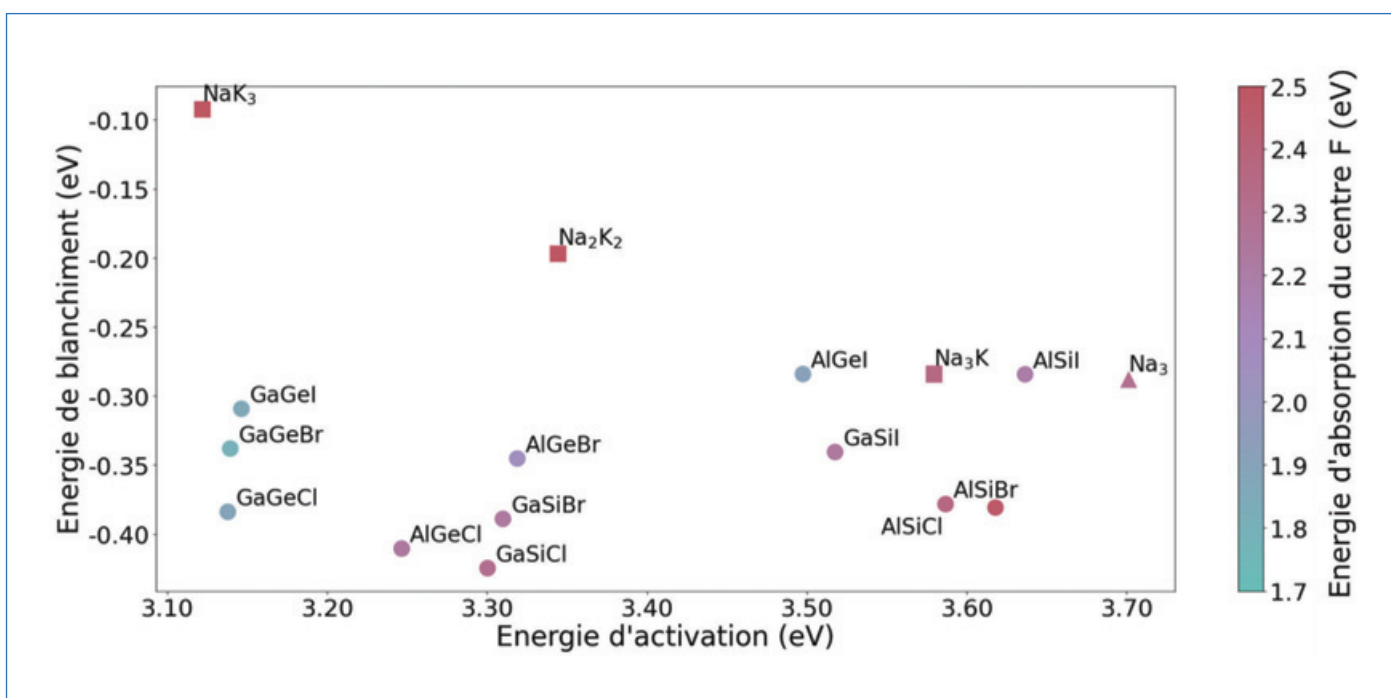


Figure 10 - Énergies d'activation, de blanchiment et d'absorption (couleur du marqueur) de différentes sodalite.  $Na_{4-x}K_x$  correspond au remplacement d'un nombre  $x$  d'atome de sodium par un atome de potassium dans le tétraèdre entourant le centre F. Les points ABX (A=Al/Ga, B=Si/Ge, X=Cl/Br/I) correspondent à des sodalites artificielles pour lesquelles la composition a été modifiée par rapport à la sodalite naturelle : AlSiCl (pour  $Na_8(AlSiO_4)_6Cl_2$ ). L'activateur est  $S_2^{2-}$  pour toutes les structures représentées sur cette figure.

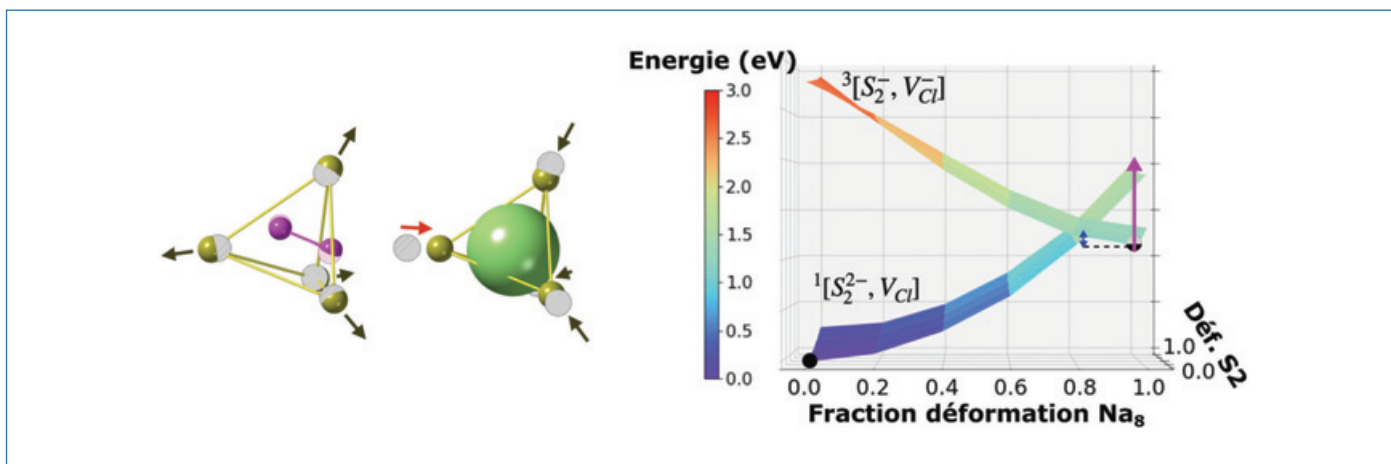


Figure 11 - À gauche : déformation des deux tétraèdres de sodium entourant les défauts, depuis la géométrie de la forme blanche (atomes hachurés) à celle de la forme colorée. Les flèches indiquent la direction de la déformation. Les atomes de sodium sont représentés en jaune, ceux de soufre en rose et l'électron piégé en vert. À droite : surface d'énergie potentielle des deux états  $^1[S_2^{2-}, V_{Cl}]$  et  $^3[S_2^-, V_{Cl}^-]$ , relatives à l'énergie de  $^1[S_2^{2-}, V_{Cl}]$  à la géométrie de la forme blanche (0 % de déformation). La flèche bleue représente l'énergie thermique à apporter pour le blanchiment, la violette, l'énergie optique. Calculs  $\Delta$ SCF DFT/PBE0 réalisés avec CRYSTAL17.

## Quelles applications ?

Il est important de noter que l'ensemble du projet de recherche dont il est question ici a été réalisé en étroite collaboration avec l'équipe du Dr. Mika Lastusaari, qui a travaillé sur la synthèse et l'analyse chimique de ces matériaux. La complémentarité des différents outils expérimentaux et théoriques utilisés au cours de cette recherche a permis de converger vers des conclusions qu'il aurait été compliqué d'obtenir sans mise en commun des différentes compétences. Par ailleurs les applications proposées pour ces matériaux par le groupe finlandais sont particulièrement intéressantes.

En effet, en parallèle de ces études relativement fondamentales sur le mécanisme du photochromisme, des applications ont émergé pour l'utilisation de ces matériaux, telles que le dosage de rayonnements X ou l'imagerie au travers de dispositifs peu coûteux, non toxiques et réutilisables [10, 11]. La sodalite est en effet un bon matériau pour le dosage de certaines longueurs d'ondes notamment dans les UV (relatif au processus dit d'activation), mais aussi dans le visible. La sodalite absorbe en effet dans le vert après activation, lui donnant cette couleur violet clair. Il a été montré que l'on peut modifier la composition ou la structure du matériau pour jouer notamment sur cette longueur d'onde d'absorption dans le visible. Cependant, on ne parvenait qu'à décaler cette longueur d'onde vers le rouge (voir figure 8 et figure 10). Récemment, l'équipe finlandaise avec laquelle nous collaborons a pu synthétiser un matériau absorbant dans le bleu (*i.e.* devenant jaune), et l'on a pu rationaliser cette observation à l'échelle atomique grâce au protocole de simulation [12]. Cela ouvre de nouvelles perspectives en termes d'application pour ces matériaux particulièrement polyvalents, par exemple le dosage de la lumière bleue émise par nos écrans.

Au-delà de leurs propriétés photochromiques, ces aluminosilicates présentent également une luminescence persistante qui peut être utilisée par exemple dans les panneaux de sortie de secours auto-éclairés. Expérimentalement on observe que cette propriété est en réalité en compétition avec le photochromisme. Grâce à la collaboration avec l'équipe expérimentale en Finlande et au protocole de simulation, nous avons

pu expliquer ce phénomène et proposer un nouveau matériau présentant à la fois une luminescence persistante et un photochromisme fort [13].

[1] V pour « vacancy », lacune en anglais.

[2] L'UV-vis est une spectro électronique ; les photons absorbés sont dus à des transitions d'électrons entre niveaux orbitaux séparés énergétiquement d'une quantité correspondant au domaine du visible.

[3] Bien qu'il ait été démontrée l'existence d'une unique fonctionnelle universelle dans la théorie de la fonctionnelle de la densité (théorèmes de Hohenberg et Kohn), sa formulation mathématique est malheureusement inconnue. Il existe donc aujourd'hui de nombreuses fonctionnelles développées, répondant à des exigences différentes pour des objectifs différents.

[4] N. Tamai, H. Miyasaka, Ultrafast Dynamics of Photochromic Systems, *Chemical Reviews*, **2000**, 100(5), 1875-1890.

[5] W. Hodgson, J. Brinen, E. Williams, Electron spin resonance investigation of photochromic sodalites, *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47(10), 3719-3723.

[6] R. Dovesi *et al.*, CRYSTAL14: A program for the ab initio investigation of crystalline solids, *Quant. Chem.*, **2014**, 114, 1287-1317.

[7] P. Colinet, Modelling the photochromism of sodalite types minerals, *Tenebrescent minerals by in silico modelling*, thèse de doctorat de l'Université de Lyon, **2022**.

[8] M. J. Frisch *et al.*, Gaussian 09, **2016**. <https://gaussian.com/>

[9] F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger, The ORCA quantum chemistry program package, *J. Chem. Phys.*, **2020**, 152(22).

[10] P. Colinet, A. Gheeraert, A. Curutchet, T. Le Bahers, On the Spectroscopic Modeling of Localized Defects in Sodalites by TD-DFT, *J. Phys. Chem. C*, **2020**, 124(16), 8949-8957.

[11] P. Colinet, T. Le Bahers, Engineering aluminosilicate's photochromism by quantum chemistry, *J. Mater. Chem. C*, **2022**, 11, p. 730-741.

[12] P. Colinet *et al.*, The structural origin of the efficient photochromism in natural minerals, *PNAS*, **2022**, 119(23), e2202487119.

[13] S. Vuori *et al.*, Detection of X-Ray Doses with Color-Changing Hackmanites: Mechanism and Application, *Advanced Optical Materials*, **2021**, 9(20), 2100762.

[14] S. Vuori *et al.*, Reusable radiochromic hackmanite with gamma exposure memory, *Mater. Horizons*, **2022**, 9, 2773-2784.

[15] H. Byron, T. Kreivilä, P. Colinet, T. Le Bahers, M. Lastusaari, New shades of photochromism – yellow sodalites for the detection of blue light, *J. Mater. Chem. C*, **2023**, 11, 3360-3374.

[16] C. Agamah *et al.*, Hackmanite – The Natural Glow-in-the-Dark Material, *Chem. Mater.*, **2020**, 32(20), 8895-8905, 2020.

**Pauline COLINET\***,

ENSL, CNRS, UCBL, Laboratoire de Chimie, UMR 5182, Lyon.  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr (Allemagne).

\* colinet@kofo.mpg.de



## Dynamique ultrarapide de molécules isolées excitées

**Résumé** L'avènement des synchrotrons de troisième génération et des lasers X à électrons libres (XFEL) permet de réaliser des expériences innovantes dans le domaine de l'étude de l'interaction entre une molécule isolée et un rayonnement X intense. Je commence par décrire les dispositifs expérimentaux développés par le groupe de recherche que j'anime. J'ai choisi d'illustrer les processus ultra-rapides mesurés dans le domaine des rayons X tendres (2-10 keV) par trois exemples : l'interaction post collisionnelle, la spectroscopie des états à double lacune en couche interne et les processus de recul ayant lieu à haute énergie de photons. Les XFEL sont des sources de rayons X permettant d'étudier des processus non-linéaires avec absorption multi-photonique et la réalisation d'expérience résolues en temps comme la photoémission à l'échelle de la femtoseconde.

**Mots-clés** **Synchrotrons de troisième génération, XFEL, interaction post collisionnelle, double lacunes en couche interne, processus de recul en photoémission.**

**Abstract** **Ultrafast dynamics of isolated core-excited molecules**

The advent of Synchrotrons Radiation facilities and X Free Electron Lasers (XFEL) allows to realize innovating experiments in the topic of interaction between an isolated molecule and an intense X-ray radiation. The experimental setups developed the research group I lead are described. In order to illustrate ultrafast dynamics occurring in the tender x-ray domain (2-10 keV), I choose the following topics: Post Collision Interaction (PCI), Double Core Hole states spectroscopy and recoil processes after photoemission of a fast electron. XFEL radiation sources allow to study non-linear processes with multi-photon absorption and time-resolved processes as photoemission in the femtosecond time scale.

**Keywords** **Third generation Synchrotron facilities, XFEL, Post Collision Interaction, Double Core Holes, Recoil processes in photoemission.**

L'excitation en couche interne d'une molécule isolée donne lieu à des dynamiques électroniques et nucléaires ayant lieu à l'échelle de temps de la femtoseconde voire sub-femtoseconde. Dans le cas de la couche 1s (seuil K), la durée de vie de la lacune électronique varie de 7 femtosecondes dans le cas de l'atome de carbone à 1 femtoseconde dans le cas d'un atome de chlore. L'avènement des synchrotrons depuis les années 1970-1980 a permis de réaliser ce type d'études. L'extraordinaire gain de 10 ordres de grandeur de la brillance (nombre de photons/ mm<sup>2</sup>/ mrad<sup>2</sup>/ 0,1 % bande passante) des synchrotrons depuis la première génération jusqu'à la troisième génération permet désormais d'utiliser la durée de vie très courte des lacunes en couches profondes (lacune 1s, seuil K) d'un atome de chlore comme horloge interne pour mesurer la dynamique nucléaire et/ou électronique à cette échelle de temps. Parmi les différents synchrotrons, le synchrotron SOLEIL est particulièrement bien équipé pour les études en phase diluée avec ses deux lignes de lumière X haute résolution PLÉIADES et GALAXIES, permettant de couvrir le domaine des rayons X mous (10-1000 eV pour PLÉIADES) et celle des rayons X tendres (2.3-13 keV pour GALAXIES).

D'autre part, depuis le milieu des années 2000, un nouveau type d'accélérateurs permet la production de rayons X, les lasers X à électrons libres (XFEL). Les XFEL sont de grands instruments produisant des impulsions de lumière (UV ou X) ultrabrèves caractérisées par une brillance de 9 ordres de grandeur plus élevée que les synchrotrons de troisième génération. De telles installations sont présentes en Allemagne, aux États-Unis, au Japon, en Italie, en Suisse, en Corée du Sud et bientôt en Chine. La brièveté (1-20 fs voire quelques centaines d'attoseconde depuis peu), l'intensité ( $10^{10}$ - $10^{12}$  photon/impulsions), la haute focalisation (0.1-20  $\mu$ m) des impulsions, ainsi que des gammes étendues

d'énergie de photon, allant des rayons XUV aux rayons X durs, permettent la réalisation d'expériences innovantes, jusqu'ici impossibles avec d'autres sources de rayonnement.

La plupart des instruments nécessaires à ce type de mesures n'étant pas commercialement disponibles lorsque nous avons commencé ces études, il a fallu développer des instruments performants nous permettant de réaliser des expériences inédites, d'attirer des collaborateurs et de former ainsi une communauté, en particulier dans le domaine des rayons X tendres où très peu d'études étaient réalisées quand je suis rentré au CNRS en 2003. Une description rapide des dispositifs expérimentaux du groupe que j'anime constitue la première partie de cet article. Pour les résultats scientifiques obtenus avec les synchrotrons, j'ai choisi d'illustrer la dynamique ultrarapide sur trois thématiques : la spectroscopie des états électroniques à double lacune en couche interne, l'effet post-collisionnel et le processus de recul par photoémission à haute énergie. Concernant les XFEL, j'ai choisi de présenter des résultats non-linéaires avec absorption de plusieurs photons X pendant la durée du pulse d'une dizaine de femtosecondes ainsi que des résultats en photoémission résolue en temps.

Un chapitre de livre [1] et un article récent de revue [2] de notre groupe décrivent l'état des connaissances dans le domaine des rayons X tendres (1 keV-10 keV).

### Dispositifs expérimentaux

Depuis 2003, notre groupe a développé cinq dispositifs expérimentaux originaux, dont certains développements sont en cours, nous permettant d'utiliser leurs complémentarités pour mieux aborder nos thématiques de recherches.

## HAXPES en phase gazeuse

La photoémission dans le domaine des rayons X tendres (HARd X-ray PhotoEmission Spectroscopy, HAXPES) n'est possible que depuis une quinzaine d'années grâce à la brillance des synchrotrons de troisième génération et au développement des spectromètres d'électrons de géométrie hémisphérique permettant désormais l'obtention de résolution de 50 meV pour des électrons jusqu'à une quinzaine de keV avec des lentilles électrostatiques ayant des fortes ouvertures angulaires (jusqu'à +/- 30°). Notre groupe est le premier à avoir développé ce type de spectroscopie en phase gazeuse à partir de 2012 [2]. J'ai été porteur du projet ANR HAXPES de SOLEIL en collaboration avec Jean-Pascal Rueff (SOLEIL) pour développer une des deux stations permanentes de la ligne de lumière GALAXIES auquel nous avons un accès privilégié via une convention signée avec SOLEIL. L'attractivité de ce dispositif nous a permis d'attirer un grand nombre d'équipes internationales. Notre équipe et en particulier Tatiana Marchenko (médaillon de bronze CNRS 2018) développe des recherches sur l'influence de l'environnement chimique sur des processus ultra-rapides, notamment en phase solide et liquide grâce au développement par Denis Céolin (SOLEIL) d'HAXPES en phase liquide.

Nous collaborons avec une équipe américaine et une équipe japonaise pour le développement de ce type de mesures à encore plus haute énergie de photon inaccessible à SOLEIL, dans le domaine des rayons X durs (jusqu'à 35 keV).

## Corrélation vectorielle des moments cinétiques des électrons et ions en coïncidence CELIMENE

Notre groupe, et en particulier Renaud GUILLEMIN, a développé CELIMENE constitué d'un double tube de temps de vol avec détection sensible en position [2]. Grâce à un champ électrostatique régnant au centre du dispositif, les électrons d'un côté et les ions de l'autre sont extraits vers un des 2 tubes de vol. Les électrons et les ions sont mesurés en coïncidence. La mesure du temps de vol et de la position du point d'impact sur le détecteur permettent la détermination de leurs vecteurs moments. Un jet supersonique permet l'injection de molécules refroidies pour une meilleure résolution. Notre spectromètre CELIMENE est optimisé pour la mesure d'électrons jusqu'à 40 eV d'énergie cinétique avec  $4\pi$  d'acceptance angulaire et pour les ions énergétiques multiplement chargés créés après le processus Auger en cascade le rendant unique dans le domaine des rayons X tendres (2-10 keV). CELIMENE est un dispositif mobile que nous développons au LCPMR et que nous amenons à SOLEIL sur les lignes de lumière GALAXIES ou PLÉIADES à chaque fois que nous avons du temps de faisceau.

## Émission X MOSARIX

Grâce à un financement par le labex Plas@Par obtenu en 2013, notre groupe, en particulier Iyas ISMAIL, a développé le spectromètre d'émission X, MOSARIX, de géométrie von HAMOS avec 9 grands cristaux en graphite (HAPG) et un détecteur 2D avec 100 % d'efficacité permettant des mesures haute-résolution avec une efficacité record (deux ordres de grandeur plus élevée) et un pouvoir résolvant à l'état de l'art de 4000. La particularité de MOSARIX est la possibilité de couvrir le domaine d'énergie de 2 à 5 keV, très peu couvert car il nécessite l'utilisation de cristaux particuliers (HAPG dans notre cas). Ce domaine d'énergie est important car il permet d'étudier l'émission X d'une lacune en couche K du phosphore

au Calcium ainsi que celle en couche L des éléments de transition 4d. MOSARIX fonctionne parfaitement dans la gamme d'énergie (2-15 keV) en utilisant la diffraction aux ordres supérieurs. Le commissioning a été réalisé avec succès en 2021-2022, de nombreux résultats ont déjà été obtenus et de nouvelles collaborations voient le jour. La description du prototype de MOSARIX avec un seul cristal a été publiée [3]. Les performances de MOSARIX ont amené à une nouvelle convention signée avec SOLEIL en 2023. MOSARIX devient ainsi une station permanente de la ligne GALAXIES de SOLEIL, nous permettant un accès privilégié. MOSARIX permet d'étudier des gaz, liquides et solides.

## Dispositif de coïncidence entre électron Auger et les ions, MUSTACHE

Ce dispositif combine un analyseur électrostatique permettant de mesurer des électrons jusqu'à 5 keV d'énergie cinétique avec un analyseur d'électron hémisphérique haute résolution couplé à un tube de temps de vol des ions avec détection sensible en position. La détection d'un électron déclenche un champ d'extraction électrostatique pulsé. Ce développement n'a pu être possible que grâce à Edwin Kukk (Turku, Finlande) qui a été professeur invité dans notre groupe pendant neuf mois pendant la période 2022-2023. Avec mes quatre premiers étudiants en thèse (Catalin Miron, Renaud Guillemain, Karine Le Guen et Denis Céolin), j'avais développé le spectromètre EPICEA pendant les années 1990 pour réaliser des coïncidences entre des électrons Auger et des ions dans le domaine des rayons X mous. Le spectromètre EPICEA est une station permanente de la ligne de lumière PLÉIADES. Le commissioning de MUSTACHE a été réalisé avec succès en 2023. Oksana Travnikova (médaillon de bronze CNRS 2019), porte le projet MUSTACHE utilisé au synchrotron.

## Photoémission résolue en temps TRÉSOR

En partenariat avec John Bozek (SOLEIL), nous développons un projet de photoémission résolue en temps qui sera installé de manière permanente à European XFEL à Hambourg. Le spectromètre est constitué d'un analyseur hémisphérique avec détection par des galettes micro-canaux et une anode à ligne à retard permettant une correction pulse à pulse pour tenir compte des variations inhérentes au mode SASE de fonctionnement de European XFEL. Le commissioning à SOLEIL de TRÉSOR aura lieu sur la ligne PLÉIADES en avril 2024 et les premières mesures à European XFEL sont prévues en 2025.

## L'interaction post-collisionnelle (PCI)

L'interaction post-collisionnelle (Post Collision Interaction PCI) provient de l'interaction Coulombienne entre trois particules chargées : le photoélectron provenant d'une couche interne, l'électron Auger et l'ion doublement chargé ainsi créé. Cette interaction est maximale lorsque le photoélectron est émis à basse énergie cinétique, c'est-à-dire à une énergie de photon proche du seuil d'ionisation en couche interne. La PCI peut être schématisée par la séquence suivante : un photoélectron commence à quitter un ion simplement chargé. Après un temps correspondant à la durée de vie de la lacune interne créée, un électron Auger rapide est émis, commence à quitter un ion doublement chargé et « double » le photoélectron. Le photoélectron est alors soumis au champ Coulombien d'un ion doublement chargé et non-plus

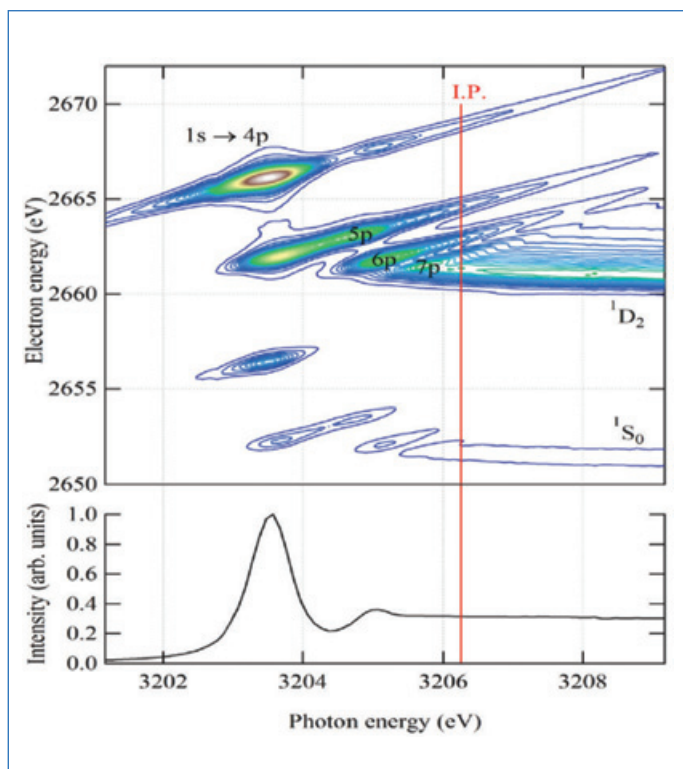


Figure 1 - 2D map du spectre Auger KLL de l'argon autour du seuil K de l'argon montrant l'évolution du spectre Auger en fonction de l'énergie du photon incident révélant la recapture du photoélectron et le déplacement en énergie du spectre Auger proche du seuil K. Le spectre d'absorption est montré en bas de la figure.

simplement chargé, ce qui a pour effet de le ralentir, voire de le recapturer comme illustré *figure 1*. Le photoélectron doublé écrante alors la charge de l'ion doublement chargé. L'électron Auger n'est alors plus soumis qu'à l'attraction d'un ion simplement chargé au lieu de doublement chargé, ce qui a pour effet de l'accélérer. Les rayons X tendres ou durs donnent lieu à une interaction post-collisionnelle particulièrement importante [4] car les durées de vie sont très courtes ( $< 1$  femtoseconde), les électrons Auger sont très rapides (plusieurs keV d'énergie cinétique) et des ions très multiplement chargés par effet Auger en cascade sont formés.

Notre groupe a également fait la première observation [5] – et nous avons expliqué et modélisé [6] – qu'un transfert de moment angulaire entre le photoélectron et l'électron Auger avait lieu. Ce transfert de moment angulaire s'observe par la comparaison des distributions angulaires des photoélectrons ayant subi ou n'ayant pas subi l'effet PCI (voir *figure 2*).

En collaboration avec le groupe de Masaki Oura (Riken, Japon), nous avons comparé l'effet PCI sur un atome de krypton ionisé en couche 2p avec celui d'un atome de krypton ionisé en couche 1s qui subit une émission  $X K\alpha$ . Entre les deux mesures, seul varie le retard de 180 attosecondes dans l'émission des électrons Auger dont le rôle est donc ainsi mis en évidence [7]. Nous étudions, et en particulier Tatiana Marchenko (Médaille de bronze CNRS 2018), depuis peu l'influence de la phase condensée sur cette interaction post collisionnelle. En étudiant l'effet PCI sur les polythiophènes au seuil K du soufre, nous avons observé et modélisé [8] qu'il faut alors tenir compte de la diffusion inélastique du photoélectron et de l'écrantage de la charge par le milieu pour bien rendre compte de l'augmentation de l'effet PCI entre la molécule de thiophène et les polythiophènes.

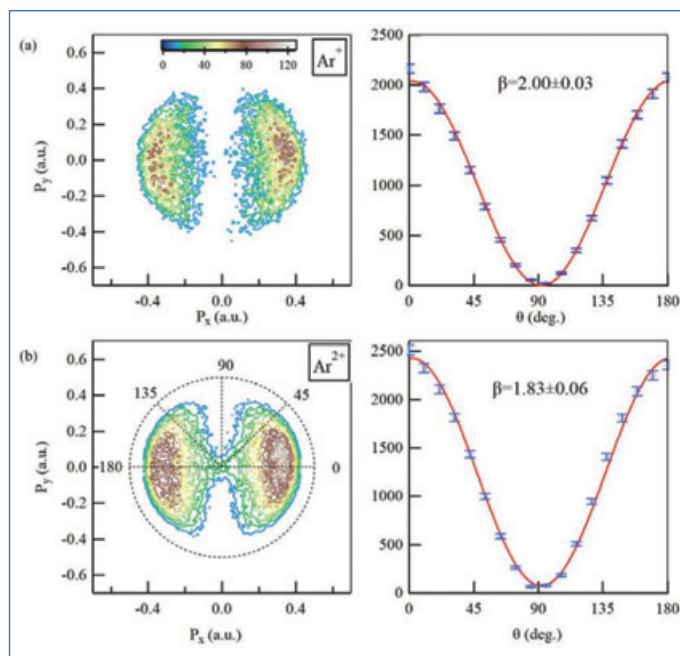


Figure 2 - Distributions angulaires du photoélectron 1s de l'argon en coïncidence avec les ions  $Ar^+$  et  $Ar^{2+}$ .

## Dynamique ultrarapide des états électroniques à double lacune en couche interne

L'absorption mono-photonique d'un rayon X peut conduire à des états à double lacune en couche interne (Double Core Hole DCH). Ces états sont particulièrement intéressants car, d'une part, un beaucoup plus grand déplacement chimique que par ESCA classique est observé et, d'autre part, car les états DCH sont extrêmement dissociatifs. Pour donner une idée de l'ordre de grandeur, nous avons mesuré un gradient de la surface de potentiel de 25 eV/Å dans la zone Franck-Condon de la molécule HCl, donnant lieu à une propagation du paquet d'onde vibrationnel ultrarapide, c'est-à-dire dans la même échelle de temps que la durée de vie de cette double lacune en couche interne (femtoseconde ou moins) comme illustré *figure 3*.

Notre groupe a également pu montrer que cet état électronique DCH extrêmement répulsif donnant lieu à la fragmentation ultrarapide de la liaison chimique HCl et qu'on mesurait ainsi le spectre Auger d'un atome de chlore isolé [9]. La spectroscopie d'électron haute résolution HAXPES (HARD X-ray PhotoElectron Spectroscopy) en phase gaz s'avère particulièrement efficace pour mesurer cette dynamique. Depuis peu, notre groupe étudie la dynamique ultrarapide de ces états électroniques à double lacune en couche interne créés par absorption bi-photonique en utilisant un XFEL [10]. Ce type d'études sera réalisé à haute résolution avec le spectromètre TRÉSOR. Grâce au spectromètre MUSTACHE, la mesure en coïncidence des électrons Auger de la cascade Auger avec les ions devraient être possibles.

Nous avons réalisé des mesures sur l'émission X du soufre natif avec deux lacunes en couche 1s grâce à la grande luminosité du spectromètre MOSARIX. D'autre part, en collaboration avec l'équipe de Bernd Winter (FHI Berlin), nous avons mesuré les spectres hypersatellites de l'eau liquide mettant ainsi en évidence le rôle joué par les liaisons hydrogène. En collaboration avec Jean-Marie Tarascon (Collège de France) et Marie-Liesse Doublet (Montpellier), les spectres d'émission X de



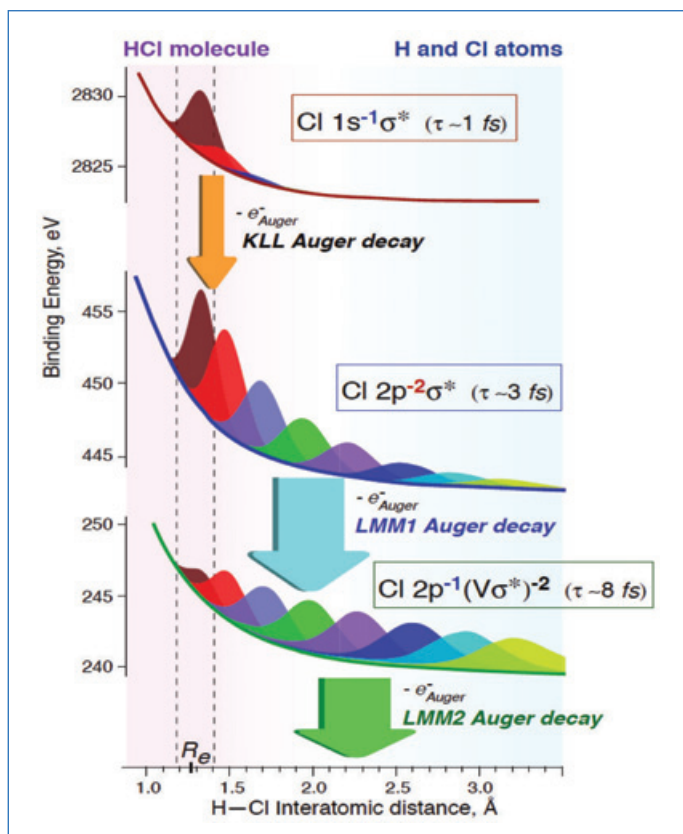


Figure 3 - Évolution du paquet d'onde nucléaire le long de l'état électronique à double lacune en couche interne ( $2p^{-2}$ ) et menant à la fragmentation ultrarapide avec émission d'un électron par un atome de chlore isolé [9].

composés soufrés utiles pour des recherches dans le domaine des batteries ont été mesurés.

### Processus de recul par photoionisation à haute énergie

La grande énergie cinétique du photoélectron produit après irradiation d'un atome ou d'une molécule par des rayons X durs induit un processus de recul important. Le recul translationnel, dû à la conservation de la quantité de mouvement, est si fort que nous avons pu mesurer l'effet Doppler Auger [11] à partir d'un ion  $\text{Ne}^+$  en mouvement comme illustré figure 4.

Pour une molécule, l'émission du photoélectron très énergétique provoque un recul translationnel, vibrationnel et rotationnel [12]. Si le photoélectron, provenant d'une couche interne localisée, est émis le long d'une liaison chimique, ce recul provoque l'excitation importante de niveaux vibrationnels, excitation très différente de celle obtenue par le principe de Franck Condon. Si le photoélectron est émis perpendiculairement à une liaison chimique, le recul provoque la population de niveaux rotationnels très élevés. Nous avons montré que pour la photoionisation à 12 keV d'énergie de photon d'une molécule de CO [13], la rotation est si importante que la période de rotation de l'ion moléculaire est plus courte que la durée de vie de la lacune ( $< 5$  femtosecondes dans le cas étudié) ! Notre groupe a récemment participé au commissioning du monochromateur haute résolution de la ligne GALAXIES de SOLEIL qui nous a permis de réaliser des mesures de photoélectrons avec un pouvoir résolvant ( $E/\Delta E$ ) d'environ 100 000 dans la gamme 4-13 keV. Ce type de performance est absolument unique au monde et ouvre d'importantes perspectives

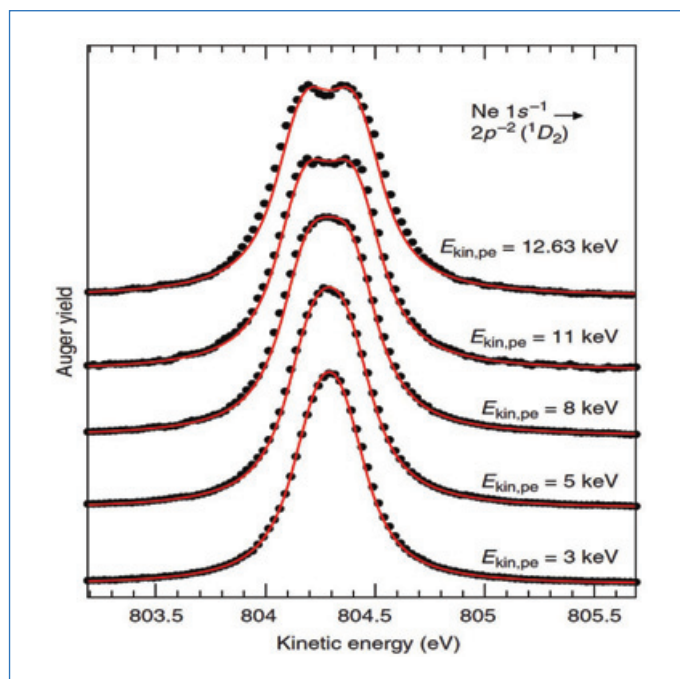


Figure 4 - Évolution du spectre Auger du néon ( $2p^{-2} \ ^1D_2$ ) avec l'énergie du photoélectron. Le spectre mesuré 12.6 keV au-dessus du seuil K du néon révèle l'effet Doppler dû à l'émission d'un électron Auger par un ion  $\text{Ne}^+$  en mouvement [11].

que nous commençons à explorer dans le domaine d'étude du recul vibrationnel et rotationnel. Pendant le commissioning, nous avons réalisé des mesures haute résolution dans un large domaine d'énergie (de 5 à 12 keV) du recul vibrationnel et rotationnel sur la molécule  $\text{N}_2\text{O}$  ionisée en couche 1s de l'azote terminal ou de l'azote central discernés grâce au déplacement chimique de 4 eV entre l'ionisation en couche 1s des 2 atomes d'azote de cette molécule. Les deux spectres présentent des différences prononcées (manuscrit en cours).

### Dynamiques ultrarapides étudiées par XFEL

J'ai eu la chance de pouvoir participer à la première campagne de mesures sur le XFEL LCLS de Stanford durant l'automne 2009. Les XFEL ou lasers à électrons libres sont de grands instruments produisant des impulsions de lumière (UV ou X) ultrabrèves caractérisées par une brillance de 9 ordres de grandeur plus élevée que les synchrotrons de troisième génération. De telles installations sont présentes en Allemagne, aux États-Unis, au Japon, en Italie, en Suisse, en Corée du Sud et bientôt en Chine. La brièveté (1-20 fs, voire centaine d'attosecondes depuis peu), l'intensité ( $10^{10}$ - $10^{12}$  photon/impulsions), la haute focalisation (0.1-20  $\mu\text{m}$ ) des impulsions, ainsi que des gammes étendues d'énergie de photon, allant des XUV aux X durs, permettent la réalisation d'expériences innovantes, jusqu'ici impossibles avec d'autres sources de rayonnement.

L'énorme intensité provoque une forte non-linéarité du processus d'absorption avec absorption multi-photonique. À 8 keV d'énergie de photon et avec des pulses de 10 femtosecondes, il a été ainsi possible [14] d'arracher 49 électrons à un atome de xénon et même 53 électrons à une molécule d'iodure de méthyle ( $\text{CH}_3\text{I}$ ). Cette différence peut s'expliquer par le fait que c'est principalement l'atome d'iode qui est ionisé en couche profonde à cette énergie de photon et que le radical méthyle sert de réservoir d'électrons qui sont transférés aux ions  $\text{I}^{q+}$  très multiplement chargés. Une

expérience pompe UV – sonde X sur la molécule CH<sub>3</sub>I a montré que les électrons du radical méthyle pouvait être transférés jusqu'à une distance de 20 Å vers les ions multiples chargés I<sup>9+</sup>. La comparaison de l'irradiation de la molécule CH<sub>3</sub>I avec l'atome de xénon à très haute intensité à 8 keV d'énergie de photon a montré que cette molécule pouvait perdre jusqu'à 53 électrons pendant le pulse X d'une durée de 10 femtosecondes alors que l'atome de xénon n'en perdait « que » 49 ! Cette différence a été expliquée et modélisée par le fait que le radical méthyle agissait comme réservoir d'électrons qui sont transférés vers les ions multiples chargés I<sup>9+</sup>. Un des intérêts des expériences de photoémission résolues en temps qu'il sera possible de réaliser avec TRÉSOR à European XFEL sera de pouvoir étudier ce transfert d'électrons. D'autre part, une expérience pompe UV – sonde X a été réalisée sur la molécule CH<sub>3</sub>I [15]. La liaison C-I de la molécule est dissociée et l'atome d'iode est multiplement ionisé en couche interne. Les résultats prouvent qu'un transfert d'électron entre le radical méthyl (CH<sub>3</sub>) et l'ion I<sup>9+</sup> multiplement chargé peut avoir lieu jusqu'à des distances de 20 Angströms.

J'ai participé à deux campagnes de mesures importantes pour la radiolyse de l'eau [16-18]. Pendant la première campagne de mesures, nous avons pu mesurer, pour la première fois, la durée de vie de l'ion H<sub>2</sub>O<sup>+</sup> en solution de 48 fs par la mesure résolue en temps du spectre d'absorption X du radical OH formé après transfert d'un proton de l'ion H<sub>2</sub>O<sup>+</sup> vers une molécule d'eau environnante en profitant du fait que les résonances du radical OH apparaissent à une énergie de photon où l'eau liquide n'absorbe pas. Il était connu que l'ion H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, formé par ionisation par un laser optique intense et bref, était très instable et échangeait un proton avec une molécule d'eau avoisinante pour former H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> et le radical OH avec éjection d'un électron solvaté mais la durée de vie n'avait jamais pu être mesurée. Les dernières mesures ont montré qu'il était également possible d'étudier la dynamique de la cavité formée autour de l'électron solvaté par absorption transitoire résolue en temps.

Depuis 2017, notre équipe a pris la responsabilité de temps de faisceau concernant la photoémission résolue en temps. Pour cela, des mesures Pompe – Sonde ont été réalisées. Un photon UV délivré par un laser excite la molécule étudiée et le résultat est sondé par photoémission. La résolution temporelle (100 fs à FERMI) et des simulations théoriques ont permis l'étude dynamique du passage d'un état électronique à l'autre dans l'acétylacétone et le cyclohexadiène [19] et du rôle joué par les états électroniques hauts en énergie. Par ailleurs, nous avons étudié avec le XFEL FLASH (Hambourg) la variation du déplacement chimique de la couche interne 4d de l'iode de la molécule CH<sub>3</sub>I pendant le processus de rupture d'une liaison chimique. C'est à ma connaissance, la première fois que ce type d'expérience était réalisée. Ce résultat important ouvre la porte à des mesures à bien meilleure résolution temporelle et spectrale qui seront réalisées avec le spectromètre TRÉSOR à European XFEL.

## Vers des expériences inédites

Il est clair que notre groupe profite du développement rapide concomitant des sources de rayons X (Synchrotrons et XFEL) et des spectromètres, pour pouvoir mener des recherches originales sur la dynamique ultrarapide de l'interaction rayons X – Matière. L'upgrade du synchrotron SOLEIL, décidé en 2023,

donnant lieu à une augmentation importante de la brillance dans le domaine des rayons X durs nous permet d'envisager de nouvelles expériences. L'arrivée récente du spectromètre d'émission X MOSARIX, couvrant le domaine d'énergie 2-5 keV permet de réaliser des expériences dans le domaine des batteries en particulier celles qui contiendraient du soufre, du potassium ou du calcium. Le spectromètre MUSTACHE permettra de mieux comprendre la fragmentation ultrarapide de la molécule HCl et de contribuer au domaine du dommage au rayonnement. La complémentarité entre les spectromètres HAXPES, MOSARIX, MUSTACHE et CELIMENE permet la réalisation d'expériences complexes et de mieux appréhender l'influence de l'environnement d'une molécule excitée en couche interne en particulier en phase diluée, solide ou liquide. Les développements en cours (pulses attosecondes à European XFEL et seeding au XFEL FLASH, Hambourg) nous permettent d'envisager des expériences inédites de photoémission résolues en temps avec nos deux spectromètres TRÉSOR et MUSTACHE installés à ces deux XFELS respectivement.

*L'auteur tient à remercier chaleureusement les membres du LCPMR : Renaud Guillemin, Thierry Marin, Tatiana Marchenko, Oksana Travnikova, Iyas Ismail, Maria Novella Piancastelli et Stéphane Carniato qui ont très largement contribué à ces recherches. John Bozek, Denis Céolin et Jean-Pascal Rueff de SOLEIL, Ralph Püttner (Berlin) et Edwin Kukk (Turku, Finlande) sont également remerciés pour leur participation à nos thématiques de recherche depuis plusieurs années. Je remercie, enfin, les différents collaborateurs.*

- [1] M. Simon, M. N. Piancastelli et D. W. Lindle, Hard-x-ray photoemission from atoms and molecules, *Hard X-ray Photoelectron Spectroscopy*, éditeur Joseph Woicik, Springer Verlag, **2016**, p. 65-110.
- [2] M. N. Piancastelli *et al.*, Hard x-ray spectroscopy and dynamics of isolated atoms and molecules: a review, *Reports on Progress in Physics*, **2020**, *83*, 016401.
- [3] I. Ismail *et al.*, A von Hamos spectrometer based on highly annealed pyrolytic graphite crystal in tender x-ray domain, *Review of Scientific Instruments*, **2021**, *92*, 073104.
- [4] R. Guillemin *et al.*, Ultrafast Dynamics in Post Collision Interaction after Multiple Auger Decays in Argon 1s Photoionization, *Physical Review Letters*, **2012**, *109*, 013001.
- [5] R. Guillemin *et al.*, Photoelectron–Auger–electron angular-momentum transfer in core-ionized Ar: Beyond the standard post-collision-interaction model, *Physical Review A*, **2019**, *99*, 063409.
- [6] L. Gerchikov, R. Guillemin, M. Simon and S. Sheinerman, Angular-momentum transfer due to postcollision interaction in atomic inner ns<sup>2</sup>-shell photoionization, *Physical Review A*, **2017**, *95*, 063425.
- [7] S. Kosugi *et al.*, Fluorescence Time Delay in Multistep Auger Decay as an Internal Clock, *Physical Review Letters*, **2020**, *124*, 183001.
- [8] N. Velasquez *et al.*, Generalization of the post-collision interaction effect from gas-phase to solid-state systems demonstrated in thiophene and its polymers, *Physical Review Research*, **2023**, *5*, 013048.
- [9] O. Travnikova *et al.*, Subfemtosecond Control of Molecular Fragmentation by Hard X-Ray Photons, *Physical Review Letters*, **2017**, *118*, 213001.
- [10] I. Ismail *et al.*, Alternative pathway to double-core-hole states, *Physical Review Letters*, **2023**, *131*, 253201.
- [11] M. Simon *et al.*, Atomic Auger Doppler effects upon emission of fast photoelectrons, *Nature Communications*, **2014**, *5*, 4069.
- [12] E. Kukk *et al.*, Energy Transfer into Molecular Vibrations and Rotations by Recoil in Inner-Shell Photoemission, *Physical Review Letters*, **2018**, *121*, 073002.
- [13] D. Céolin *et al.*, Recoil-induced ultrafast molecular rotation probed by dynamical rotational Doppler effect, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2019**, *116*, 4877.
- [14] A. Rudenko *et al.*, Femtosecond response of polyatomic molecules to ultra-intense hard X-rays, *Nature*, **2017**, *546*, p. 129.
- [15] B. Erk *et al.*, Imaging Charge Transfer in Iodomethane upon X-Ray Photoabsorption, *Science*, **2014**, *345*, p. 288.
- [16] Z-H. Loh *et al.*, Observation of the fastest chemical processes in the radiolysis of water, *Science*, **2020**, *367*, p. 179.
- [17] L. Kjellsson *et al.*, Resonant Inelastic X-Ray Scattering Reveals Hidden Local Transitions of the Aqueous OH Radical, *Physical Review Letters*, **2020**, *124*, 236001.
- [18] A. Sopena Moros *et al.*, Tracking Cavity Formation in Electron Solvation: Insights from X-ray Spectroscopy and Theory, *Journal of the American Chemical Society*, **2024**, *5*, 3262.
- [19] O. Travnikova *et al.*, Photochemical Ring-Opening Reaction of 1,3-Cyclohexadiene: Identifying the True Reactive State, *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, *144*, 21878.

**Marc SIMON,**

Directeur de Recherche au CNRS, Laboratoire de Chimie Physique – Matière et Rayonnement, Sorbonne Université, Paris.

\*marc.simon@sorbonne-universite.fr

## Des polymères à empreintes moléculaires pour l'analyse de traces dans des échantillons complexes

**Résumé** La détermination de composés à des niveaux de concentration très faibles reste un véritable défi analytique dans divers domaines d'application. Les progrès réalisés dans le domaine de l'instrumentation ont permis d'améliorer considérablement la sensibilité et le temps d'analyse. Cependant, l'analyse d'ultra-traces présentes dans des matrices complexes nécessite souvent une étape de purification et de préconcentration avant l'analyse. Par conséquent, des supports d'extraction mettant en jeu un mécanisme de reconnaissance moléculaire peuvent être développés et utilisés pour l'extraction sélective de composés cibles et de certains analogues structuraux, rendant ainsi leur analyse quantitative plus fiable et plus sensible. À cette fin, les polymères à empreintes moléculaires (MIP) et ioniques (IIP) ont déjà montré un fort potentiel pour l'extraction sélective d'analytes cibles (composés organiques ou ions métalliques) à partir de matrices complexes. Leur intégration dans des dispositifs miniaturisés a également déjà fait ses preuves.

**Mots-clés** Polymères à empreintes moléculaires, polymères à empreintes ioniques, reconnaissance structurale ; extraction sélective, analyse de traces, échantillons complexes.

**Abstract** **Molecularly imprinted polymers for trace analysis of complex samples**

The determination of compounds at very low concentration levels remains a real analytical challenge in various fields of application. Advances in instrumentation have led to significant improvements in sensitivity and analysis time. However, the analysis of ultra-traces present in complex matrices often requires a purification and pre-concentration step prior to analysis. Consequently, extraction sorbents involving a molecular recognition mechanism can be developed and used for the selective extraction of target compounds and certain structural analogues, making their quantitative analysis more reliable and sensitive. To this end, molecularly imprinted polymers (MIPs) and ionically imprinted polymers (IIPs) have already shown strong potential for the selective extraction of target analytes (organic compounds or metal ions) from complex matrices. Their integration into miniaturized devices has also already proved its worth.

**Keywords** Molecularly imprinted polymers, ion-imprinted polymers, structural recognition; selective extraction, trace analysis, complex samples.

Les polymères à empreintes moléculaires (MIP, *Molecularly Imprinted Polymer*) sont des matériaux synthétiques dotés de sites de reconnaissance spécifiques, à savoir des cavités, dont la forme, la taille et les groupes fonctionnels en surface sont complémentaires de ceux de la molécule prise comme modèle pour leur synthèse. Ils permettent de mettre en œuvre un mécanisme de rétention basé sur la reconnaissance moléculaire et présentent l'avantage de pouvoir être synthétisés en quelques jours. Leur stabilité, leur facilité de préparation et leur faible coût pour la plupart des analytes cibles, les rendent attrayants pour de nombreuses applications. Ainsi, les MIP ont déjà été utilisés avec succès comme outil alternatif aux anticorps ou aux aptamères dans plusieurs domaines des sciences analytiques tels que la séparation énantiomérique en chromatographie en phase liquide ou en électrochromatographie capillaire et comme outil de reconnaissance dans des capteurs. Ces dernières années, leur utilisation comme support d'extraction sur phase solide (SPE) pour l'extraction sélective de molécules ciblées dans des échantillons variés (échantillons environnementaux, denrées alimentaires, fluides biologiques...) a été largement décrite, la SPE constituant le domaine d'application le plus avancé pour les MIP.

### Synthèse de polymères à empreintes moléculaires

Les différentes voies de synthèse des MIP comprennent la polymérisation radicalaire et les processus sol-gel [1]. L'approche de polymérisation radicalaire la plus utilisée est la

polymérisation en masse, qui implique de recourir après synthèse à des étapes de broyage mécanique et de tamisage du monolithe obtenu pour obtenir des particules de la taille adaptée à l'application visée, après une étape de sédimentation permettant d'éliminer les particules plus fines. Comme illustrée en figure 1, cette synthèse implique d'abord la complexation en solution d'une molécule prise comme modèle, appelée empreinte, via des interactions souvent non-covalentes avec des monomères fonctionnels, puis l'initiation

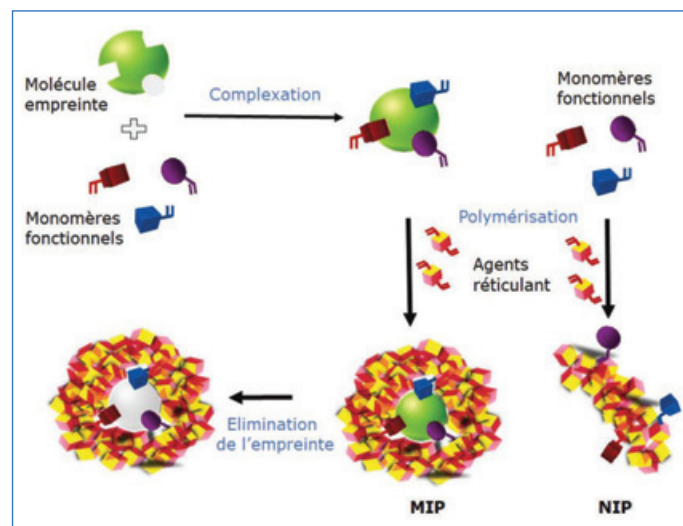


Figure 1 - Schéma de principe de la synthèse d'un MIP.



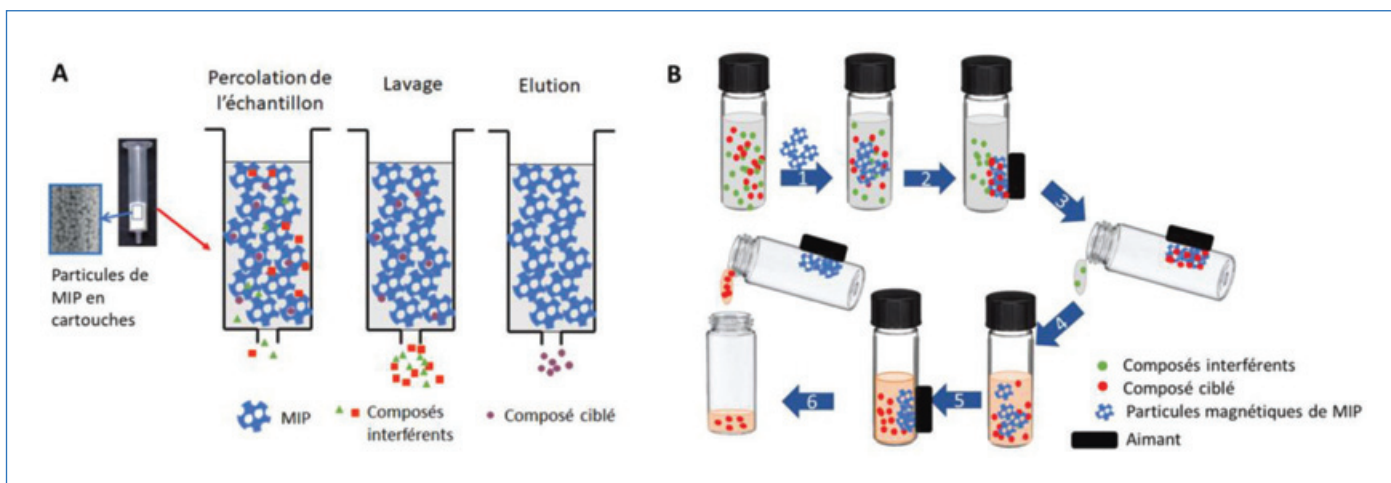


Figure 2 - Extraction sélective sur MIP A) en mode SPE en cartouche (incluant les étapes de percolation, lavage et élution) ou B) en mode dispersif consistant à : introduire les particules de MIP dans l'échantillon (1), et à séparer les particules ayant piégé les molécules cibles de l'échantillon par un aimant (2) du reste de l'échantillon qui est éliminé (3), puis à remettre les particules en suspension dans un solvant pour la désorption des analytes (4) avant leur récupération (6) après piégeage des particules par l'aimant (5).

de la polymérisation de ces monomères autour de l'empreinte après l'ajout d'un agent réticulant et d'un initiateur. Après la polymérisation, la molécule empreinte est éliminée du polymère grâce à des étapes de lavage avec un/des solvant(s) adapté(s) afin de rompre les interactions non covalentes établies au sein des cavités formées. Il en résulte un polymère possédant des cavités complémentaires à la molécule empreinte en termes de taille, de forme et de position des groupements fonctionnels. Par conséquent, le choix des réactifs impliqués dans la synthèse des MIP doit être raisonné afin de créer des cavités hautement spécifiques de la molécule ciblée. Pour éviter les étapes de broyage et de tamisage, il est également possible de procéder par polymérisation en suspension ou par dispersion/précipitation. Cependant, les particules obtenues sont souvent trop petites pour être immobilisées entre deux frittes dans une cartouche d'extraction (comme illustré en *figure 2A*) ou une colonne. Il est également possible de développer des fines couches de MIP en surface de particules de taille homogène et adaptée à l'application visée.

La structure et les fonctionnalités de la molécule empreinte, définissent quant à elles les propriétés ultérieures des sites de liaison. La molécule cible peut être utilisée, mais un analogue structural peut également être sélectionné car une élimination incomplète de la molécule empreinte a déjà été observée. Dans ce cas, le relargage des molécules empreintes résiduelles lors de l'utilisation en extraction du MIP peut entraîner des résultats erronés lors de la quantification de la molécule ciblée dans des échantillons. En effet, même si la quantité relarguée est infime par rapport à la quantité introduite lors de la synthèse et que ce phénomène n'affecte pas les propriétés de rétention du MIP, ces faibles teneurs ne sont pas si négligeables dans un contexte d'analyse de traces. L'utilisation d'un analogue structural de la molécule cible est donc souvent privilégiée, l'analyse chromatographique des extraits permettant de distinguer la molécule ciblée de son analogue structural [2]. La nature et la force des interactions non covalentes entre l'empreinte et les molécules de monomère pendant la synthèse sont liées aux structures des molécules mais aussi aux caractéristiques physiques et chimiques du solvant porogène. Il doit être sélectionné de manière à ne pas interférer aux niveaux des interactions attendues entre la molécule

empreinte et les monomères tout en permettant la solvation de l'ensemble des réactifs. Des approches de modélisation moléculaire peuvent permettre de cribler des monomères afin de sélectionner ceux conduisant à une énergie d'interaction forte. La majorité des études ayant eu recours à cette approche décrit la sélection, par ce biais, d'un nombre restreint de monomères qui sont par la suite mis en œuvre dans des synthèses. Il s'avère en effet important de vérifier la présence de cavités spécifiques affines pour l'empreinte car la forme de celles-ci dépend du ratio monomères/agent-réticulant, de la nature de ce dernier et de la nature et de la quantité de solvant, soit d'un ensemble de paramètres non modélisables [3]. Aussi, il est souvent nécessaire de cribler différentes conditions de synthèse et d'évaluer chaque MIP produit pour sa capacité à retenir fortement et sélectivement la molécule ciblée.

### Principe de l'extraction sélective sur MIP

Comme illustré en *figure 2A*, pour les utiliser comme support d'extraction, les polymères à empreintes moléculaires se présentent sous la forme de particules (25-100  $\mu\text{m}$ ) qui peuvent être introduites entre deux frittes dans un réservoir de polypropylène, appelé cartouche. Ils sont utilisés comme un support conventionnel dans un procédé d'extraction sur phase solide selon un processus s'apparentant à de la chromatographie (*figure 2A*) [4]. Après conditionnement des particules de MIP par un solvant, l'échantillon est ensuite percolé sur le support, étape au cours de laquelle les cavités du MIP doivent assurer la rétention de la molécule cible. Après une étape de lavage permettant d'éliminer des molécules faiblement retenues à la surface du polymère, les molécules cibles sont éluées du support par un solvant capable de rompre les interactions spécifiques établies entre celles-ci et les cavités conduisant à l'obtention d'un extrait purifié et donc à une analyse facilitée de celui-ci. Il est également possible de réaliser cette étape d'extraction sur MIP en mode dispersif (*figure 2B*) [1]. Dans ce cas, une quantité donnée de particules est dispersée dans l'échantillon et, après un temps d'équilibre à optimiser, les particules ayant piégé les molécules ciblées sont récupérées pour être remises dans un solvant capable de rompre les interactions molécules-cavités, les molécules désorbées étant ensuite analysées. Si les étapes de séparation

entre les phases liquides et les particules de MIP peuvent se faire par une étape de centrifugation ou filtration, cette séparation est facilitée *via* l'utilisation d'aimant si le MIP a été développé sous forme de film à la surface de particules magnétiques [5].

### Contrôle de la sélectivité des MIP et développement de la procédure d'extraction

La sélectivité du MIP vis-à-vis de la molécule ciblée résulte de cavités spécifiques dont la présence peut être évaluée par différentes méthodes. Elles consistent généralement à étudier les interactions entre la molécule cible (ou son analogue pris comme empreinte) et le MIP dans un solvant proche de celui utilisé lors de la synthèse afin de favoriser les interactions qui ont eu lieu lors de cette étape. Ces études sont généralement menées en parallèle sur un polymère non imprimé (NIP), qui est obtenu en appliquant la même procédure de synthèse en l'absence de l'empreinte. Le NIP possède donc les mêmes fonctionnalités chimiques que le MIP mais désordonnées à la surface sans posséder de cavités spécifiques. Par conséquent, la nature des interactions développées entre l'analyte cible et les deux supports est la même, mais, si des cavités bien définies ont été créées pendant la polymérisation, la force de ces interactions est plus élevée sur le MIP que sur le NIP car l'analyte cible peut être retenu par différents points (soit une somme d'interactions) en raison de la complémentarité spatiale entre l'analyte cible et les groupements fonctionnels (résidus de monomères) dans les cavités.

La présence de cavités dans le MIP, soit le succès de la synthèse, peut donc être évaluée *via* des tests de mise à l'équilibre d'une solution contenant l'empreinte et d'une quantité donnée de particules de MIP ou de NIP de manière similaire à l'extraction en mode dispersif décrit en *figure 2B* [6]. Ces tests sont souvent réalisés dans un milieu proche du solvant de synthèse pour favoriser des interactions similaires à celles mises en œuvre lors de la formation des cavités. Une fois le système à l'équilibre, la quantité de molécule empreinte adsorbée est déduite de la détermination de la teneur qui reste en solution. La quantité adsorbée sur le MIP est ensuite comparée à la quantité adsorbée sur le NIP, le nombre de cavités étant corrélé à la différence entre les quantités adsorbées sur ces deux supports.

La présence de cavités peut également être évaluée par chromatographie d'élution en injectant la molécule empreinte sur deux colonnes remplies de particules de MIP et de NIP respectivement, et en mesurant sa rétention sur chacune des colonnes. Le rapport entre les facteurs de rétention obtenus sur MIP et sur NIP permet de calculer le facteur d'impression (IF) pour une phase mobile donnée [7] qui doit être bien supérieur à 1. La nature de cette phase mobile régit la nature et la force des interactions impliquées dans le processus de rétention de l'empreinte, son choix est donc très important et est souvent également proche du solvant de synthèse. Des mesures de rétention chromatographique dans différentes conditions peuvent également être utiles pour déterminer les principaux facteurs (pH, nature du solvant...) affectant la rétention et la sélectivité (différence de rétention entre le MIP et le NIP, qui doit être la plus grande possible). Ces conditions peuvent ensuite être transposées à la procédure d'extraction à développer pour atteindre une sélectivité optimale.

Si le but est d'utiliser le MIP comme support sélectif d'extraction en cartouche (*figure 2A*), il est également possible de vérifier la présence de cavités en étudiant les profils de rétention de la molécule ciblée au cours d'un procédé d'extraction appliqué en parallèle sur chacun des deux supports, MIP et NIP. La procédure doit être basée sur l'utilisation d'un solvant proche du solvant de synthèse pour l'étape de percolation (en le dopant avec la molécule d'intérêt) et/ou l'étape de lavage. Il doit posséder une force d'élution suffisamment faible pour permettre la rétention sélective de l'analyte dans les cavités du MIP, et suffisamment élevée pour perturber les interactions qui peuvent avoir lieu entre la molécule et les monomères résiduels situés en dehors des cavités. Cela signifie que la procédure doit être optimisée afin de définir la nature des solvants de percolation et de lavage capable d'éliminer les interactions de faible énergie à la surface sans rompre les interactions spécifiques qui ont lieu dans les cavités et qui sont censées avoir une énergie plus forte en raison de la reconnaissance spatiale. Appliquer la procédure d'extraction en parallèle sur le NIP constitue un moyen simple d'évaluer la force de l'interaction générée par les monomères résiduels situés à la surface des polymères.

À titre d'exemple, la *figure 3* compare les profils de rétention de la chlordécone (CLD) sur un MIP synthétisé à partir d'un analogue de celle-ci et sur le NIP correspondant après percolation d'un échantillon d'acétonitrile (ACN) dopé par de la CLD [8]. Ce profil a été obtenu en analysant la teneur en CLD dans les différentes fractions. Le solvant de percolation, l'acétonitrile dopé par de la CLD, est également le solvant ayant été utilisé pour la synthèse du MIP. Il favorise donc la rétention en recréant des interactions similaires à celles développées au cours de la synthèse. Dans cet exemple, l'utilisation d'une faible teneur de méthanol dans la fraction de lavage a permis d'éliminer la CLD du NIP alors qu'elle est retenue jusqu'à l'étape d'élution sur le MIP. Cela démontre une plus forte rétention de la CLD sur le MIP que sur le NIP et prouve donc la présence de cavités et leur contribution dans le mécanisme de rétention sélectif sur le MIP.

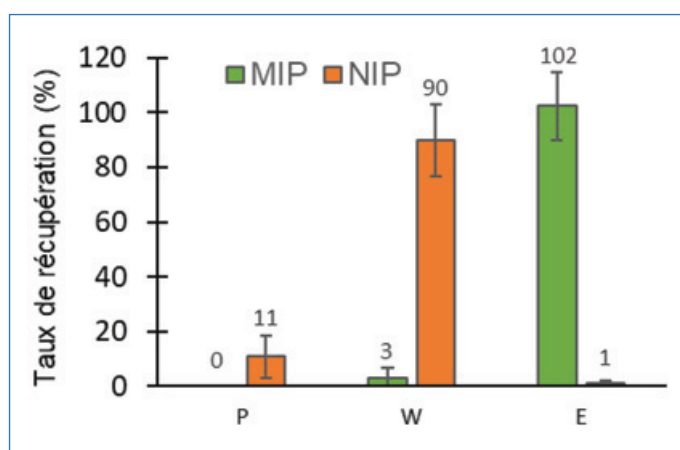


Figure 3 - Profils SPE de la chlordécone (CLD) avec la procédure d'extraction optimisée sur le MIP et le NIP (n=3). Percolation (P) : 1 mL de 200  $\mu\text{g L}^{-1}$  de CLD dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; lavage (W) : 1 mL  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ , 95/5, v/v; Elution (E) : 3 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Adapté de [8].

Nos travaux portent depuis quelques années sur l'étude du potentiel des MIP pour extraire des molécules de tailles et de polarités variées. Ces travaux sont résumés dans le *tableau 1*. Si, dans la grande majorité des cas, différentes conditions de

Tableau I - Exemple de développement de MIP pour l'extraction sélective de molécules ou d'ions d'échantillons complexes.

Molécule cible	Échantillon ciblés	Monomères	Agent réticulant	Solvant	Ref.
<b>Polymérisation par voie Sol-gel</b>					
Explosifs nitrés	Huile de moteur, sang post-mortem, fragments calcinés	PTMS	TEOS	H <sub>2</sub> O	[9,11]
Muscs nitrés	Eaux	PTMS	TEOS	H <sub>2</sub> O	[12]
Monocrotophos	Huile d'amande	APTES	TEOS	H <sub>2</sub> O	[13]
BMAA	Cyanobactéries	APTES	TEOS	EtOH/H <sub>2</sub> O	[10]
<b>Polymérisation radicalaire</b>					
Triazines	Eaux	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[14]
Alfuzozine	Plasma	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[15]
PMPA	Sol	MAA	TRIM	CH <sub>3</sub> CN	[16]
Zidovudine	Sérum	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[17]
LSD	Cheveux, urine	MAA	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[18]
Ephédrine	Plasma	MAA	EGDMA	CHCl <sub>3</sub>	[19]
Cocaïne	Cheveux, urine	MAA	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[20,21]
Estradiol	Urine	MAA	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[22]
Monocrotophos	Huile d'amande	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[23]
Carbamazépine	Urine	MAA	DVB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /toluène	[24]
p-[18F]MPPF	Plasma	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[25]
Oxazépam	Eaux, urine	MAA	EGDMA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Toluène	[26]
Chlordécone	Sérum	4-VP	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[8]
Ln <sup>3+</sup>	Eaux	MAA/4-VP	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[27,28]
Cu <sup>2+</sup>	Eaux	MAA	EGDMA	CH <sub>3</sub> CN	[29]
Ra <sup>2+</sup>	Eaux	VPA/Styrène	DVB	CH <sub>3</sub> CN/DMSO	[30]

APTES : 3-(aminopropyl)triéthoxysilane; BMAA : β-N-méthylamino-L-alanine; DVB : divinylbenzène ; EGDMA : diméthylacrylate d'éthylène glycol ; LSD : acide lysergique diéthylamide ; MAA : acide méthacrylique ; PMPA : acide pinacolyl méthylphosphonique ; PTMS : phényltriméthoxysilane ; TEOS : tétraéthoxysilane ; TRIM : triméthylolpropane triméthacrylate ; 4-VP : 4-vinylpyridine ; VPA : acide vinylphosphonique.

synthèse ont été criblées, les conditions retenues consistent majoritairement à utiliser l'acide méthacrylique (MAA) associé au diméthylacrylate d'éthylène glycol (EGDMA) dans des solvants modérément polaires et non protiques, favorisant ainsi les interactions polaires telles que les liaisons H. Néanmoins, récemment, pour l'étude de la CLD, nous avons montré que le MAA n'était pas adapté à la synthèse d'un MIP sélectif puisqu'il conduit à une rétention forte et similaire de la CLD sur le MIP et le NIP. L'utilisation de la 4-vinylpyridine comme monomère fonctionnel pour la synthèse a dans ce cas permis d'obtenir un MIP sélectif comme illustré figure 3.

Des synthèses par voie sol-gel ont également été mises en œuvre notamment pour la synthèse de supports visant des molécules dont les groupements nitro inhibaient la polymérisation par voie radicalaire [9]. Ces synthèses basées sur l'hydrolyse puis la condensation d'organosilanes et donc effectuées en milieu aqueux se sont également avérées parfaitement adaptées à la synthèse de supports imprimés pour des molécules polaires peu solubles dans les solvants de type ACN ou dichlorométhane telles que la β-N-méthylamino-L-alanine (BMAA) [10].

### Potentiel des MIP pour l'analyse de traces dans des échantillon réels

Comme dans le cas de l'étude sur la CLD, il a été largement démontré pour diverses molécules qu'un MIP offre une sélectivité maximale lorsque les molécules d'intérêt sont dissoutes dans le solvant utilisé pour la synthèse du MIP puisqu'il est alors capable de recréer des interactions similaires à celles établies lors de celle-ci. Ainsi, lors de l'utilisation d'un MIP comme support d'extraction de molécules présentes à l'état de traces dans des échantillons réels, il est important de tenter de recréer ces interactions lors de la percolation de l'échantillon pour avoir à la fois une bonne rétention et une bonne sélectivité. Cependant, dans la plupart des cas, les échantillons liquides réels (fluides biologiques, boissons, eaux environnementales...) ou les extraits d'échantillons solides (céréales, café, sols...) sont aqueux ou contiennent une grande quantité d'eau, ce qui rend difficile l'établissement direct d'interactions similaires à celles mises en œuvre lors de la synthèse en solvant. Dans ce cas, la rétention de l'analyte cible est souvent assurée par des interactions non spécifiques au cours de l'étape de percolation de l'échantillon et c'est par le choix raisonné du solvant de lavage que la rétention sélective,



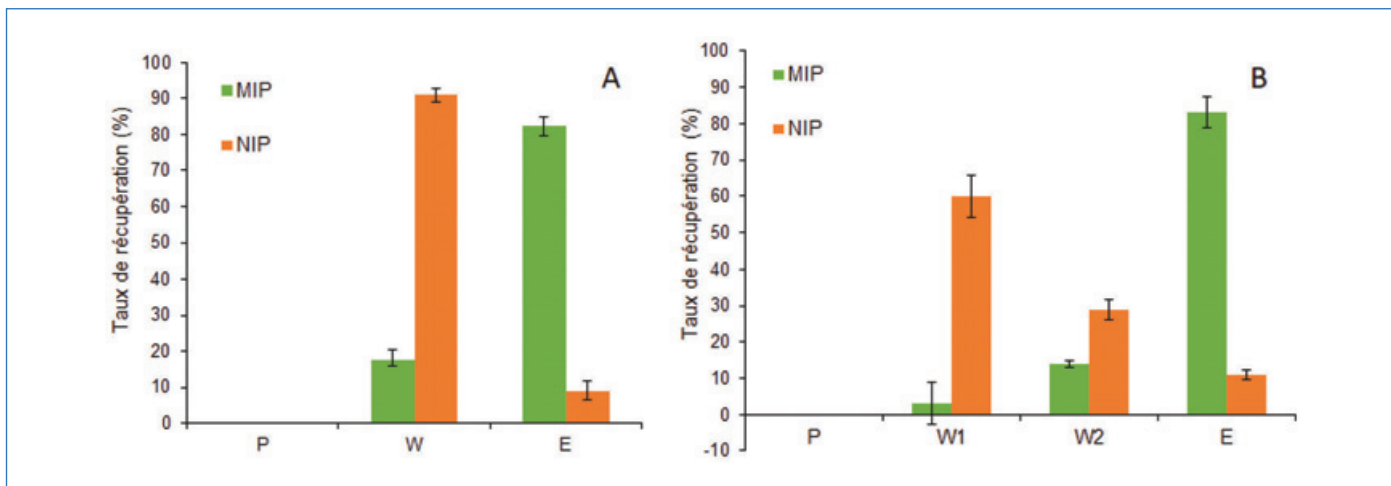


Figure 4 - Profils d'élution du LSD obtenus sur le MIP et le NIP après percolation (A) de 1 mL de ACN dopé avec 200 ng de LSD (P), lavage par 1 mL de CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH (92:8 v/v) (W) et élution par 3 mL CH<sub>3</sub>OH (E) ou (B) de 1 mL d'urine (pH 5,5) dopée avec 200 ng de LSD (P), lavage par 1 mL CH<sub>3</sub>CN (W1) puis 1 mL CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH (95:5 v/v) (W2) et élution : 2 mL CH<sub>3</sub>OH (E) ; n = 3. Adapté de [18].

mettant à contribution les cavités, est assurée. Un exemple concernant l'extraction sélective du LSD d'un échantillon d'acétonitrile (A) puis d'urine (B) dopé est présenté en figure 4.

L'application du MIP à l'extraction sélective du LSD du milieu aqueux a conduit dans ce cas à adapter les conditions de percolation (en recherchant le pH permettant d'assurer une rétention optimale) et de lavage de manière à assurer le maintien de la sélectivité comme illustré en figure 4A. C'est effectivement par l'introduction de deux étapes de lavage avec des compositions différentes de l'étape de lavage effectuée en milieu pur (figure 4A) qu'il a été possible d'éliminer le LSD du NIP tout en assurant sa rétention sur le MIP jusqu'à l'étape d'élution.

Cet exemple montre que, outre le fait qu'il soit nécessaire de cribler les conditions de synthèse, il est également nécessaire d'optimiser finement la procédure d'extraction pour atteindre la sélectivité optimale pour chaque nature d'échantillons afin de tirer profit du MIP en vue de l'obtention d'extraits purifiés. Cela implique de maîtriser et d'exploiter les interactions pouvant s'établir entre les cavités du MIP et la molécule cible tout en tenant compte de la nature de l'échantillon dont la composition peut affecter le processus de rétention.

Cet exemple montre également la répétabilité des rendements d'extraction en milieu complexe et donc la fiabilité de ces supports appliqués à des échantillons complexes. Même si leur coût de développement peut être plus élevé que celui des supports conventionnels, leur principal avantage est que l'extraction et la purification sont effectuées à l'aide d'une seule cartouche. Ainsi, ce coût doit être comparé à celui résultant de l'utilisation de deux cartouches de SPE, l'une pour l'extraction puis l'autre pour mettre en œuvre une étape de purification supplémentaire, ou de la combinaison d'une extraction liquide-liquide et d'un « nettoyage » SPE, qui nécessitent tous deux la mise au point fastidieuse de deux procédures d'extraction différentes.

Comme mentionné précédemment, l'amélioration de la sélectivité a été principalement démontrée en comparant les chromatogrammes obtenus en utilisant le MIP nouvellement développé avec les chromatogrammes résultant des procédures d'extraction conventionnelles. Ces comparaisons illustrent souvent le fort apport du MIP comparé aux supports

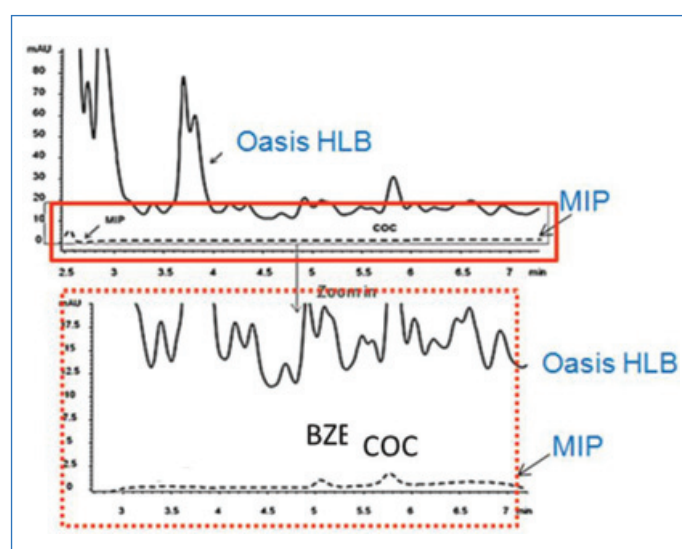


Figure 5 - Chromatogrammes LC/UV correspondant à l'injection de la fraction d'élution issue de l'utilisation d'un support Oasis HLB et d'un MIP utilisés pour l'extraction de la cocaïne (COC) et de son métabolite, la benzoylcegonine (BZE), d'un échantillon d'urine dopé (50 ng/ml). Adapté de [21].

conventionnels comme en témoigne celle présentée en figure 5. Le zoom du chromatogramme montre l'important apport en sélectivité du MIP par rapport à un support classique, Oasis HLB ici, qui permet l'élimination de tous les interférents élués au voisinage des deux composés d'intérêt, la cocaïne et son métabolite urinaire, la benzoylcegonine. Aujourd'hui, l'utilisation de détecteurs sensibles tels que les spectromètres de masse conduit à injecter de plus faibles volumes d'échantillon limitant par voie de conséquence l'injection de grandes quantités d'interférents sur la colonne chromatographique. Cependant, si leur apport en spécificité est également indéniable pour l'identification des composés d'intérêt, leur potentiel de quantification des composés cibles dans des échantillons réels reste affecté par des effets de matrices pouvant modifier l'ionisation du composé d'intérêt (lors de sa potentielle co-élution avec d'autres composés lors de l'étape de séparation). L'utilisation de MIP en amont de la séparation chromatographique permet, grâce à la purification préalable, de supprimer ces effets de matrices. Les composés d'intérêt peuvent ainsi être quantifiés par un étalonnage externe en milieu pur sans recourir à un étalonnage interne

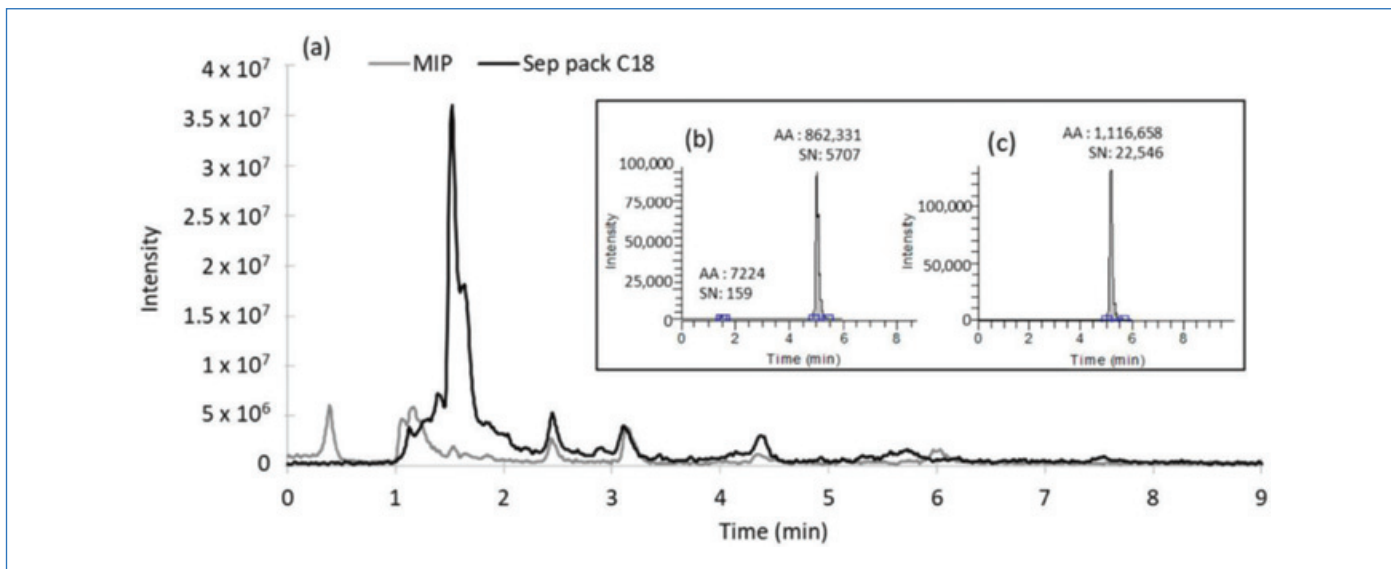


Figure 6 - Chromatogrammes LC-MS obtenus en mode balayage ( $m/z$  100-1000) pour l'analyse de la fraction d'élution obtenue après percolation de 0,5 mL de l'extrait de sérum bovin dopé à  $10 \mu\text{g/L}$  avec la CLD sur MIP (ligne grise) et sur support C18 hydrophobe conventionnel (ligne noire). L'insert correspond aux chromatogrammes obtenus en sélectionnant les ions (mode MRM) pour la CLD ( $m/z$  : 506.7  $\rightarrow$  426.7) de la fraction d'élution issue du support C18 (b) et du MIP (c) [8].

en matrice et de gagner en sensibilité (abaissement du bruit de fond lié au gain en sélectivité). Nos travaux ont démontré cela à de nombreuses reprises [8, 10, 24, 26] et un exemple est donné en *figure 6*. Outre l'obtention d'un chromatogramme contenant moins de constituants de la matrice, il apparaît que le rapport signal/bruit obtenu *via* une approche de détection spécifique en sélectionnant les ions (mode MRM, *multiple reaction monitoring*) après utilisation du MIP est beaucoup plus élevé pour l'analyse de la CLD dans le sérum bovin que lors de l'utilisation d'un support de silice greffée C18 hydrophobe conventionnel. Cela permet donc un gain en sensibilité d'un facteur 4 ainsi qu'un encrassement moins important de la colonne de chromatographie et de la source d'ionisation du spectromètre.

### Extraction sélective par famille

Si, dans les exemples précédents, l'objectif était de développer un support très spécifique pour une molécule donnée ainsi qu'un métabolite, il est également possible d'orienter la synthèse vers un choix de molécule empreinte conduisant à un MIP capable de piéger plusieurs analogues structuraux comme cela a pu être fait au LSABM pour des familles de pesticides tels que des triazines ou des organophosphorés [13-14-23]. Pour assurer cette capacité à reconnaître plusieurs composés simultanément, des groupes ont également proposé d'introduire plusieurs molécules empreintes au moment de la synthèse pour extraire ensuite ces molécules simultanément avec un seul MIP. Cette approche a notamment été reportée pour l'extraction d'un grand nombre de triazines [31] ou de nitrosamines [32].

### Vers de nouvelles cibles

L'utilisation de MIP pour l'extraction sélective de molécules cibles a largement fait ses preuves comme en témoigne aujourd'hui la commercialisation de MIP en cartouches pour l'extraction sélective de nombreux contaminants. On peut notamment mentionner la commercialisation de nombreux supports pour l'analyse de toxines dans les aliments. À titre

d'exemple, la société Merck et R-Biopharm proposent des MIP pour la patuline et la société Affinisep fournit des MIP pour plusieurs mycotoxines pour les extraire soit individuellement soit simultanément. Ainsi, si le développement de MIP pour l'extraction sélective de petites molécules a d'ores et déjà été largement étudié, des efforts portent aujourd'hui sur des approches permettant l'impression de protéines, ce qui implique des synthèses en milieux majoritairement aqueux en recourant à des nouveaux monomères comme la mélanine et le résorcinol ou à l'impression par voie sol-gel [1].

Nous explorons quant à nous, depuis quelques années, la possibilité de développer des supports capables d'extraire sélectivement des ions inorganiques. Compte tenu de la faible stabilité des supports à base de silice aux conditions de pH très acides susceptibles d'être appliquées sur les supports, nous avons privilégié une synthèse par polymérisation radicalaire de réactifs organiques. De nombreuses conditions de synthèse ont dûes être criblées afin d'identifier des monomères adaptés avec l'aide notamment de mesures par conductimétrie et par spectrométrie de masse [33]. Le choix du solvant de synthèse s'est avéré également complexe au regard de la faible solubilité des ions dans les solvants organiques. Néanmoins, des résultats très intéressants en termes de sélectivité ont d'ores et déjà pu être obtenus pour l'extraction sélective des ions lanthanides [27-28], cuivre [29] et radium [30] présents à l'état de traces dans des eaux réelles *via* ces supports à empreintes ioniques (IIP, *ion imprinted polymer*).

### Vers des systèmes miniaturisés

La miniaturisation des dispositifs analytiques entraîne une augmentation de la sensibilité de l'ensemble de la méthode analytique. À ce titre, en chromatographie en phase liquide, l'amélioration de la sensibilité pour un composé est en théorie inversement proportionnelle au carré du diamètre de la colonne soit un gain pouvant théoriquement atteindre un facteur 3700 en passant de colonnes conventionnelles de 4,6 mm à des colonnes capillaires de  $75 \mu\text{m}$  de diamètre

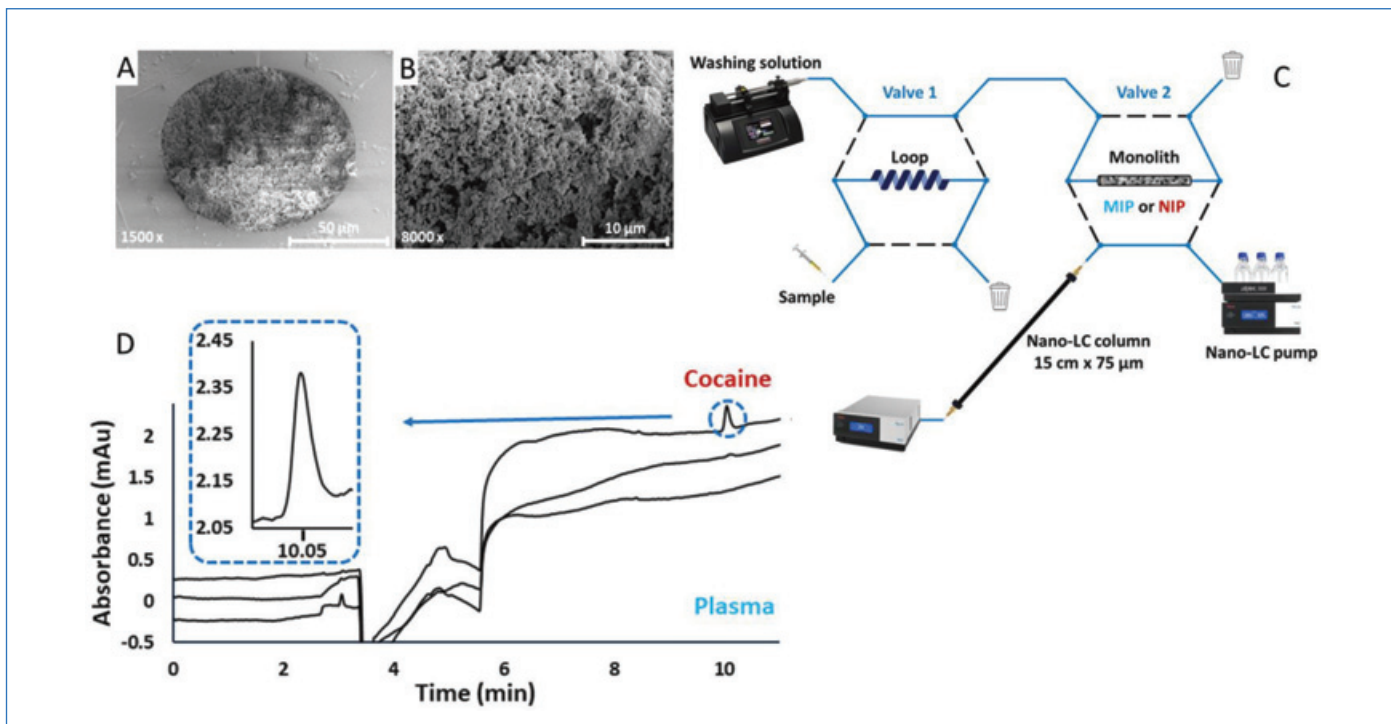


Figure 7 - Images obtenues en microscopie électronique à balayage de la section transversale d'un capillaire de 100 μm de diamètre interne contenant un monolithe de MIP (A, B). Configuration du couplage en ligne du MIP ou du NIP (50 mm × 100 μm) avec la nanoLC-UV (C). Chromatogrammes obtenus après l'extraction sur le MIP (en haut) et le NIP (au milieu) de 50 nL de plasma dopé avec de la cocaïne (équivalent à 100 ng/mL dans le plasma) comparés au plasma non dopé (en bas) extrait sur le MIP (D). Adapté de [35].

interne, même si ce gain n'est que théorique car des contraintes technologiques demeurent. La miniaturisation offre aussi la possibilité de travailler sur des volumes très réduits d'échantillons, ce qui est primordial pour l'analyse d'échantillons disponibles en faibles quantités, et de diminuer du même ordre de grandeur la consommation de solvant. Cependant, pour être optimaux, les dispositifs de séparation miniaturisés doivent être associés à des dispositifs d'extraction également miniaturisés. En outre, la miniaturisation du dispositif de séparation est souvent associée à la réduction de la longueur de séparation, ce qui entraîne une perte de résolution chromatographique qui peut être compensée par l'utilisation, lors de l'étape de prétraitement de l'échantillon, de supports tels que les MIP afin de réduire la complexité des extraits analysés. C'est pourquoi la miniaturisation des MIP présente un grand intérêt. De plus, elle entraîne une diminution de la quantité de molécule empreinte nécessaire à leur synthèse, réduisant ainsi aussi le coût de la méthode finale d'analyse.

Pour les grands formats, l'introduction de particules de MIP dans une cartouche ne nécessite que des frittés pour maintenir celles-ci. Pour les capillaires de 75-100 μm de diamètre interne ou les canaux de micropuces, des frittés peuvent être synthétisés mais leur préparation est fastidieuse. C'est la raison pour laquelle il est intéressant de procéder à la synthèse *in situ* de monolithes de MIP formés directement au sein du capillaire et ancrés à la surface du capillaire ou du canal par activation préalable de celle-ci. Il convient alors de déterminer les conditions de polymérisation permettant d'obtenir un monolithe à la fois suffisamment perméable, pour permettre la percolation des solutions sans générer une forte contre-pression, et possédant des cavités spécifiques, deux propriétés qui résultent de compromis notamment sur le choix du solvant de synthèse.

Des monolithes de MIP ont été synthétisés pour la première fois *in situ* par Schweitz *et al.* pour constituer une phase stationnaire de séparation en électrochromatographie capillaire (CEC) [34]. Ensuite, des monolithes de MIP ont également été synthétisés à des fins d'extraction. On peut par exemple citer l'exemple d'un monolithe de MIP qui a été synthétisé dans un capillaire (voir *figure 7A-B*) puis connecté à un système de nanochromatographie en phase liquide (nanoLC) (*figure 7C*) pour extraire de la cocaïne d'un échantillon de plasma humain (*figure 7D*) [35]. Comme l'illustrent les chromatogrammes de la *figure 7D*, la ligne de base très propre obtenue avec le MIP et l'absence de rétention de la cocaïne par le NIP mettent en évidence la haute sélectivité apportée par le MIP. Ceci a permis de déterminer facilement la cocaïne avec une limite de quantification de 14,5 ng/mL avec une détection UV et en injectant seulement 100 nL de plasma dilué. L'ensemble de l'analyse a conduit à une consommation de solvant de l'ordre du microlitre.

### Vers des outils moins coûteux et pour une chimie analytique plus verte

Au regard de ces résultats et en considérant aujourd'hui la commercialisation de nombreux supports par différentes sociétés, la preuve du potentiel des MIP comme supports d'extraction sélective de molécules ciblées à partir d'échantillons complexes n'est plus à faire. Ils permettent le piégeage sélectif de molécules aux propriétés physico-chimiques très variées. Les résultats récents obtenus pour les protéines, cibles particulièrement étudiées à l'heure actuelle, suggèrent qu'ils constitueront dans un avenir proche une alternative aux anticorps encore largement utilisés dans ce domaine. De même, les résultats obtenus pour l'extraction sélective d'ions sont également très encourageants pour le remplacement à termes des résines existantes coûteuses et qui manquent



de spécificité. Il apparaît également possible de travailler à la mise en œuvre de voie de synthèses plus vertes par l'utilisation notamment de la synthèse par voie Sol-Gel mais aussi en travaillant à leur miniaturisation ce qui conduit à une limitation de la consommation de solvant pour l'ensemble de la procédure analytique quand les MIP sont intégrés en ligne avec l'étape d'analyse.

[1] V. Pichon, N. Delaunay, A. Combès, Sample Preparation Using Molecularly Imprinted Polymers, *Anal. Chem.*, **2020**, *92*, p. 16.

[2] P. Kadirvel, A. Combès, L. Bordron, V. Pichon, Development and application of water-compatible molecularly imprinted polymers for the selective extraction of carbamazepine from environmental waters, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2019**, *411*, 1525.

[3] T. Sajini, B. Mathew, A brief overview of molecularly imprinted polymers: Highlighting computational design, nano and photo-responsive imprinting, *Talanta Open*, **2021**, *4*, 100072.

[4] V. Pichon, Selective sample treatment using molecularly imprinted polymers, *J. Chromatogr. A*, **2007**, *1152*, p. 41.

[5] A.L. Capriotti, C. Cavaliere, G. La Barbera, C.M. Montone, S. Piovesana, A. Laganà, Recent applications of magnetic solid-phase extraction for sample preparation, *Chromatographia*, **2019**, *82*, p. 1251.

[6] V. Pichon, K. Haupt, Affinity separations on molecularly imprinted polymers with special emphasis on solid-phase extraction, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **2006**, *29*, p. 989.

[7] T. Bouvarel, N. Delaunay, V. Pichon, Molecularly imprinted polymers in miniaturized extraction and separation devices, *J. Sep. Sci. n/a.*, **2021**, *44*, p. 1727.

[8] P. Bosman, A. Combès, M. Lambert, G. Lavison-Bompard, V. Pichon, Development and Application of Molecularly Imprinted Polymers for the Selective Extraction of Chlordecone from Bovine Serum, *Separations*, **2021**, *8*, p. 237.

[9] S. Lordel, F. Chapuis-Hugon, V. Eudes, V. Pichon, Development of imprinted materials for the selective extraction of nitroaromatic explosives, *J. Chromatogr. A*, **2010**, *1217*, p. 6674.

[10] P. Svoboda, A. Combes, J. Petit, L. Nováková, V. Pichon, B. group, Synthesis of a molecularly imprinted sorbent for selective solid-phase extraction of  $\beta$ -N-methylamino-l-alanine, *Talanta*, **2015**, *144*, p. 1021.

[11] S. Lordel, F. Chapuis-Hugon, V. Eudes, V. Pichon, Selective extraction of nitroaromatic explosives by using molecularly imprinted silica sorbents, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, *399*, p. 449.

[12] M. Lopez-Nogueroles, S. Lordel-Madeleine, A. Chisvert, A. Salvador, V. Pichon, Development of a selective solid phase extraction method for nitro musk compounds in environmental waters using a molecularly imprinted sorbent, *Talanta*, **2013**, *110*, p. 128.

[13] S. Boulanouar, A. Combès, M. Mezzache, V. Pichon, Synthesis and application of molecularly imprinted silica for the selective extraction of some polar organophosphorus pesticides from almond oil, *Anal. Chim. Acta*, **2018**, *1018*, p. 35.

[14] F. Chapuis, V. Pichon, F. Lanza, S. Sellergren, M.-C. Hennion, Optimization of the class-selective extraction of triazines from aqueous samples using a molecularly imprinted polymer by a comprehensive approach of the retention mechanism, *J. Chromatogr. A*, **2003**, *999*, p. 23.

[15] F. Chapuis, J.-U. Mullot, V. Pichon, G. Tuffal, M.-C. Hennion, Molecularly imprinted polymers for the clean-up of a basic drug from environmental and biological samples, *J. Chromatogr. A*, **2006**, *1135*, p. 127.

[16] S. Le Moullec, A. Bégos, V. Pichon, B. Bellier, Selective extraction of organophosphorus nerve agent degradation products by molecularly imprinted solid-phase extraction, *J. Chromatogr. A*, **2006**, *1108*, p. 7.

[17] S. Vo Duy, I. Lefebvre-Tournier, V. Pichon, F. Hugon-Chapuis, J.-Y. Puy, C. Périgaud, Molecularly imprinted polymer for the analysis of zidovudine and stavudine in human serum by liquid chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, **2009**, *877*, 1101.

[18] F. Chapuis-Hugon, M. Cruz-Vera, R. Savane, W.H. Ali, M. Valcarcel, M. Deveaux, V. Pichon, Selective sample pretreatment by molecularly imprinted polymer for the determination of LSD in biological fluids, *J. Sep. Sci.*, **2009**, *32*, p. 3301.

[19] M. Lasáková, D. Thiébaud, P. Jandera, V. Pichon, Molecularly imprinted polymers for the solid-phase extraction of ephedrine and analogs from human plasma, *J. Sep. Sci.*, **2009**, *32*, p. 1036.

[20] V. Thibert, P. Legeay, F. Chapuis-Hugon, V. Pichon, Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymers for the selective extraction of cocaine and its metabolite benzoylecgonine from hair extract before LC-MS analysis, *Talanta*, **2012**, *88*, p. 412.

[21] V. Thibert, P. Legeay, F. Chapuis-Hugon, V. Pichon, Molecularly imprinted polymer for the selective extraction of cocaine and its metabolites, benzoylecgonine and ecgonine methyl ester, from biological fluids before LC-MS analysis, *J. Chromatogr. B*, **2014**, *949-950*, p. 16.

[22] M. Doué *et al.*, Molecularly imprinted polymer applied to the selective isolation of urinary steroid hormones: An efficient tool in the control of natural steroid hormones abuse in cattle, *J. Chromatogr. A*, **2012**, *1270*, p. 51.

[23] S. Boulanouar, A. Combès, S. Mezzache, V. Pichon, Synthesis and application of molecularly imprinted polymers for the selective extraction of organophosphorus pesticides from vegetable oils, *J. Chromatogr. A*, **2017**, *1513*, p. 59.

[24] A. Combes, P. Kadirvel, L. Bordron, V. Pichon, Synthesis and Characterization of Molecularly Imprinted Polymers for the Selective Extraction of Carbamazepine and Analogs from Human Urine Samples, *Chromatographia*, **2019**, *82*, p. 287.

[25] F. Lecomte *et al.*, Performance evaluation of a MIP for the MISPE-LC determination of  $p$ -[ $^{18}\text{F}$ ]MPPF and a potential metabolite in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2020**, *180*, 113015.

[26] F. Varenne *et al.*, Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymers for the selective extraction of oxazepam from complex environmental and biological samples, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2021**.

[27] M. Moussa, V. Pichon, C. Mariet, T. Vercouter, N. Delaunay, Potential of ion imprinted polymers synthesized by trapping approach for selective solid phase extraction of lanthanides, *Talanta*, **2016**, *161*, p. 459.

[28] M. Moussa *et al.*, Selective solid phase extraction of lanthanides from tap and river waters with ion imprinted polymers, *Anal. Chim. Acta*, **2017**, *963*, p. 44.

[29] P. Cao, V. Pichon, C. Dreanno, K. Boukerma, N. Delaunay, Development of ion-imprinted polymers for the selective extraction of Cu(II) ions in environmental waters, *Talanta*, **2023**, *256*, 124295.

[30] M. Boudias, A. Gourgiotis, C. Cazala, V. Pichon, N. Delaunay, Monitoring the benefits of varying the template/monomer proportion in the synthesis of an ion-imprinted polymer for Ra(II) extraction, *Adv. Sample Prep.*, **2023**, *5*, 100049.

[31] S. Wang *et al.*, Dual-template imprinted polymers for class-selective solid-phase extraction of seventeen triazine herbicides and metabolites in agro-products, *J. Hazard. Mater.*, **2019**, *367*, p. 686.

[32] Z. Li, J. Wang, X. Chen, S. Hu, T. Gong, Q. Xian, A novel molecularly imprinted polymer-solid phase extraction method coupled with high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of nitrosamines in water and beverage samples, *Food Chem.*, **2019**, *292*, p. 267.

[33] M. Boudias *et al.*, Screening of synthesis conditions for the development of a radium ion-imprinted polymer using the dummy template imprinting approach, *Chem. Eng. J.*, **2022**, *450*, 138395.

[34] L. Schweitz, L.I. Andersson, S. Nilsson, Capillary electrochromatography with molecular imprint-based selectivity for enantiomer separation of local anaesthetics, *J. Chromatogr. A*, **1997**, *792*, p. 401.

[35] T. Bouvarel, N. Delaunay, V. Pichon, Selective extraction of cocaine from biological samples with a miniaturized monolithic molecularly imprinted polymer and on-line analysis in nano-liquid chromatography, *Anal. Chim. Acta.*, **2020**, *1096*, p. 89.

**Valérie PICHON<sup>1,2\*</sup>, Audrey COMBES<sup>1</sup>, Nathalie DELAUNAY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratoire de Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM), UMR CBI 8231 CNRS - ESPCI Paris, PSL Université, ESPCI, Paris.

<sup>2</sup> Sorbonne Université, Paris.

\*valerie.pichon@espci.fr

## Radiotraceurs TEP au fluor-18 : une chimie douce pour le radiomarquage

**Résumé** Basée sur l'injection d'un radiotracer généralement marqué au fluor-18, la Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une modalité d'imagerie moléculaire utilisée notamment en oncologie. Le développement de nouvelles méthodes de radiofluoration ouvre la voie à des radiotraceurs plus spécifiques et à des procédures de diagnostic plus précises dans le contexte de la médecine de précision. Cette revue explore les différentes approches de radiofluoration avec le fluor-18 *via* la formation de liaisons fluor-hétéroatomes (silicium, bore, phosphore, soufre) ou fluor-métaux (aluminium, gallium, fer, indium, scandium). Elle évalue le potentiel de ces techniques pour le radiomarquage direct des biomolécules en milieu aqueux, en soulignant les différents avantages et défis à relever de ces méthodes émergentes.

**Mots-clés** **Imagerie médicale TEP, fluor-18, radiomarquage, biomolécules, chimie de coordination.**

**Abstract** **Fluorine-18 PET radiotracers: mild chemistry for radiolabeling**

Based on the injection of a radiotracer typically labeled with fluorine-18, Positron Emission Tomography (PET) is a molecular imaging modality widely used in oncology. The development of new radiofluorination methods paves the way for more specific radiotracers and precise diagnostic procedures in the context of precision medicine. This review explores various radiofluorination approaches with fluorine-18, *via* formation of fluorine-heteroatom bonds (silicon, boron, phosphorus, sulfur) or fluorine-metal bonds (aluminum, gallium, iron, indium, scandium). It assesses the potential of these techniques for direct radiolabeling of biomolecules in aqueous media, highlighting the different advantages and challenges of these emerging methods.

**Keywords** **PET medical imaging, fluorine-18, radiolabeling, biomolecules, coordination chemistry.**

### Historique, utilisation clinique et principe de l'imagerie TEP

La Tomographie par Émission de Positons, également connue sous l'acronyme TEP, est une technique d'imagerie médicale apparue à la fin des années 1970. Elle s'appuie sur l'administration d'un radiotracer qui est composé d'une molécule vectrice spécifique couplée à un radionucléide émetteur de positon (désintégration  $\beta^+$ ) qui va être détecté lors de sa désintégration radioactive par une caméra TEP.

La TEP relève de la médecine nucléaire, une branche spécialisée de la médecine basée sur l'utilisation de radiotraceurs. Elle permet d'évaluer les processus métaboliques *in vivo* ce qui en fait une modalité d'imagerie dite fonctionnelle/moléculaire. Ces radiotraceurs sont des médicaments et doivent donc satisfaire aux réglementations associées notamment aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Dès son origine, la TEP a été largement explorée pour des études de recherche portant sur le système nerveux central et le cœur. Cependant, sa pertinence clinique s'est affirmée au fil des années, en particulier dans le domaine de l'oncologie, grâce à l'introduction du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (FluoroDésoxyGlucose marqué au fluor-18) qui est à ce jour le radiotracer le plus largement utilisé en clinique représentant 90 % des actes d'imagerie TEP [1]. Le plan Cancer 2003-2007 qui prévoyait d'augmenter le nombre d'appareils TEP à 1 pour 1 000 000 d'habitants (mesure 44), a contribué à élargir son champ d'application à des domaines tels que la cardiologie, la neurologie ou encore l'étude et le diagnostic de maladies inflammatoires ou infectieuses.

Aujourd'hui la majorité des imageurs TEP sont couplés à la tomodensitométrie (TDM), aussi connue sous le nom de scanner à rayons X, qui permet d'obtenir une information

morphologique. Ainsi, ce type d'appareils hybrides couplant les deux modalités permet-il d'obtenir une meilleure qualité des images qui intègrent à la fois l'anatomie et le processus métabolique. Les imageurs TEP peuvent aussi être couplés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est une modalité qui présente un meilleur contraste pour les tissus mous (cerveau, foie, système vasculaire, ...). Cependant, des défis technologiques sont encore à relever notamment concernant le temps d'acquisition qui est plus long pour l'IRM que pour la TDM ou la TEP, de sorte que ce type d'hybridation des deux modalités reste encore peu répandu. En effet, en France, en 2022, il y a 6 appareils TEP/IRM pour 177 TEP/TDM [1-2].

Selon l'enquête nationale annuelle menée par la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), en 2022, le nombre d'examens TEP annuels (800 000) est en constante augmentation depuis 2016 avec une croissance annuelle moyenne de 11,4 %. Il faut néanmoins noter que ce type d'examen, réalisé dans des établissements disposant d'un service de médecine nucléaire, reste moins fréquemment prescrit que les examens par scanner RX et par IRM. À titre d'illustration, en France, en 2020, selon une étude publiée par la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), dans les établissements publics et privés à but non lucratif, pour 0,63 millions d'examens TEP réalisés et 124 caméras TEP [2], il y a eu 7,3 millions et 2,6 millions d'actes d'imagerie RX et IRM réalisés avec 801 et 637 scanners RX et appareils IRM respectivement.

Le principe physique de l'imagerie TEP repose sur la détection des photons  $\gamma$  émis par des radionucléides émetteurs de positons, permettant ainsi la création d'images tridimensionnelles précises des activités métaboliques du patient. Les radionucléides émetteurs de positons ne sont pas présents

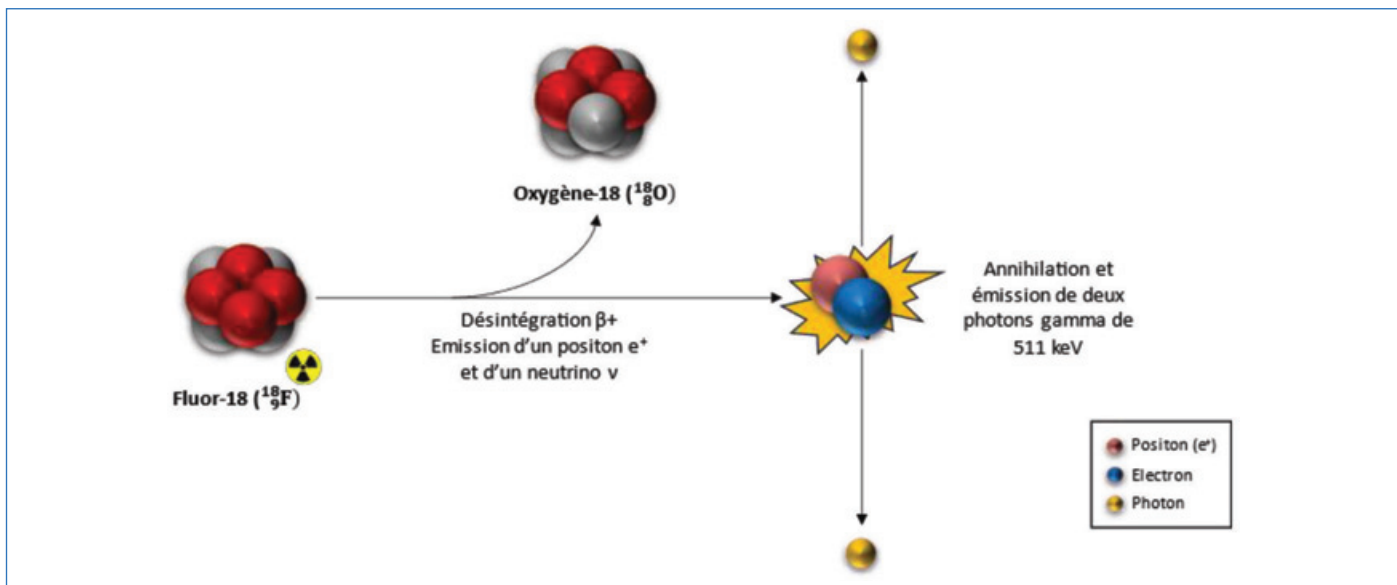
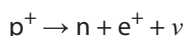


Figure 1 - Principe de l'imagerie TEP.

à l'état naturel. Ce sont des atomes dont le noyau est trop chargé en protons et qui vont émettre un rayonnement  $\beta^+$  : un proton ( $p^+$ ) du noyau va se transformer spontanément en un neutron ( $n$ ) et émettre un positon ( $e^+$ ) et un neutrino ( $\nu$ ) :



Ainsi, l'atome se transforme en un autre élément chimique ; par exemple, le fluor-18 se transforme en oxygène-18 (figure 1). Le positon émis se déplace sur une courte distance dans les tissus (0 – 10 mm) à une vitesse élevée en interagissant avec les électrons des atomes environnants. À mesure qu'il ralentit, le positon perd de l'énergie par collisions successives puis interagit avec un électron. Lors de cette interaction, les deux particules de charges opposées s'annihilent, produisant deux photons gamma ( $\gamma$ ) d'énergie 511 keV qui vont être émis en coïncidence, c'est-à-dire simultanément à 180 degrés l'un de l'autre (figure 1). Ces photons gamma sont ensuite captés par les détecteurs disposés autour du patient dans l'anneau de la caméra TEP. Ces détecteurs, composés d'un cristal scintillateur et d'un tube photomultiplicateur, vont convertir l'énergie du photon en un signal électrique interprétable par l'électronique d'acquisition.

de l'équipement à distinguer deux voxels après reconstruction de l'image obtenue et dépend de la nature du radionucléide, plus précisément de l'énergie cinétique des positons émis lors de sa désintégration (tableau I).

L'imagerie TEP est une méthode non invasive, ce qui la distingue des autres techniques de diagnostic fréquemment employées en oncologie, comme la biopsie ou l'endoscopie. C'est aussi une méthode extrêmement sensible car la quantité de radiotracer injectée est de l'ordre de la picomole. À titre d'illustration et de comparaison, la posologie recommandée pour un examen TEP avec le  $^{18}\text{F}$ FDG est de l'ordre de 0,05 pmol/kg lorsque la posologie recommandée pour un agent de contraste injecté dans le cas d'un examen par IRM est de 0,1 mmol/kg soit des doses de plus de 10 milliards plus faibles pour un examen par TEP que pour un examen par IRM. Enfin, c'est une méthode quantitative, ce qui permet de mesurer précisément les signaux et de créer des modèles mathématiques pour étudier la cinétique de biodistribution du radiotracer.

### Les émetteurs de positons

Il existe différents radionucléides émetteurs de positons. Le tableau I présente les différentes caractéristiques physiques importantes et le mode de production des principaux émetteurs de positons utilisés en TEP.

Chaque radionucléide émetteur de positon est caractérisé par :  
- sa période physique ou demi-vie ( $t_{1/2}$ ) : c'est le temps au bout duquel la moitié des atomes radioactifs initialement présents s'est désintégrée. La période est caractéristique et constante pour un radionucléide donné et est déterminée par sa constante de désintégration  $\lambda$  :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Cette décroissance radioactive nécessite de réaliser les étapes de synthèse, purification, formulation, contrôle qualité et envoi sur site du radiotracer dans les délais les plus courts possible pour conserver une activité radioactive suffisante pour une imagerie TEP de qualité. Cet aspect de rapidité et de logistique associé aux contraintes de radioprotection dans la production des radiopharmaceutiques est une particularité de cette classe de médicaments.

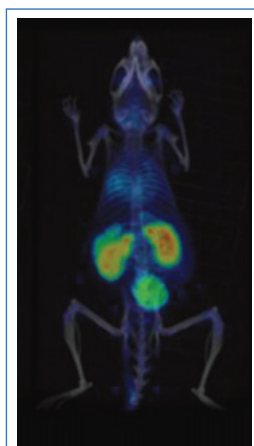


Figure 2 - Superposition des images TEP/TDM chez une souris.

Ces signaux vont ensuite être collectés dans un fichier appelé sinogramme. C'est ce fichier qui va permettre d'obtenir l'image tridimensionnelle de la distribution radioactive au sein du patient après reconstruction des données. Chaque point de l'image est un « voxel » qui contient une valeur numérique égale au nombre de photons détectés. Cette valeur se traduit par un code couleur sur l'image. Ainsi, les zones rouges de la figure 2 représentent les zones qui émettent beaucoup de positons et donc les zones où la concentration de radioactivité est la plus élevée tandis que les zones bleues représentent celles où la concentration de radioactivité est la plus faible. La résolution spatiale représente la capacité



Tableau I - Radionucléides émetteurs de positons utilisés dans les radiotraceurs approuvés par la FDA.

Radionucléide	Demi-vie (t <sub>1/2</sub> )	Énergie cinétique maximale des positons (keV)	Production (Réaction nucléaire ou désintégration radioactive)	Source de production
<b>Fluor-18</b> ( <sup>18</sup> F)	110 min	634	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F	Cyclotron
<b>Gallium-68</b> ( <sup>68</sup> Ga)	68 min	1 899	<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga	Générateur
			<sup>68</sup> Zn(p,n) <sup>68</sup> Ga	Cyclotron
<b>Carbone-11</b> ( <sup>11</sup> C)	20 min	960	<sup>14</sup> N(p,α) <sup>11</sup> C	Cyclotron
<b>Cuivre-64</b> ( <sup>64</sup> Cu)	12,7 h	653	<sup>64</sup> Ni(p,n) <sup>64</sup> Cu	Cyclotron
<b>Zirconium-89</b> ( <sup>89</sup> Zr)	78,4 h	897	<sup>89</sup> Y(p,n) <sup>89</sup> Zr	Cyclotron
<b>Azote-13</b> ( <sup>13</sup> N)	10 min	1 198	<sup>16</sup> O(p,α) <sup>13</sup> N	Cyclotron
<b>Rubidium-82</b> ( <sup>82</sup> Rb)	1,3 min	3 379	<sup>82</sup> Sr/ <sup>82</sup> Rb	Générateur

- l'énergie cinétique maximale des positons émis : elle a un impact sur la résolution des images.

- son mode de production : en fonction des radionucléides, ils peuvent être produits soit par un cyclotron soit par un générateur. Le générateur permet une production de faible quantité *in situ* dans le service de médecine nucléaire tandis que le cyclotron permet de produire en grande quantité le radionucléide sur un site industriel ou hospitalier dédié.

#### Le fluor-18, l'émetteur de positons « idéal »

Parmi les différents radioisotopes émetteurs de positons, le fluor-18 est l'émetteur de positons le plus utilisé en TEP pour plusieurs raisons :

- une demi-vie appropriée : le <sup>18</sup>F a une demi-vie de 110 minutes. Cette demi-vie est suffisamment longue pour assurer une logistique idoine. En effet, le radiomarquage, la formulation, la livraison et l'administration du radiotraceur marqué au <sup>18</sup>F doivent être réalisés en moins de 2 heures pour limiter la décroissance radioactive et permettre une imagerie efficace. Cette demi-vie est par ailleurs suffisamment courte pour réduire l'exposition du patient et des praticiens à la radioactivité.

- un mode de production : le <sup>18</sup>F est produit par un cyclotron, souvent exploité par un industriel, ce qui permet d'obtenir des quantités suffisantes de radiotraceur pour répondre aux besoins cliniques et de recherche.

- une imagerie de haute qualité : les positons émis par le <sup>18</sup>F ont une énergie cinétique relativement faible, ce qui permet une meilleure résolution spatiale des événements d'annihilation et donc une détection des signaux plus précise. Pour le fluor-18, la résolution spatiale est ainsi comprise entre 4 mm et 7 mm en imagerie clinique et de l'ordre de 1,5 mm en imagerie préclinique (sur petit animal) pour laquelle le diamètre de l'anneau de détection est plus petit.

Ainsi, le <sup>18</sup>F est-il devenu l'isotope de choix pour la préparation des radiotraceurs en imagerie TEP. En effet, la majorité des médicaments radiopharmaceutiques mis sur le marché sont radiomarqués au fluor-18. Le *tableau II* présente les différents médicaments radiopharmaceutiques fluorés approuvés par l'agence de santé publique américaine FDA (U.S.A Food and Drug Administration) soit 11 des 18 composés autorisés à ce jour [3].

#### Les conditions idéales de radiomarquage au fluor-18

Pour pouvoir produire des radiotraceurs à visée clinique, les méthodes de radiomarquage doivent satisfaire les critères suivants : 1/ le radiomarquage doit s'effectuer de manière « rapide » en lien avec la demi-vie du radionucléide (< 1 heure dans le cas du fluor-18), avec un bon rendement radiochimique (> 10 %) pour assurer une dose radioactive suffisante pour réaliser les images ; 2/ la pureté radiochimique et la stabilité chimique (> 95 %) doivent être maintenues au-delà du temps nécessaire pour la livraison et l'administration du radiotraceur au patient (< 2 heures), assurant ainsi l'obtention d'images fiables ; 3/ l'activité spécifique (GBq/μg) ou molaire (GBq/μmol), qui correspond au rapport de l'activité du radiotraceur sur la masse totale de traceur et qui dépend notamment de la contamination par le(s) isotope(s) stable(s), doit être maximisée ; 4/ la méthode de radiomarquage doit être transposable vers un automate de radiosynthèse en vue d'automatiser le procédé et assurer une qualité de production constante.

Pour répondre à ces critères, certains paramètres de radiomarquage peuvent être ajustés ou optimisés, notamment pour accéder à des synthèses plus rapides pour limiter la décroissance radioactive [4].

Il est ainsi préférable :

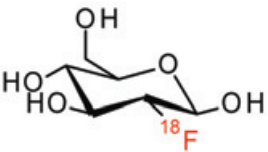
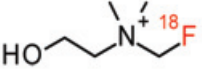

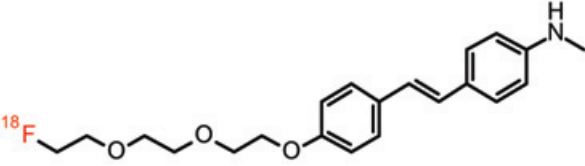
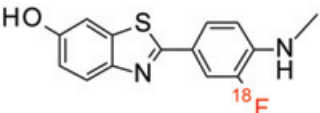
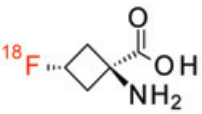
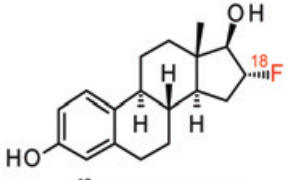
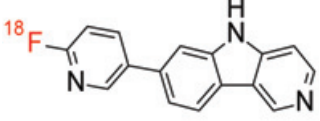
- d'incorporer le radionucléide en dernière étape de la radiosynthèse.

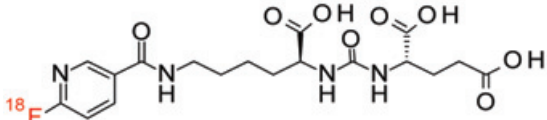
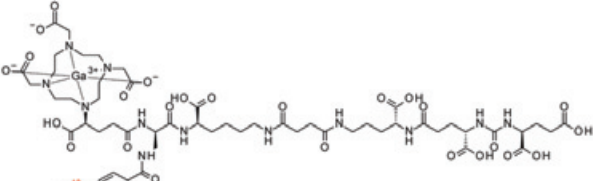
- de réduire voire d'éliminer l'utilisation de solvants organiques car certains solvants organiques ne peuvent pas être injectés chez l'homme du fait de leur toxicité, ce qui implique donc une étape supplémentaire de purification. Néanmoins, l'utilisation de certains solvants organiques peut augmenter le rendement de radiomarquage de manière significative dans certaines synthèses pour des raisons de réactivités ou de solubilité [5]. De plus, il a été démontré que l'éthanol joue un rôle protecteur dans la radiolyse, ce qui peut augmenter la stabilité du produit final.

- de travailler en milieu aqueux [6]. En effet, l'utilisation de milieux anhydres nécessite d'activer et de désolvater le fluor-18 *via* un séchage azéotropique chronophage pour la radiosynthèse qui impacte aussi sur la reproductibilité de la radiosynthèse car le fluor-18, ainsi activé, peut aussi interagir avec les réacteurs en verre silicaté. Par ailleurs, le fluor-18 anhydre est très basique et faiblement tolérant vis-à-vis de divers groupes fonctionnels.

Tableau II - Les radiotraceurs fluorés approuvés par la FDA.

(\* : la substitution électrophile est possible mais la substitution nucléophile sera privilégiée).

Structure chimique	Indications	Méthode de radiomarquage
 <p><b>[<sup>18</sup>F]FDG</b></p>	Diagnostic–stadification–suivi thérapeutique en oncologie ; alternative à la scintigraphie myocardique en cardiologie ; localisation des foyers épileptogènes lors d’une épilepsie temporaire partielle en neurologie ; diagnostic ou bilan d’infection ou de maladies inflammatoires	Substitution Nucléophile ou Substitution Électrophile*
 <p><b>[<sup>18</sup>F]fluorocholine</b></p>	Détection des lésions métastatiques osseuses au cours du cancer de la prostate ; localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différenciées avérées	Substitution Nucléophile
<p><b>Na—<sup>18</sup>F</b></p> <p><b>[<sup>18</sup>F]fluorure de sodium</b></p>	Détection et localisations osseuses métastatiques chez l’adulte lorsque les modalités conventionnelles ne sont pas contributives	Substitution Nucléophile
 <p><b>[<sup>18</sup>F]fluorodopa</b></p>	Diagnostic de la maladie de Parkinson en neurologie ; diagnostic et stadification de certaines tumeurs neuroendocrines	Substitution Nucléophile ou Substitution Électrophile*
 <p><b>[<sup>18</sup>F]florbétabène</b></p>	Évaluation de la densité des plaques séniles bêta-amyloïdes des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs	Substitution Nucléophile
 <p><b>[<sup>18</sup>F]flutemetamol</b></p>	Évaluation de la densité des plaques séniles β-amyloïdes des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs	Substitution Nucléophile
 <p><b>[<sup>18</sup>F]fluciclovine</b></p>	Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes	Substitution Nucléophile
 <p><b>[<sup>18</sup>F]fluoroestradiol</b></p>	Caractérisation des lésions métastatiques exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l’adulte	Substitution Nucléophile
 <p><b>[<sup>18</sup>F]flortaucipir</b></p>	Évaluation de la densité et distribution des enchevêtrements neurofibrillaires tau agrégés des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs	Substitution Nucléophile

 <p><b>[<sup>18</sup>F]piflufolostat</b></p>	<p>Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes</p>	<p>Substitution Nucléophile</p>
 <p><b>[<sup>18</sup>F]flotufolostat</b></p>	<p>Diagnostic de récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes</p>	<p>Silicium-Fluor (échange isotopique)</p>

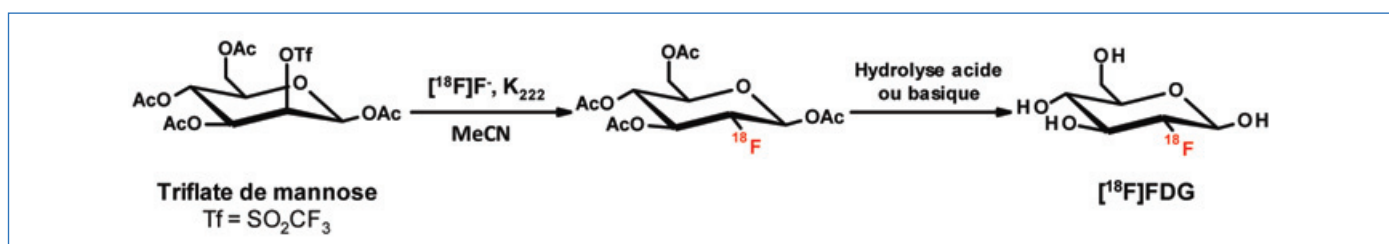


Figure 3 - Synthèse du [<sup>18</sup>F]FDG (radiomarquage direct).

### Automatisation de la radiosynthèse

Lors du développement d'une nouvelle méthode de radiofluorination, il est important de prendre en compte l'objectif final, qui est de pouvoir produire des radiotraceurs de qualité pharmaceutique en routine pour répondre aux besoins cliniques qui sont en constante augmentation. Un des prérequis est que la méthode puisse être transposable sur un automate de radiosynthèse. L'automatisation du procédé permet à la fois d'avoir des radiosynthèses reproductibles tout en répondant aux exigences des BPF (en termes de traçabilité et stérilité du procédé). Par ailleurs, l'automatisation permet de pouvoir travailler avec de plus grandes quantités de radioactivité puisque les automates sont placés dans des enceintes blindées et closes, améliorant ainsi significativement la radioprotection des opérateurs.

Pour les automates de radiosynthèse, des systèmes de cassettes sont utilisés. Les différents réactifs nécessaires pour la synthèse sont préparés au préalable puis connectés à la cassette qui va être fixée sur l'automate. Cela permet d'effectuer plusieurs radiosynthèses dans la même journée avec le minimum d'intervalle entre deux synthèses. En effet, les cassettes, une fois utilisées et contaminées, peuvent être remplacées par des nouvelles. Ce système permet aussi de faciliter le procédé de nettoyage et de validation et de minimiser le risque de contamination croisée pour satisfaire aux exigences des BPF. Néanmoins ces cassettes restent encore très coûteuses et peuvent être en rupture de stock.

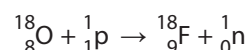
### Les différentes méthodes de radiomarquage au fluor-18

#### Liaison Carbone – Fluor

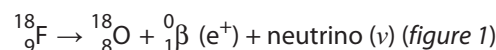
##### Substitution nucléophile

Plusieurs méthodes permettent de créer la liaison carbone-18-fluor, la substitution électrophile utilisant le gaz corrosif [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>, l'échange isotopique <sup>19</sup>F/<sup>18</sup>F et la substitution nucléophile utilisant l'anion fluorure [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup>. Cet anion fluorure est

obtenu en irradiant une solution aqueuse produite à partir d'eau enrichie en oxygène-18 par des protons accélérés dans un cyclotron. La réaction nucléaire qui a lieu est <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F soit :



Après émission du positon (désintégration β<sup>+</sup>), le fluor-18 se désintègre en l'isotope stable oxygène-18 selon la réaction :



Toutes ces méthodes de création de liaison carbone-18fluor font l'objet de développement en recherche et sont décrites dans des revues récentes [7]. Cependant la substitution nucléophile est la méthode de radiofluorination la plus répandue notamment en raison de sa capacité à produire des radiotraceurs à haute activité spécifique du fait d'une contamination par le fluor-19 limitée.

De plus, la réaction de substitution nucléophile est maintenant largement optimisée et automatisée, ce qui permet d'assurer une standardisation des étapes de radiomarquage. L'exemple illustratif est celui de la production du 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-désoxy-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG). Le [<sup>18</sup>F]FDG est obtenu par réaction de l'anion fluorure [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> avec un précurseur triflate de mannose, en présence d'un cryptand (Kryptofix® K2.2.2) qui augmente la nucléophilie du fluor. La réaction est menée à 85 °C pendant 10 minutes dans l'acétonitrile puis suivie d'une étape d'hydrolyse acide ou basique pour enlever les groupes protecteurs. Le produit est ensuite purifié puis formulé dans du tampon citrate. Ainsi, le [<sup>18</sup>F]FDG peut être synthétisé en 45 à 60 minutes avec un rendement radiochimique de l'ordre de 60 % (figure 3).

La substitution nucléophile avec le fluor-18 permet de synthétiser une grande variété de radiotraceurs par radiomarquage direct (figure 4) en utilisant différents groupes partants (halogènes, sulfonates, etc.) et est compatible avec les méthodes automatisées de synthèse [4]. Elle est ainsi utilisée



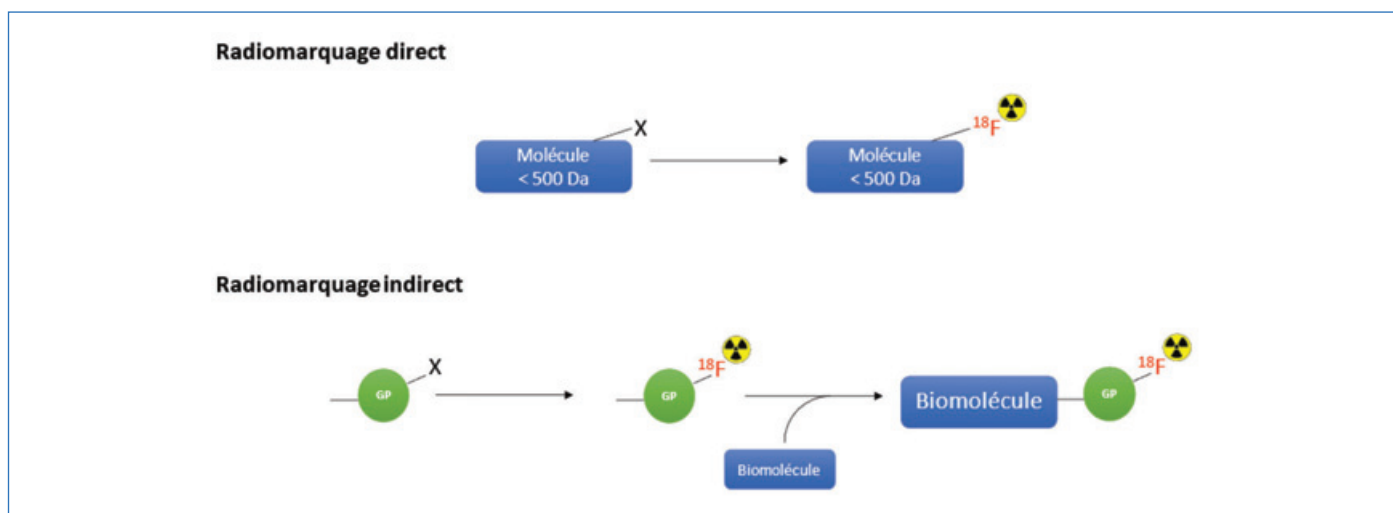


Figure 4 - Les différentes stratégies de radiofluorination possibles : radiomarquage direct et radiomarquage indirect via un groupement prosthétique (GP).

Tableau III - Liaisons et énergies de liaison rencontrées dans les différentes méthodes de radiofluorination [8].

Liaison	Énergie de dissociation de liaison ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) <sup>(a)</sup>
C-F	460 (F-CH <sub>3</sub> ) ; 525 (F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
Si-F	669 (Me <sub>3</sub> Si-F)
P-F	≤ 405
B-F	569 (BF-F) ; 628 (BF <sub>2</sub> -F) ; 732 (B-F)
S-F	229 (SO <sub>2</sub> -F)
Al-F	590 (AlCl <sub>2</sub> -F) ; 675 (Al-F)
Ga-F	484 (GaF <sub>2</sub> -F) ; 584 (Ga-F)
Fe-F	447 (Fe-F) ; 511 (FeF <sub>2</sub> -F)
Sc-F	599 (Sc-F)
In-F	516 (In-F)

<sup>(a)</sup> Sélection des liaisons faite sur la base des applications en radiofluorination discutées ici.

pour la fabrication de la majorité des radiotraceurs destinés à la routine clinique excepté pour le dernier mis sur le marché, le [ $^{18}\text{F}$ ]flotufolastat (tableau II).

Néanmoins, les conditions réactionnelles dures (hautes températures, catalyseurs ou activateurs chimiques, *pH* non physiologiques, ...) utilisées pour le radiomarquage direct de molécules de faible masse moléculaire ( $< 500 \text{ Da}$ ), ne sont souvent pas compatibles avec le radiomarquage de biomolécules sensibles à la dénaturation (certains peptides, anticorps et leur fragments, protéines, oligonucléotides). Pour pallier à ce problème, des méthodologies de radiomarquage indirect ont été élaborées (figure 4), par conjugaison sélective, dans des conditions douces et non dénaturantes, de la biomolécule et d'un réactif prosthétique marqué au fluor-18 lui-même ayant pu être synthétisé dans des conditions drastiques [7]. Cette méthodologie augmente cependant le nombre d'étapes de radiochimie et nécessite une purification, ce qui reste limitant en termes de décroissance radioactive et de rendement global de radiosynthèse.

### Création de liaisons hétéroatomes-18fluor

Pour résoudre notamment la problématique de radiomarquage de biomolécules sensibles à la dénaturation nécessaires à la médecine de précision, la littérature récente propose de nouvelles méthodologies de radiomarquage faisant appel à la création de liaisons hétéroatome-18fluor ou métal-18fluor très stables (tableau III) [4-7].

### Liaison silicium-fluor

La première étude décrivant la formation d'une liaison silicium-18fluor en milieu aqueux a été décrite en 1960 pour obtenir le [ $^{18}\text{F}$ ]tétrafluorure de silicium avec une activité spécifique élevée mais ce composé est sensible à l'hydrolyse. La stabilité hydrolytique de la liaison Si-F a ensuite été améliorée grâce à l'addition, en position vicinale, de groupes fonctionnels encombrés stériquement comme les groupes isopropyle ou tert-butyle.

Les méthodes actuelles de création de cette liaison utilisent préférentiellement l'échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ . L'échange isotopique rapide entre un atome de fluor non radioactif ( $^{19}\text{F}$ ) avec du fluor radioactif ( $^{18}\text{F}$ ) se réalise en une seule étape, sans procédure de purification complexe, et permet de produire des radiotraceurs avec des activités spécifiques correctes. Cet échange isotopique est réalisé en utilisant les accepteurs de fluorure organosiliciés SiFA (Silicon Fluoride Acceptor) soit pour obtenir des groupements prosthétiques (radiomarquage indirect) soit pour radiomarquer directement un composé silylé. L'ajout de groupes chargés ou hydrophiles au motif SiFA permet de réduire la lipophilie élevée des composés comportant le motif Si-F afin d'améliorer la biodistribution des radiotraceurs et leur capacité à interagir efficacement avec leurs cibles biologiques [9].

Cette méthodologie est pertinente puisque le Posluma® (flotufolastat, anciennement rhPSMA-7.3) a été développé avec cette approche et a été autorisé par la FDA dans le cadre de diagnostic de récurrence du cancer de la prostate

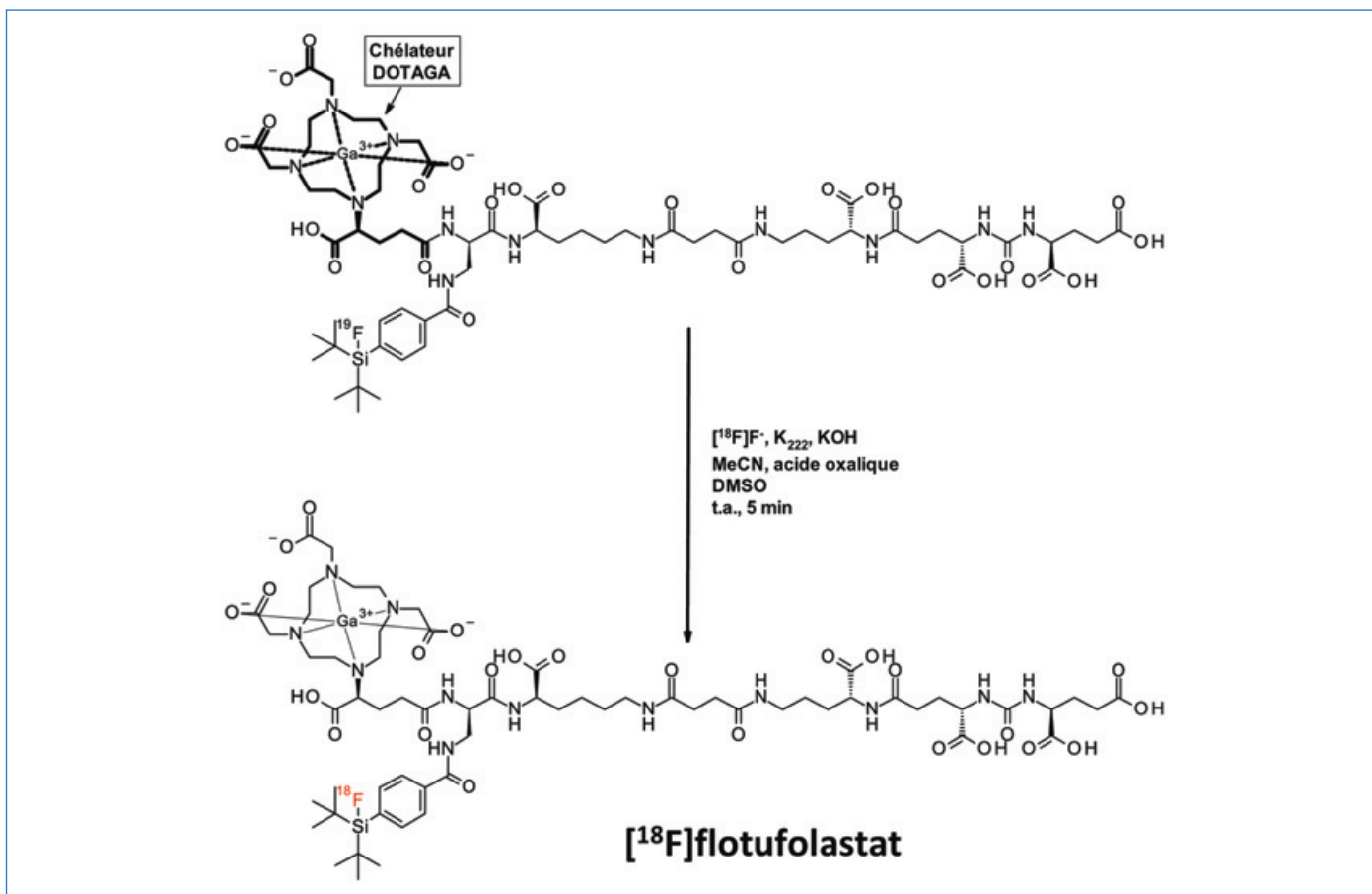


Figure 5 - Radiosynthèse du Posluma® [11].

(tableau II). Le radiomarquage est réalisé à température ambiante en un temps record, de 5 minutes, *via* un échange isotopique utilisant du fluor-18 séché azéotropiquement (figure 5). La durée totale de la radiosynthèse est de 20 minutes. Le flotufolastat est obtenu avec une pureté radiochimique de 97 %, un rendement radiochimique reproductible de 58 % ± 9 % (50 – 150 nmol de précurseur), et une activité molaire comprise entre 12 et 60 GBq/μmol. Le procédé de radiomarquage a été optimisé et automatisé pour une distribution en clinique [10].

La radiofluoration est effectuée sur un composé préalablement complexé avec du gallium froid (<sup>nat</sup>Ga) permettant de bloquer le chélateur DOTAGA et d'apporter l'hydrophilie nécessaire pour compenser le caractère lipophile du SiFA. En outre, l'unité DOTAGA permet de complexer le gallium-68 pour développer un second radiotraceur TEP, ou le Lu177 pour un usage en radiothérapie ce qui en fait un agent théranostique.

### Liaison bore-fluor

Le radiomarquage du bore avec le fluor-18 a aussi connu des avancées significatives, notamment grâce à l'utilisation des aryltrifluoroborates fluorés radiomarqués *via* un échange isotopique en milieu aqueux. Ces composés ont ainsi été préparés en tant que groupes radioprosthétiques avec des activités molaires importantes, de 111 à 148 GBq/μmol, des rendements radiochimiques corrects (20 % à 30 %) et un radiomarquage stable de l'ordre d'une heure dans le sang et le sérum [12].

La stabilité hydrolytique de la liaison B-F des aryltrifluoroborates dépend des substituants sur le groupe aryle et de leur position aromatique. Elle est améliorée en ajoutant des substituants attracteurs d'électrons en ortho sur les dérivés aryles

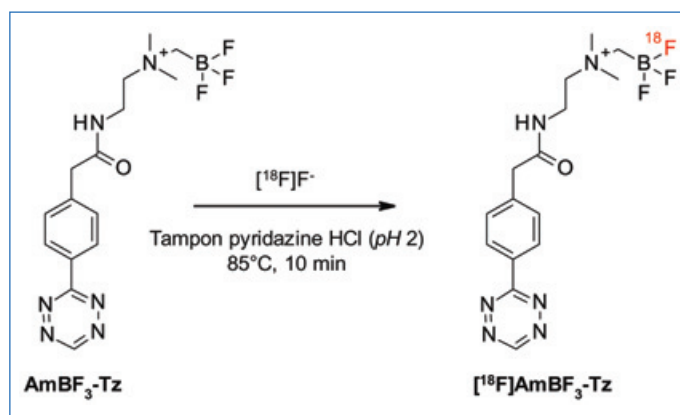


Figure 6 - Synthèse du groupement prosthétique [<sup>18</sup>F]AmBF<sub>3</sub>-tétrazine par échange isotopique [13].

tandis que les aryltrifluoroborates zwitterioniques offrent une stabilité dans l'eau encore plus élevée. Les conditions de radiofluoration sont optimales dans un intervalle de *pH* compris entre 2 et 3 et nécessitent parfois un chauffage (figure 6), ce qui n'est pas compatible avec le radiomarquage direct de biomolécules acido- et/ou thermosensibles.

L'échange isotopique à *pH* acide est illustré par la synthèse de l'AmBF<sub>3</sub>-tétrazine, groupement prosthétique utilisé pour être conjugué à différents peptides *via* des réactions de chimie « click » (figure 6) [13].

### Liaison phosphore-fluor

L'énergie de dissociation de la liaison phosphore-fluor est relativement faible (tableau III). Néanmoins, en 2005, une première étude a démontré la possibilité de préparer le

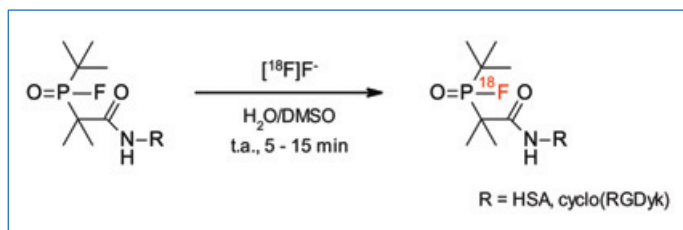


Figure 7 - Radiofluorination avec le DBPOF [15].

$[^{18}\text{F}]\text{F-N,N,N',N'}$ -tétraméthylphosphorodiamidure à température ambiante après activation par séchage azéotropique du fluor-18. Bien que le rendement radiochimique fût excellent (96 %), la stabilité à l'hydrolyse du composé radiomarqué est peu satisfaisante (< 30 minutes) [14].

L'équipe de Hong *et al.* s'est intéressée à synthétiser un groupement prosthétique (DBPOF) de type  $^{18}\text{F}$ -fluorophosphine qui présente des substituants vicinaux encombrants afin d'augmenter la stabilité hydrolytique de la liaison P-F (figure 7) [15]. Un dérivé de ce groupement présentant un ester activé a été conjugué avec l'albumine de sérum humain (HSA) et avec le pentapeptide cyclique cyclo(RGDyk) qui est un ligand spécifique d'un récepteur cellulaire surexprimé dans l'angiogénèse, l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ , fréquemment utilisé dans les recherches en cancérologie pour diagnostiquer ou traiter les tumeurs. Le radiomarquage procède ensuite *via* un échange isotopique dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$  95/5 à température ambiante en 5 - 15 minutes pour donner les produits radiomarqués avec des rendements radiochimiques respectifs de 5 % et de  $25 \pm 15$  % et des activités molaires relativement faibles de 1,11 GBq/ $\mu\text{mol}$  et de 0,22 à 0,37 GBq/ $\mu\text{mol}$  respectivement. En outre, le composé conjugué avec la HSA s'est révélé être stable *in vivo* 120 minutes post injection.

Bien que la réaction puisse être réalisée en milieu aqueux, il a été démontré sur une fluorophosphine modèle que le rendement radiochimique est impacté négativement par la présence d'eau ; en effet, ce rendement est de 50 % dans un milieu réactionnel constitué de 95 % d'eau (et 5 % de DMSO) et de 93 % dans le DMSO pur.

### Liaison soufre-fluor

L'énergie de dissociation de la liaison soufre-fluor est faible (tableau III), induisant une tendance à l'hydrolyse en milieu aqueux. Néanmoins, les travaux de Inkster *et al.* ont montré la possibilité de marquer au fluor-18 des composés arylsulfonyles chlorés en condition aqueuse et à température ambiante par échange isotopique pour une utilisation en tant que groupement prosthétique [16]. Comme avec les approches Si-F et B-F, des substituants encombrants (tert-butyle, aryles) ont été envisagés pour améliorer la stabilité aqueuse de ces composés marqués. Néanmoins, malgré la synthèse de composés encombrés stériquement, ces derniers démontrent toujours une instabilité (défluoration) en milieu aqueux.

Grâce à la découverte d'un nouveau procédé qui associe un échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  sur un arylsulfonate suivi d'une réaction de conjugaison par chimie click (SuFEx), l'équipe de Sharpless a développé une méthode de radiomarquage ultra-rapide (30 secondes) et efficace qui procède en milieu anhydre dans l'acétonitrile, en présence de  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  activé (séchage azéotropique et cryptand Kryptofix® K2.2.2), en milieu basique (figure 8). La réaction est réalisée à température ambiante avec un rendement radiochimique compris entre 83 % et 100 % et une activité molaire élevée

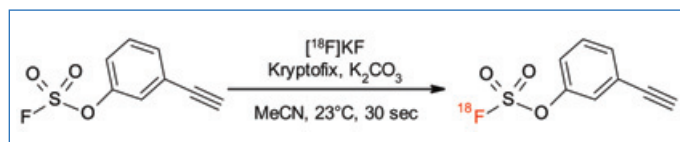


Figure 8 - Radiofluorination selon le procédé SuFEx [17].

de 280 GBq/ $\mu\text{mol}$  [17]. Malgré les excellents rendements et activités molaires obtenus *via* cet échange isotopique dans des milieux anhydres, la présence d'eau dans le milieu réactionnel conduit à des rendements plus faibles.

## Création de liaison métal-18fluor et chimie de coordination

Cette stratégie consiste à créer une espèce métal-fluor caractérisée par une énergie de dissociation pouvant surpasser celle de la liaison C-F (tableau III) qui est ensuite immobilisée par coordination dans un complexant polyaza ou polyazacarboxylique linéaire ou macrocyclique. L'aluminium a été le premier métal à être utilisé puis ce procédé a été étendu à un autre métal du groupe 13, le gallium, et plus récemment des résultats préliminaires avec le fer, le scandium et l'indium ont été décrits.

### Liaison aluminium-fluor

Les travaux pionniers ont été décrits par l'équipe de McBride en 2009. Dans cette étude, les premiers essais de complexation de l'espèce aluminium-fluor ont été réalisés avec le complexant polyazapolycarboxylate linéaire DTPA (figure 9) conduisant à des produits radiomarqués instables dans l'eau. L'utilisation du ligand macrocyclique NOTA a permis de résoudre ce problème d'instabilité en milieu aqueux. Actuellement, les dérivés triazacyclononanes (tacn) NOTA et NODA sont les ligands de référence pour cette méthodologie utilisée dans un nombre croissant de publications récentes (figure 9) [18-19-20].

La possibilité d'effectuer la réaction en condition monotope a facilité la transition rapide de cette méthode pour des applications en recherche clinique, exemplifiée par un premier essai clinique avec le radiotracer peptidique  $[^{18}\text{F}]\text{alfatide}$  utilisé chez des patients atteints de cancer du poumon. Néanmoins, l'utilisation des complexants cycliques de squelette tacn nécessite un chauffage à 100 °C, ce qui n'est pas compatible pour le radiomarquage de biomolécules thermosensibles. Aussi, l'équipe de Bormans a-t-elle développé le complexant polyazapolycarboxylique linéaire RESCA permettant de complexer l'espèce aluminium-fluor dans des conditions douces, à la température ambiante, à pH 4.5 (tampon acétate) (figure 10). Cependant, bien que la stabilité *in vivo* du radiomarquage semble satisfaisante, elle est cependant plus faible en comparaison à celle obtenue à partir des complexes formés avec les dérivés macrocycliques NODA/NOTA.

### Liaison gallium-fluor

Les premières études ont été menées par le groupe de Reid avec les dérivés  $[\text{GaX}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  avec X = Cl ou F (tableau IV) [21-22-23]. Dans une première étude, un échange Cl/ $^{18}\text{F}$  a été effectué dans un milieu  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , en présence d'un excès de fluorure de potassium  $[^{19}\text{F}]\text{KF}$ , produisant ainsi  $[^{18}\text{F}][\text{GaF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  avec un rendement radiochimique de 30 % à température ambiante pouvant être augmenté jusqu'à 65 % en chauffant à 80 °C. Le complexe



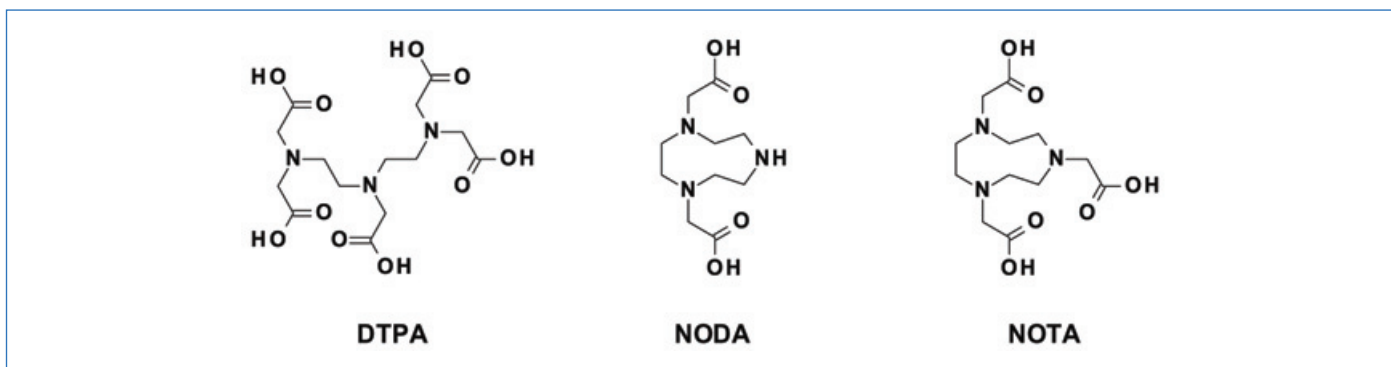


Figure 9 - Les différents complexants étudiés pour le radiomarquage *via* Al-<sup>18</sup>F.

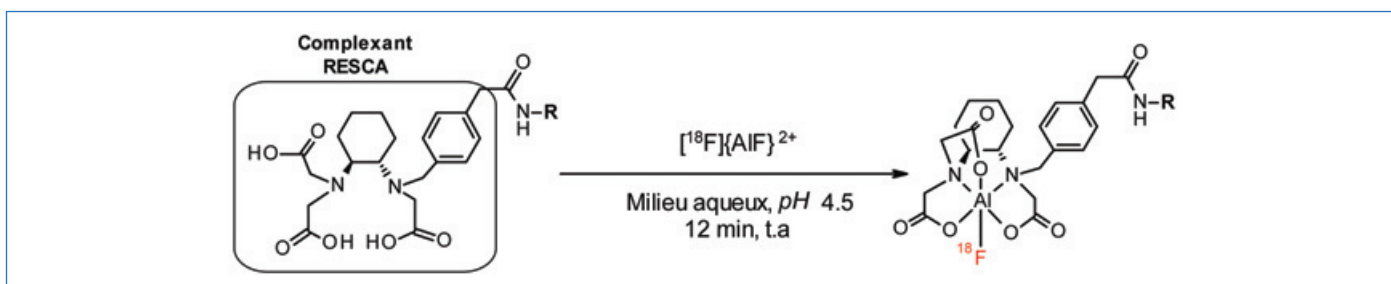


Figure 10 - Radiomarquage par complexation de Al-<sup>18</sup>F avec le complexant RESCA [18].

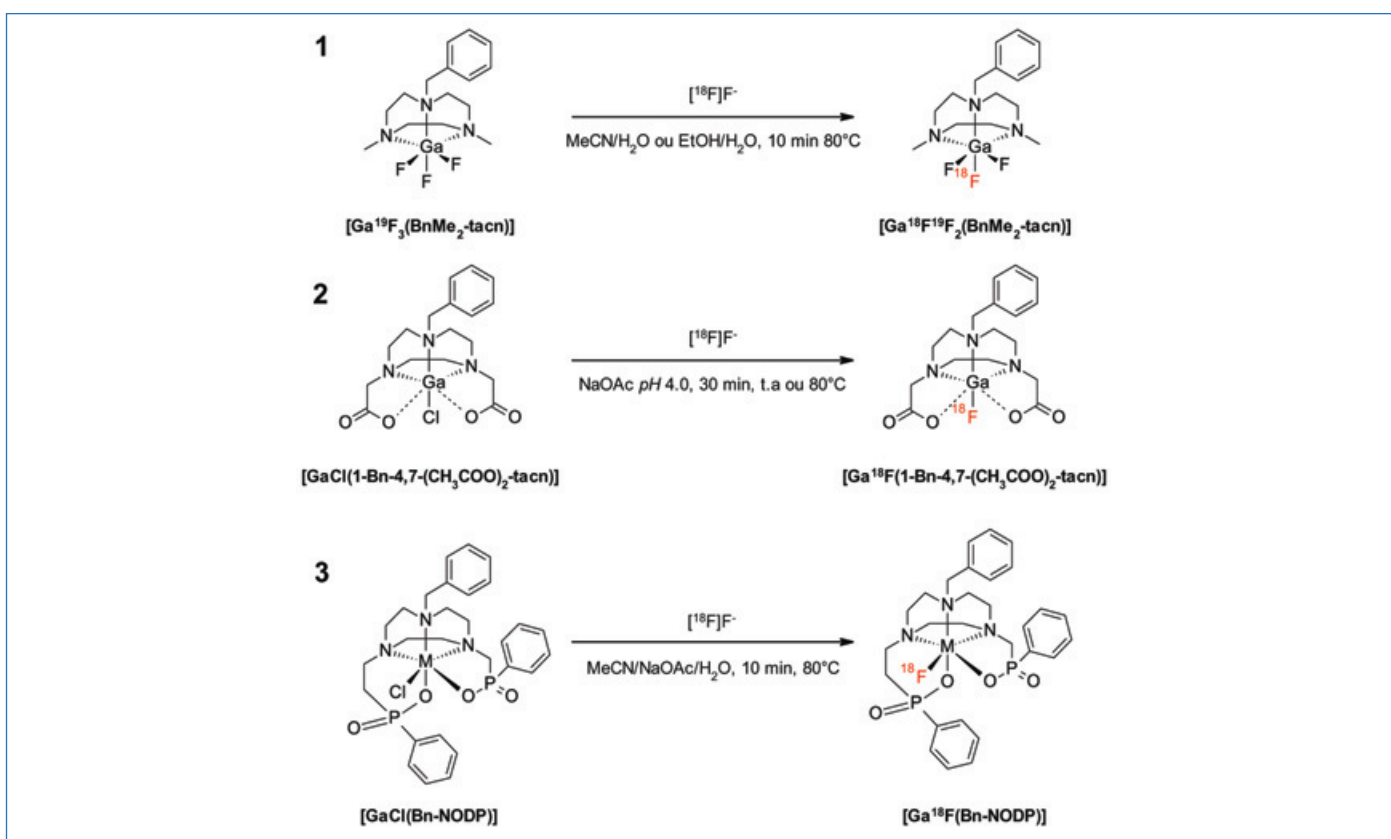
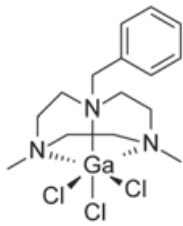
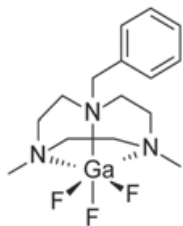
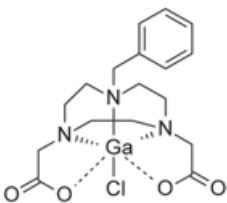
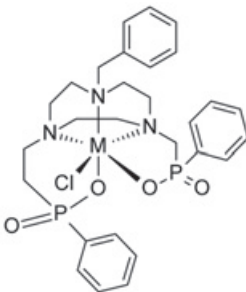
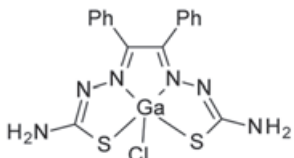
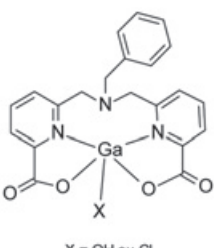


Figure 11 - Radiosyntheses respectives de : (1)  $[\text{Ga}^{18}\text{F}^{19}\text{F}_2(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  par échange isotopique, (2)  $[\text{Ga}^{18}\text{F}(1\text{-Bn-4,7-(CH}_3\text{COO)}_2\text{-tacn})]$  et (3)  $[\text{Ga}^{18}\text{F}(\text{Bn-NODP})]$  par échange Cl/<sup>18</sup>F [22–24].

radiofluoré formulé dans 10 % EtOH/PBS est stable 2 heures. Néanmoins, alors que cette radiofluoruration a été obtenue à la concentration réactionnelle de 2,6 μM, elle s'est avérée infructueuse en milieu 10 fois plus dilué ce que les auteurs expliquent par une possible réaction compétitive d'hydrolyse du précurseur trichloré. Dans une deuxième étude, les auteurs ont réalisé un échange isotopique à partir du précurseur trifluoré  $[\text{GaF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  à 80 °C en 10 minutes dans des

mélanges H<sub>2</sub>O/MeCN ou H<sub>2</sub>O/EtOH (25/75 v/v) à des concentrations nanomolaires de 270 et 27 nM, ce qui a conduit au même produit radiomarqué. Dans le mélange H<sub>2</sub>O/MeCN, les rendements radiochimiques sont de 66 % et 37 % respectivement à ces concentrations et de 50 % dans le mélange H<sub>2</sub>O/EtOH à 270 nM (figure 11) [22]. Toutefois, le radiomarquage par échange isotopique s'est révélé peu stable après 2 heures que ce soit dans le mélange réactionnel ou après

Tableau IV - Liste exhaustive des études de radiomarquage *via* Ga-<sup>18</sup>F [21–26].

Précurseur	Conditions réactionnelles	RCC <sup>(a)</sup> (%)	Stabilité <sup>(b)</sup>	Réf
[GaCl <sub>3</sub> (BnMe <sub>2</sub> -tacn)] 	[ <sup>19</sup> F]KF MeCN/H <sub>2</sub> O 50/50, t.a. 30 min	30	Au moins 2 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.2 (RCP 99 %)	[21]
[Ga <sup>19</sup> F <sub>3</sub> (BnMe <sub>2</sub> -tacn)]  (échange isotopique)	MeCN/H <sub>2</sub> O 75/25, t.a. 80 min	8	≤ 2 heures dans 20 % EtOH/H <sub>2</sub> O (RCP 88 %) ≤ 2 heures dans 10 % EtOH/HSA (RCP 83 %) ≤ 2 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.4 (RCP 74 %)	[22]
	MeCN/H <sub>2</sub> O 75/25, 80 °C 10 min	37 – 73		
	EtOH/H <sub>2</sub> O 75/25, 80 °C 10 min	50 – 81		
[GaCl(1-Bn-4,7-(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> -tacn)] 	NaOAc (pH 4.0), 80 °C 30 min	65 – 70	Au moins 4 heures dans 10 % EtOH/NaOAc pH 4.0 Au moins 3 heures dans 10 % EtOH/NaOAc pH 5.0 ≤ 20 minutes dans 10 % EtOH/PBS pH 7.5 ≤ 20 minutes dans HSA	[23]
	NaOAc (pH 4.0), t.a. 30 min	30		
[GaCl(Bn-NODP)] 	NaOAc/MeCN/H <sub>2</sub> O 45/30/25, 80 °C 10 min	71	Au moins 3,5 heures dans 10 % EtOH/H <sub>2</sub> O (RCP 94 %) Au moins 3,5 heures dans 10 % EtOH/PBS pH 7.5 (RCP 95 %)	[24]
[GaCl(bis(thiosemicarbazone)] 	K <sub>2,2,2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> DMSO, 40 – 50 °C 30 min	1 – 8	Au moins 2 heures dans le milieu réactionnel	[25]
[GaCl(bis-picolinate)]  X = OH ou Cl	K <sub>2,2,2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O/MeCN 7/93, 80 °C 30 min	2	Non étudié	[26]

<sup>(a)</sup>RCC = Conversion radiochimique, <sup>(b)</sup>RCP = Pureté radiochimique.

formulation dans 10 % EtOH/HSA ou dans 10 % EtOH/PBS. Ce résultat surprenant n'est pas commenté par les auteurs.

Afin de s'affranchir des solvants organiques dans l'étape de radiomarquage, un autre complexant de structure similaire, incluant deux sous-unités acétates hydrophiles et anioniques permettant de former un complexe neutre, a été testé pour l'échange  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  (figure 11) [23]. La radiofluoruration a été réalisée à une concentration de 210 nM dans un tampon acétate de sodium à  $\text{pH}$  4.0 et a conduit à un rendement radiochimique de 65 % à 70 % à 80 °C en 30 minutes (ou 30 % à température ambiante en 30 minutes). Par ailleurs, la stabilité du radiocomplexe a été étudiée en fonction du  $\text{pH}$  : une stabilité satisfaisante a été obtenue jusqu'à  $\text{pH}$  6 dans la formulation 10 % EtOH/PBS, mais une défluoration a été mise en évidence à  $\text{pH}$  7,5 dans des formulations PBS et HSA et a été attribuée par les auteurs à la présence des groupes carboxylates impliqués dans la coordination du gallium favorisant les mécanismes dissociatifs d'hydrolyse.

Un autre complexant similaire (Bn-NODP), dans lequel les deux bras carboxylates ont été remplacés par des groupes phosphinates, a été étudié pour augmenter la stabilité du complexe à  $\text{pH}$  physiologique [24]. Un échange  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  à partir du complexe préformé  $[\text{GaCl}(\text{Bn-NODP})]$  a été réalisé dans un mélange MeCN/tampon acétate/eau à 80 °C en 10 minutes (figure 11). Cela a permis d'obtenir des rendements radiochimiques de 71 % et 6 % pour des concentrations réactionnelles respectives de 1420  $\mu\text{M}$  et de 142  $\mu\text{M}$  et une meilleure stabilité du complexe dans les formulations 10 % EtOH/H<sub>2</sub>O ou 10 % EtOH/PBS  $\text{pH}$  7,5 (tableau IV). Un échange isotopique à partir du complexe préformé  $[\text{GaF}(\text{Bn-NODP})]$  a aussi été réalisé dans des conditions similaires mais n'a pas abouti à une incorporation du fluor-18. Ainsi, cette étude montre qu'il est nécessaire de moduler finement les propriétés stériques et électroniques des complexants pour aboutir à des stabilités compatibles avec une utilisation clinique de cette famille de radiotraceurs au gallium-fluor.

Par la suite, deux autres familles de composés dianioniques ont été proposées pour complexer les espèces pseudo-métalliques  $\text{GaX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{NO}_3, \text{F}$ ). Une série de complexes de gallium formés avec des thiosemicarbazones a été étudiée par Venkatachalam *et al.* [25]. Dans cette étude, il a été montré que les précurseurs gallium-nitrate sont meilleurs que les précurseurs gallium-chlorure pour obtenir la radiofluoruration qui procède selon un mécanisme d'échange anionique  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  ou  $\text{NO}_3/^{18}\text{F}$  respectivement. La radiofluoruration est réalisée en milieu organique DMSO et nécessite l'utilisation de fluor-18 préalablement activé (séchage azéotropique et cryptand Kryptofix) pour obtenir un taux d'incorporation faible, de 1 % à 8 %, et avec un produit stable 2 heures dans le milieu réactionnel. Enfin, plus récemment encore, le radiomarquage de complexes de gallium formés avec des composés linéaires dérivés d'acides picoliniques  $[\text{GaCl}(\text{bis-picolinate})]$  a été étudié sur la base de l'échange d'halogènes  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  [26]. Malgré l'observation de la fluoruration en chimie froide, le radiomarquage effectué à 80 °C pendant 30 minutes dans un milieu H<sub>2</sub>O/MeCN 7/93 à  $\text{pH}$  4 et avec du fluor-18 activé (séchage azéotropique) n'a abouti qu'à un faible taux d'incorporation de fluor-18 de 2 %.

Les résultats des radiomarquages gallium-fluor restent à ce jour mitigés en termes de rendement radiochimique et de stabilité (tableau IV), et ces premières études montrent que la recherche d'un complexant optimal, permettant la radiofluoruration dans des conditions réactionnelles adéquates

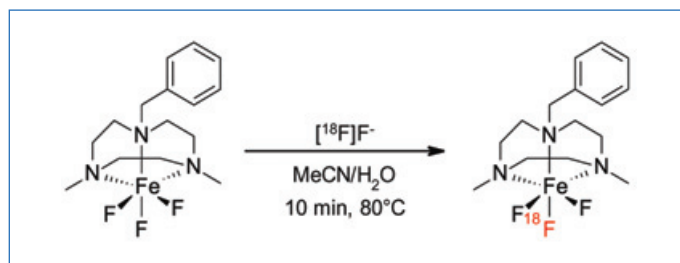


Figure 12 - Radiomarquage du complexe préformé  $[\text{FeF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  par échange isotopique  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  [27].

pouvant être appliquées à des biomolécules (milieux aqueux, température et  $\text{pH}$  proches des conditions physiologiques) reste un défi à relever.

### Liaison fer-fluor

L'énergie de la liaison fer-fluor est importante (tableau III) de sorte que la coordination du  $\text{FeF}_3$  est apparue comme une autre alternative à la méthodologie de radiofluoruration par coordination. Par ailleurs, le Ga(III) et le Fe(III) ont deux rayons ioniques proches de 0,62 Å et 0,65 Å respectivement, une charge identique et une configuration électronique comparable, de sorte que leurs chimies de coordination sont similaires. Aussi, l'équipe de Reid a-t-elle montré que la radiofluoruration du complexe préformé  $[\text{FeF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ , analogue à celui qu'il avait développé pour le gallium-fluor, était possible par échange isotopique dans des conditions similaires à celles qui avaient été appliquées précédemment sur le complexe analogue formé avec  $\text{GaF}_3$  (milieu H<sub>2</sub>O/MeCN) (figure 12) [27]. Dans le cas du Fe(III), le rendement radiochimique est de 6 % à température ambiante en 10 min, pouvant être augmenté à 44 % en chauffant à 80 °C pour une solution de concentration de 2,6  $\mu\text{M}$ . À 80 °C, le radiomarquage est également obtenu pour des solutions plus diluées, de 240 à 24 nM, avec des rendements de 40 % et 13 % respectivement. Par ailleurs, le radiocomplexe s'est avéré stable au moins 2 heures dans différentes formulations EtOH/H<sub>2</sub>O, PBS ou HSA.

L'équipe de Reid a également utilisé leur dernier complexant (Bn-NODP) pour le radiomarquage Fe-F [24]. Pour cela, le complexe préformé  $[\text{FeCl}(\text{Bn-NODP})]$  a été radiomarqué par échange  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  dans des conditions similaires au radiomarquage Ga-F (80 °C, 10 min). Le tampon acétate et l'acétonitrile ont été remplacés par de l'éthanol pour améliorer la solubilité du complexe. Les rendements obtenus étaient de 83 % et de 77 % pour des concentrations réactionnelles respectives de 1510  $\mu\text{M}$  et 151  $\mu\text{M}$ . La stabilité du radiocomplexe est néanmoins moins satisfaisante par rapport à celle obtenue *via* le radiomarquage Ga-F puisqu'une défluoration est observée après une heure dans les formulations 10 % EtOH/H<sub>2</sub>O et 10 % EtOH/PBS  $\text{pH}$  7,5.

Comme auparavant pour les études menées sur les complexes de Ga-F, ces résultats préliminaires sont à poursuivre pour démontrer la pertinence du radiomarquage fer-fluor.

### Liaison indium-fluor

Venkatachalam *et al.* a étudié un échange  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  à partir de complexes préformés indium thiosemicarbazone caractérisé par RMN et diffraction RX (figure 13) [28]. Ces premiers résultats impliquant la création d'une liaison  $\text{In-}^{18}\text{F}$  sont cependant quelque peu décevants puisque les rendements radiochimiques décrits sont inférieurs à 15 % malgré des conditions



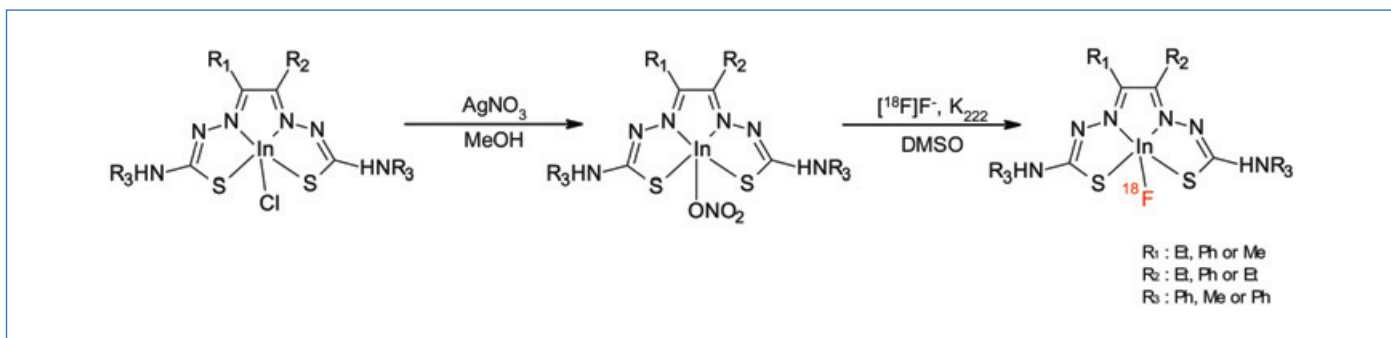


Figure 13 - Radiomarquage de complexes préformés indium thiosemicarbones par échange Cl/ $^{18}\text{F}$  [28].

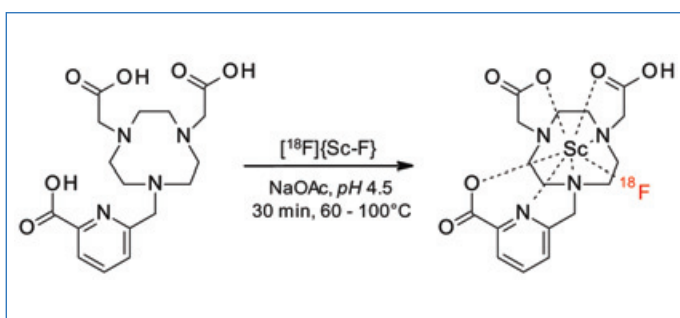


Figure 14 - Radiomarquage par complexation de  $^{18}\text{F}$  avec le complexant mpatcn [29].

réactionnelles favorables (activation du fluor-18 et milieu anhydre).

#### Liaison scandium-fluor

L'équipe de Boros a obtenu le radiocomplexe anionique  $[\text{Sc}^{18}\text{F}(\text{mpatcn})]^-$  en mettant en évidence pour la première fois la capacité à créer une liaison  $\text{Sc}^{18}\text{F}$  en milieu aqueux ( $\text{NaOAc}$   $\text{pH}$  4,5) [29]. Le ligand mpatcn mis en présence de l'espèce préformée  $^{18}\text{F}\{\text{ScF}\}$  a permis d'obtenir en 30 minutes le radiocomplexe avec des rendements radiochimiques dépendant de la température (20 % à 60 °C, 62 % à 80 °C, 89 % à 100 °C) à  $\text{pH}$  4,5 sans ajout de solvant organique. Le radiocomplexe  $[\text{Sc}^{18}\text{F}(\text{mpatcn})]^-$  conjugué à un peptide s'avère stable en termes de défluorination au moins 4 heures (figure 14).

#### Vers une utilisation clinique

Le fluor-18 demeure le radionucléide le plus adapté pour le radiomarquage des traceurs pour l'imagerie TEP. Avec l'avènement des thérapies ciblées, il devient crucial de disposer de biomolécules marquées au fluor-18 pour les utiliser en tant qu'agents compagnons pour sélectionner et suivre l'efficacité des traitements. Bien que la chimie du fluor « froid » (avec l'isotope naturel  $^{19}\text{F}$ ) soit particulièrement développée dans l'industrie pharmaceutique, la radiochimie du fluor a connu une expansion significative seulement à partir des années 2010. Les radiotraceurs actuellement sur le marché reflètent cette évolution, la majorité étant radiosynthésisés *via* la méthode de création d'une liaison carbone-18fluor par substitution nucléophile. Néanmoins, les nouvelles méthodes présentées dans cette revue, basée notamment sur la création des liaisons hétéroatome-18fluor ou métal-18fluor, offrent la possibilité de travailler dans des conditions plus douces et donc plus compatibles avec le marquage de biomolécules sensibles à la dénaturation. Ces nouvelles méthodes sont pour

la plupart développées pour des radiomarquages manuels et, à terme, il sera impératif de les automatiser pour envisager une production industrielle.

[1] Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN). *Enquêtes nationales (2013 à 2022)*, CNP MN, [https://www.cnp-mn.fr/sfmn-accueil/enquete\\_nationale\\_annuelle/](https://www.cnp-mn.fr/sfmn-accueil/enquete_nationale_annuelle/) (consulté le 11/02/2024).

[2] *Déploiement d'une TEP-IRM à Strasbourg : un nouvel équipement de pointe pour le Grand Est*, Unicancer, <https://www.unicancer.fr/fr/actualite/deploiement-dune-tep-irm-a-strasbourg-un-nouvel-equipement-de-pointe-pour-le-grand-est/> (consulté le 11/02/24).

[3] *FDA-Approved PET Radiopharmaceuticals*. Radio Rx. <http://www.radiopharmaceuticals.info/pet-radiopharmaceuticals.html> (consulté le 29/01/24).

[4] R. Halder, T. Ritter,  $^{18}\text{F}$ -Fluorination: Challenge and Opportunity for Organic Chemists, *J. Org. Chem.*, **2021**, 86(20), 13873-13884, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01474>

[5] T. Koivula, J. Simecek, J. Jalomäki, K. Helariutta, Airaksinen, A. J. A Comparative Study on the Effect of Solvent on Nucleophilic Fluorination with  $^{18}\text{F}$ Fluoride: Protic Solvents as Co-Solvents in  $\text{S}_{\text{N}}2$  and  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  Reactions, *Radiochimica Acta*, **2011**, 99(5), p. 293-300, <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1820>

[6] K. Zhang, W. Feng, Z. Mou, J. Chen, X. Tang, Z. Li,  $^{18}\text{F}$ -Labeling Chemistry in Aqueous Media, *Chemistry – A European Journal*, **2023**, 29(37), e202300248, <https://doi.org/10.1002/chem.202300248>

[7] K.R. Scroggie, M.V. Perkins, J.M. Chalker, Reaction of  $^{18}\text{F}$ Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography, *Front. Chem.*, **2021**, 9, 687678, <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.687678>

[8] Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press: Boca Raton, **2007**.

[9] L. Gower-Fry *et al.*, Recent Advances in the Clinical Translation of Silicon Fluoride Acceptor (SiFA)  $^{18}\text{F}$ -Radiopharmaceuticals, *Pharmaceuticals*, **2021**, 14(7), 701, <https://doi.org/10.3390/ph14070701>

[10] A. Wurzer *et al.*, Automated Synthesis of  $^{18}\text{F}$ Ga-rhPSMA-7/-7.3: Results, Quality Control and Experience from More than 200 Routine Productions, *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **2021**, 6(1), p. 4, <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00120-5>

[11] S. Piron, J. Verhoeven, C. Vanhove, F. De Vos, Recent Advancements in  $^{18}\text{F}$ -Labeled PSMA Targeting PET Radiopharmaceuticals, *Nucl. Med. Biol.*, **2022**, 106-107, p. 29-51, <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.12.005>

[12] Z. Liu *et al.*, D. M. An Organotrifluoroborate for Broadly Applicable One-Step  $^{18}\text{F}$ -Labeling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2014**, 53(44), 11876-11880, <https://doi.org/10.1002/anie.201406258>

[13] S. Otaru *et al.*, Development of  $^{18}\text{F}$ AmBF<sub>3</sub> Tetrazine for Radiolabeling of Peptides: Preclinical Evaluation and PET Imaging of  $^{18}\text{F}$ AmBF<sub>3</sub>-PEG7-Tyr3-Octreotide in an AR42J Pancreatic Carcinoma Model, *Bioconjugate Chem.*, **2022**, 33(7), p. 1393-1404, <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00231>

[14] A.R. Studenov, M.J. Adam, J.S. Wilson, T.J. Ruth, New Radiolabeling Chemistry: Synthesis of Phosphorus- $^{18}\text{F}$ Fluorine Compounds, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2005**, 48(7), p. 497-500, <https://doi.org/10.1002/jlcr.946>

[15] H. Hong *et al.*, Rapid One-Step  $^{18}\text{F}$ -Radiolabeling of Biomolecules in Aqueous Media by Organophosphine Fluoride Acceptors, *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1), p. 989, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08953-0>

[16] J.A.H. Inkster *et al.*, Sulfonyl Fluoride-Based Prosthetic Compounds as Potential  $^{18}\text{F}$  Labelling Agents, *Chem. - Eur. J.*, **2012**, 18(35), p. 11079-11087, <https://doi.org/10.1002/chem.201103450>

[17] Q. Zheng *et al.*, Sulfur  $^{18}\text{F}$ Fluoride Exchange Click Chemistry Enabled Ultrafast Late-Stage Radiosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09306>

[18] C. Fersing *et al.*, Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [<sup>18</sup>F]Fluoride: Will [<sup>18</sup>F]AlF Replace <sup>68</sup>Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules*, **2019**, *24*(16), p. 2866, <https://doi.org/10.3390/molecules24162866>

[19] S.J. Archibald, L. Allott, The Aluminium-<sup>18</sup>F Fluoride Revolution: Simple Radiochemistry with a Big Impact for Radiolabelled Biomolecules, *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **2021**, *6*(1), p. 30, <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00141-0>

[20] S. Schmitt, E. Moreau, Radiochemistry with {Al<sup>18</sup>F}<sub>2</sub><sup>+</sup>: Current Status and Optimization Perspectives for Efficient Radiofluorination by Complexation, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, *480*, 215028, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215028>

[21] R. Bhalla *et al.*, Triaza-Macrocyclic Complexes of Aluminium, Gallium and Indium Halides: Fast <sup>18</sup>F and <sup>19</sup>F Incorporation via Halide Exchange under Mild Conditions in Aqueous Solution, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*(1), p. 381-391, <https://doi.org/10.1039/C3SC52104D>

[22] F.M. Monzittu *et al.*, Rapid Aqueous Late-Stage Radiolabelling of [GaF<sub>3</sub>(BnMe<sub>2</sub>-Tacn)] by <sup>18</sup>F/<sup>19</sup>F Isotopic Exchange: Towards New PET Imaging Probes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2018**, *57*(22), p. 6658-6661, <https://doi.org/10.1002/anie.201802446>

[23] R. Bhalla *et al.*, Radiofluorination of a Pre-Formed Gallium(III) Aza-Macrocyclic Complex: Towards Next-Generation Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agents, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*(12), p. 4688-4694, <https://doi.org/10.1002/chem.201405812>

[24] D.E. Runacres *et al.*, Synthesis, Characterization, and Computational Studies on Gallium(III) and Iron(III) Complexes with a Pentadentate Macrocyclic Bis-Phosphinate Chelator and Their Investigation As Molecular Scaffolds for <sup>18</sup>F Binding, *Inorg. Chem.*, **2023**, *62*(50), 20844-20857, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c03135>

[25] T.K. Venkatchalam *et al.*, Synthesis of <sup>18</sup>F-Radiolabeled Diphenyl Gallium Dithiosemicarbazone Using a Novel Halogen Exchange Method and in Vivo Biodistribution, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2019**, *62*(7), p. 321-331, <https://doi.org/10.1002/jlcr.3746>

[26] H. Koay, M.B. Haskali, P.D. Roselt, J. M. White, P. S. Donnelly, Gallium Fluoride Complexes with Acyclic Bispicolinic Ligands as Potential New Fluorine-18 Labelled Imaging Agents. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2020**, *2020*(35), p. 3378-3386. <https://doi.org/10.1002/ejic.202000547>

[27] P.J. Blower *et al.*, Exploring Transition Metal Fluoride Chelates – Synthesis, Properties and Prospects towards Potential PET Probes, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*(20), p. 6767-6776, <https://doi.org/10.1039/C8DT03696A>

[28] T.K. Venkatchalam *et al.*, Synthesis and Characterisation of Indium(III) Bis-Thiosemicarbazone Complexes: <sup>18</sup>F Incorporation for PET Imaging, *Aust. J. Chem.*, **2019**, *72*(5), p. 383-391, <https://doi.org/10.1071/CH18559>

[29] J.N. Whetter, B.A. Vaughn, A.J. Koller, E. Boros, An Unusual Pair: Facile Formation and In Vivo Validation of Robust Sc-<sup>18</sup>F Ternary Complexes for Molecular Imaging, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2021**, <https://doi.org/10.1002/anie.202114203>

**Carine SAN\***, doctorante, **Fabienne DIOURY**, Ingénieur de Recherche, **Marc PORT**, Professeur, (Chaire « industries chimiques et pharmaceutiques »).

Équipe « Chimie moléculaire », Laboratoire de Génomique, Bioinformatique et Chimie Moléculaire (EA 7528), Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris.

\* [carine.san@lecnam.net](mailto:carine.san@lecnam.net)



# 1<sup>st</sup> Åsgard Horizon French-Norwegian Inorganic and Materials Chemistry Symposium



Ambassade de Norvège  
Paris



[https://new.societechimiquedefrance.fr/sections\\_regionales/bourgogne-franche-comte/](https://new.societechimiquedefrance.fr/sections_regionales/bourgogne-franche-comte/)



**Dijon, France - 2024, May, 30<sup>th</sup>-31<sup>st</sup>**



**Claude.Gros@u-bourgogne.fr, chairman**  
**or abhik.ghosh@uit.no, chairman**  
**Phone: 33 (0)3 80 39 61 12**  
**ICMUB - UMR CNRS 6302**  
**9 avenue Alain Savary**  
**21000 DIJON - FRANCE**



## Métaux et métallurgie de l'Antiquité au Moyen Âge

**Résumé** On considère généralement que la métallurgie est une branche de l'industrie n'ayant avec la chimie que de vagues rapports. Cependant, la chimie joue dans la métallurgie un rôle essentiel. Elle constitue en effet le fondement de tous les procédés d'extraction et de transformation des métaux<sup>(1)</sup>. Nous nous intéresserons dans cet article aux métaux connus depuis l'Antiquité, à l'origine de leur nom, à leur(s) minerais et à l'évolution de leur préparation de l'Antiquité jusqu'au Moyen Âge. Quels sont les procédés utilisés, les transformations chimiques sur lesquelles ils reposent ? Nous aborderons également la combinaison de certains d'entre eux pour donner des alliages : bronzes, laiton, électrum.

**Mots-clés** Métaux, origine noms, minerais, métallurgie, alliages.

**Abstract** Metals and metallurgy from Antiquity to the Middle Ages

Metallurgy is generally considered to be a branch of industry with only vague relations with chemistry. However, chemistry plays an essential role in metallurgy. It is indeed the foundation of all metal extraction and transformation processes. We will focus in this paper on metals known since Antiquity, at the origin of their name, their ore(s) and the evolution of their preparation from Antiquity to the Middle Ages. What are the processes used, the chemical transformations on which they are based? We will also discuss the combination of some of them to give alloys: bronzes, brass, electrum.

**Keywords** Metals, origin names, ores, metallurgy allo.

Chez les anciens, la notion de métal manquait de clarté. Le mot (métal) est lié au mot grec *metallon* qui se réfère explicitement à : recherche de métaux, exploitation minière et mine [1] (p. 12) ; [2], (p. 10). Halleux signale (p. 28) que le mot *metallon* a tardé très longtemps à prendre le sens général de métal. Les premiers métaux collectés par l'homme étaient des métaux natifs (cuivre, or, plus rarement l'argent et le fer météorique) qui se présentent en tant que tels dans la nature. Pendant longtemps, ils n'ont pas été reconnus comme un type spécial de pierre, mais simplement traités comme le type commun de matières premières utilisées à l'époque, à savoir la pierre, l'os ou le bois [3]. Aristote a vu dans six métaux (l'or, l'argent, le cuivre, le fer, l'étain et le plomb) un groupe cohérent de corps, qu'il a appelé « les minéraux » constitués, selon sa théorie des éléments, de terre et d'eau dans des proportions variables [1] (p. 65). La présence de l'élément eau (en puissance mais pas en acte) explique que beaucoup de métaux soient fusibles. Les métaux malléables mais non fusibles contiennent plus de terre que d'eau. Quant au mercure, qu'Aristote nomme « argent liquide », il souligne son aspect perpétuellement liquide et pour expliquer cet aspect surprenant, il doit supposer qu'il est fait d'eau et d'air. Lucrèce attribue l'invention du cuivre, de l'or, de l'argent, du fer et du plomb à un incendie de forêt, fortuit ou intentionnel [1] (p. 84) : « Les hommes de ce temps virent ruisseler l'or et l'argent, le cuivre et le plomb qui se réunissaient dans les creux de la terre et gardaient, une fois refroidis, l'empreinte du creux dont ils provenaient. Alors ils eurent l'idée que les métaux, fondus au feu, étaient capables de se couler dans toutes les figures et les formes d'objets possibles. On utilisa d'abord l'argent et l'or, puis on les trouva trop mous et on utilisa le cuivre et le bronze ». Enfin, les savants arabes approfondiront la nature et les propriétés des métaux et introduiront un système où le mercure est à la base de la fusibilité, de l'éclat métallique et de la malléabilité, le soufre à la base de la combustibilité, c'est-à-dire de l'oxydabilité.



Figure 1 - La fabrication d'une épée en Bronze [4].

Historiquement, les métaux sont apparus dans un certain ordre qui a donné leur nom aux périodes où leur usage est prédominant. Nous aurons ainsi, l'âge du cuivre ou chalcolithique (vers -4 000), l'âge du bronze puis l'âge du fer. Pendant une grande partie du Néolithique, la métallurgie du cuivre cohabite avec les industries lithiques et osseuses, le cuivre pur étant un métal trop mou pour pouvoir s'imposer dans l'outillage et dans l'armement. La métallurgie du bronze (alliage de cuivre et d'étain), qui va bouleverser les sociétés qui la maîtrisent, apparaît vers 3 000 av. J.-C. en Anatolie, et parvient en Europe de l'Ouest et en Chine vers 2 000 av. J.-C. Son apparition marque la fin du Néolithique. L'âge du bronze est divisé en trois périodes : l'âge du bronze ancien, de -2 200 à -1 600 ; l'âge du bronze moyen, de -1 600 à -1 400 ; et l'âge du bronze final, de -1 400 à -800.





Figure 2 - Les symboles associés aux métaux par les alchimistes.

L'âge du fer, qui correspond à la seconde partie de la Protohistoire, s'étend de 800 avant notre ère à la fin du premier siècle de notre ère. L'âge du fer est découpé en deux périodes : le premier âge du fer (-800 à -450) ou période de Hallstatt (du nom d'un important site autrichien), le second âge du fer (-450 au changement d'ère) ou période de la Tène (du nom d'un habitat et de nécropoles fouillés en Suisse). Le premier âge du fer se répand en Europe dans la première moitié du premier millénaire avant J.-C. Des armes (épées, pointes de lance, couteaux) et des harnais de chevaux, apparaissent dans les sépultures témoignant de l'émergence d'une aristocratie guerrière, et donc d'une différenciation sociale plus marquée. Le second âge du fer s'amorce à partir de -500 ans et généralise l'usage du fer dans la vie quotidienne (par exemple : clous, outils agricoles, etc.), apparition du char (deux roues) et du chariot (quatre roues) dans les tombes. Cependant, les limites chronologiques de l'âge du fer varient considérablement selon l'aire culturelle et géographique considérée. Par exemple le fer apparaît en Égypte et dans le Péloponnèse vers l'an -1100, puis en Syrie vers -900, en Étrurie, en Catalogne et en Gaule transalpine vers -600.

### Les métaux connus dans l'Antiquité

Les sept métaux connus dans l'Antiquité sont l'or (utilisé depuis -6000), le cuivre (-4200), l'argent (-4000), le plomb (-3500), l'étain (-1750), le fer (-1500) et le mercure (-750). Ces métaux sont connus des civilisations antiques : Mésopotamiens, Égyptiens, Grecs et Romains. Les anciens ont relié certains métaux aux planètes et aux dieux. Dans la Haute Antiquité, la préparation et le travail des métaux sont placés sous la protection du dieu Phtal (Héphaïstos, Vulcain). Marcelin Berthelot (1827-1907) [5] suppose qu'il faut faire remonter la parenté mystique entre les planètes et les métaux aux Babyloniens. Il s'agit d'abord d'une simple correspondance astrologique, mais on en arrive bientôt à l'idée que les métaux croissent dans la terre sous l'influence des astres, conception qui est particulièrement claire dans le commentaire de Proclus (412-485) au Timée de Platon, qui affirme [1] (p. 97) : « Or, argent, chacun des métaux, comme chacune des autres choses, naissent dans le sol sous l'action des dieux célestes et de l'effluence d'en haut. Il est sûr du moins que, à ce que l'on dit, l'or appartient au Soleil, l'argent à la Lune, le plomb à Saturne, le fer à Mars. Ces métaux sont donc engendrés d'en haut, mais se forment dans la terre, ... ».

Les alchimistes ont associé au sept métaux les symboles présentés en figure 2.

Le mot *or* vient du latin *aurum*, *auri* (neutre). Le mot *argent* viendrait de *argunas* signifiant *clair*, *blanc*, *brillant* en sanskrit, *argentum* en latin, *arguros* en grec. Le mot *mercure* (messager des dieux, dieu des marchands ambulants) a été attribué

à ce métal pour rappeler sa grande mobilité, reflétée aussi par le nom populaire *vif-argent* que l'on retrouve dans plusieurs langues (*argentum vivum* en latin, *quicksilver* en anglais, *quecksilver* en allemand) [6]. Le cuivre tire son nom de l'île de Chypre dont les gisements étaient universellement connus sur le pourtour méditerranéen (l'île de Chypre s'appelle Kupros en grec, nom d'où est tirée la désignation latine *cuprum*, (*cupru* en roumain et *cobre* en espagnol). L'origine du nom du métal *fer* (*ferrum* en latin) n'est pas connue. Les Chaldéens se sont servis du mot *kastira* (du mot grec *κασσίτερος/kassiteros*) pour désigner l'étain, Pline l'Ancien définit *kassiteros* par *plumbum candidum* et en décrit toutes les propriétés [7]. Les Phéniciens, considérés comme les vrais maîtres de l'étain antique, accèdent aux mythiques « îles Cassitérides », c'est-à-dire les « îles de l'étain », par les rives méridionales de la Méditerranée, les Colonnes d'Hercule et le littoral atlantique. Plus tard, Jules César a signalé l'exploitation de minerais d'étain en Bretagne. En effet, à l'extrémité de la Bretagne, dans un endroit où existent des mines d'étain exploitées dès la plus Haute Antiquité, se trouve le cap Penestin, en celtique Pan Stain, qui ne permet pas de douter de la signification du mot *stain* en celtique, *stannum* en latin [7]. À noter que le nom d'origine latine *stannum* ou *stagnum* fut d'abord utilisé pour un mélange d'argent et de plomb. L'origine du nom plomb (du latin *plumbum* signifiant liquide argenté) est incertaine. Bien que les métallurgistes de l'Antiquité employaient les minerais de zinc (calamine ou carbonate de calcium, ou à défaut la blende) mélangés à d'autres minerais de cuivre ou d'étain pour fabriquer des bronzes ou des laitons, le zinc ne sera préparé qu'en 1695 par le chimiste Guillaume Homberg (1652-1715). Cependant ce métal fut importé d'Asie lointaine dès le XII<sup>e</sup> siècle sous le nom d'étain des Indes. C'est Paracelse (1493-1541) qui lui donne avant 1526 le nom latin et savant *zincum* [8]. Le mot latin est le décalque du terme alémanique *zinke* ou *zinken* qui signifie « pointe acérée » ou « dent », liée à l'apparence de la matière fondue après refroidissement. Son carbonate ( $ZnCO_3$ ), la calamine ou cadmie des Grecs, notre smithsonite, sert à préparer des laitons depuis l'époque d'Homère. Le minerai qui est le plus utilisé est à base de sulfure de zinc appelé sphalérite ou autrefois blende ( $ZnS$ ).

### Les minerais [6]

Or : depuis les temps protohistoriques on collecte l'or natif en macédoine, en Haute-Égypte, en Espagne, etc.

Argent : les Phéniciens importent de l'argent natif d'Espagne (Almería), mais ce métal se retrouve plus souvent dans toutes les chaînes montagneuses de type alpin, sous forme d'argentite ( $Ag_2S$ ) mélangée à de la galène ( $PbS$ ) et de la blende ( $ZnS$ ). Mercure : le cinabre  $HgS$  est le minerai principal exploité depuis la Haute Antiquité en Espagne (Almadén).

Tableau I - Les métaux à l'état natif.

		
<b>Or</b>	<b>Argent</b>	<b>Cuivre</b>

Tableau II - Températures voisines des points de fusion des métaux de l'Antiquité.

Cuivre	Or	Argent	Plomb	Étain	Mercure
1080 °C	1060 °C	960 °C	330 °C	230 °C	40 °C

**Cuivre** : connu depuis la Préhistoire. Les premiers objets métalliques, en cuivre, qui ont été découverts en Anatolie, sont datés du milieu du VIII<sup>e</sup> millénaire avant notre ère. Outre le cuivre natif, les minerais les plus connus sont la malachite {Cu<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>}, l'azurite {Cu<sub>3</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>}, la chalcosite (Cu<sub>2</sub>S) et la chalcopryrite (CuFeS<sub>2</sub>) (minerai le plus abondant).

**Plomb** : le plomb – relativement abondant dans la croûte terrestre, sous la forme de galène (PbS) – est l'un des métaux les plus anciennement connus et travaillés, très prisé du fait de sa métallurgie très simple et de son point de fusion peu élevé. On en a trouvé dans des pigments recouvrant des tombes ou dépouilles préhistoriques (40 000 ans av. J.-C.). C'est souvent aussi un sous-produit de mines d'argent.

**Étain** : la cassitérite (SnO<sub>2</sub>) est le principal minerai.

**Fer** : la sidérose FeCO<sub>3</sub> ; la magnétite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ; l'hématite Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et ses variétés hydratées sont les minéraux principaux dès l'Antiquité. Parmi les gisements les plus réputés dès cette époque il faut citer ceux de l'île d'Elbe (Pizzo Ferraio) et de Cappadoce déjà évoqués par Pline dans le tome 2 de son *Histoire Naturelle*.

## La production de métaux bruts

La préparation du métal, quand il n'est pas trouvé à l'état natif, fait appel aux savoir-faire de la métallurgie extractive. Dans l'Antiquité, dans les premiers temps de la métallurgie, on trouvait et on développait des procédés par tâtonnements, des méthodes et des appareils empruntés par une branche à une autre. Ce n'est que progressivement que d'innombrables générations de mineurs et de métallurgistes ont appris à comprendre les réactions qui se produisent lors du traitement de leurs minerais et métaux, et progressivement plusieurs phases du traitement ont été séparés. La métallurgie primitive est en réalité un fouillis compliqué de réactions qui ne pouvait être reproduit qu'avec beaucoup d'habileté pratique et une observation attentive du produit et du processus, parce que les réactions n'étaient pas comprises comme elles vont être décrites dans la suite.

En dehors des métaux natifs (*tableau I*), les minerais de l'Antiquité et du Moyen Âge correspondent à des oxydes, des sulfures et des carbonates. Ces derniers sont facilement décomposés par la chaleur en dioxyde de carbone et en oxydes des métaux. C'est l'opération de calcination. De leur côté, soumis au chauffage dans un four, les sulfures réagissent

avec l'oxygène contenu dans de forts courants d'air qui montent du foyer. C'est l'opération de grillage.

Lors du chauffage, il se produit diverses réactions qui modifient l'échantillon, à 100 °C : l'eau libre se vaporise ; au-dessus, l'eau liée se libère (par exemple molécules d'eau liées dans le gypse, l'argile) ; vers 550 °C : sous air ou atmosphère oxydante, la matière organique brûle donnant du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ou du graphite (C) ; le carbone s'oxyde lentement pour former du dioxyde de carbone ou du monoxyde de carbone ; les carbonates se décomposent, par exemple : CaCO<sub>3</sub> → CaO + CO<sub>2</sub>, les métaux s'oxydent, les sels volatils se vaporisent. Les conditions de chauffage sont donc capitales. En définitive, sous l'action du feu soumis à fort tirage, renforcé par des soufflets, actionnés à la main puis en faisant appel à l'énergie hydraulique, nos ancêtres obtiennent des oxydes à partir desquels ils élaborent les métaux bruts par une opération de réduction. Elle consiste à chauffer les oxydes métalliques en présence de grandes quantités de carbone auquel l'oxyde du métal cède son oxygène, pour se transformer selon la température de réaction en dioxyde (gaz carbonique : CO<sub>2</sub>) ou en monoxyde (le gaz d'éclairage du début du XX<sup>e</sup> siècle : CO). La température doit bien sûr être suffisamment élevée pour amener le métal à la fusion et permettre de le collecter dans un creuset ou un moule au bas du foyer (*voir tableau II*).

Concernant la métallurgie de l'homme préhistorique, quelques preuves trouvées dans les fonderies de l'âge du bronze indiquent que le premier four métallurgique était le feu de camp (*voir figure 1*). Le « four » consistait en une cavité hémisphérique peu profonde dans le sol dans lequel était placé le minerai sous le charbon de bois. Il est travaillé avec un souffle d'air artificiel, mais lorsqu'il est peu profond, le vent seul serait suffisant pour obtenir la température nécessaire à la réduction de l'étain, des minerais de cuivre en cuivre métallique. Au fur et à mesure que le temps passait les fours se sont améliorés. Il est possible d'atteindre ces températures dans un fourneau à creuset alimenté en charbon de bois et possédant un tirage approprié (système de tuyères et de soufflets). Le fer qui fond vers 1530 °C constitue un cas à part, car il n'est pas fusible dans un tel foyer, il devient fort heureusement pâteux dès 900 °C environ et se laisse alors forger et souder. Ainsi, tant que le réducteur correspond en pratique au charbon de bois, les seuls métaux et alliages qui peuvent être préparés par les maîtres fondeurs sont ceux dont le point de fusion ne dépasse

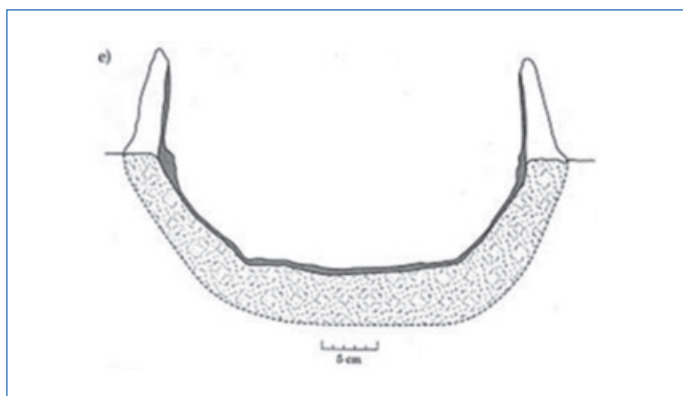


Figure 3 - La reconstruction d'un four de Shiqmim dans le désert du Néguev (d'après Golden *et al.* 2001, extrait de [9]).

pas 1100 °C, à savoir : le plomb, le cuivre, l'argent, l'or, l'étain (le zinc qui fond vers 420 °C était confondu avec l'étain) et certaines formes de fer.

### Le cuivre

L'âge du cuivre (ou chalcolithique) s'étend de -3200 à -2000 suivant les régions. Comme le signalent D. Bougarit et B. Mille [9], la découverte du processus nécessaire pour extraire le cuivre des minerais a été un événement très important ayant créé les bases de la métallurgie. Les minerais trouvés dans différents sites, notamment en Espagne [10], sont des carbonates et des oxydes de cuivre, souvent associés à des sulfures secondaires de cuivre. Pour extraire le métal de ces minerais il suffit d'une température voisine de 900 °C et d'une ambiance réductrice accessible dans un feu de bois. Le monoxyde de carbone (CO) produit par la combustion va réagir avec l'oxygène présent dans les minerais pour établir l'équilibre Cu/Cu<sub>2</sub>O. Ce type de métallurgie était réalisé dans des structures de combustion simples : des foyers simples ou bien cuvettes de petites dimensions (*figure 3*). À compter de l'âge du bronze final, soit en Europe occidentale la seconde moitié du II<sup>e</sup> millénaire avant notre ère, et jusqu'à l'abandon du charbon comme combustible, (le premier site de production du cuivre en France est daté du début du troisième millénaire avant J.-C. Il est situé dans le district de Cabrière dans l'Hérault). Le procédé exclusif de désulfuration des minerais de cuivre est le grillage, autrement dit une réaction avec le dioxygène gazeux du type :  $\text{Cu}_2\text{S} + 3/2 \text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}_2\text{O} + \text{SO}_2$ . Le minerai est disposé sur une aire de combustion à ciel ouvert, en une ou peu de couches au-dessus de la couche de charbon, bénéficiant ainsi de conditions de température et d'oxydoréduction optimales pour le départ du soufre (500-700 °C, balayage naturel par l'air ambiant).

Les oxydes, en particulier de cuivre, peuvent également être des sources d'oxygène, de surcroît bien plus concentrées que l'air. Ce type d'interaction (par exemple :  $\text{Cu}_2\text{S} + \text{Cu}_2\text{O} \rightarrow \text{Cu} + \text{SO}_2$ ), primordiale dans l'étape moderne de conversion de matte, l'étape finale du procédé qui consiste à réduire le sulfure de cuivre, généralement Cu<sub>2</sub>S, en métal [9].

### Le fer

Depuis l'époque hellénique la métallurgie du fer est désignée par le terme sidérurgie (tiré des substantifs grecs *sidéros* : fer et *ourgos*, *ourgia* : opération, action, travail. Dans les aires de la méditerranée et du croissant fertile, le processus primitif d'obtention du fer est mis au point plus de mille cinq cents ans avant notre ère par les Chalybes. Les Grecs anciens pensaient

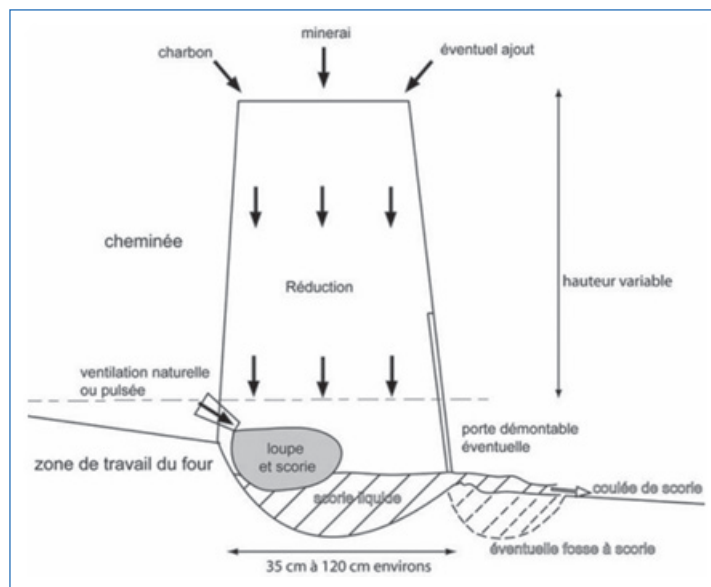
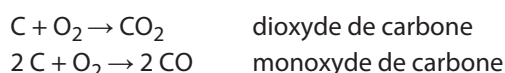


Figure 4 - Exemple d'un bas fourneau et de sa fonctionnement, four à coulée de scories [11].

que les Chalybes<sup>(2)</sup> avaient transmis aux Hittites la métallurgie du fer (en latin, le mot *chalybus* signifiait « acier » selon Virgile ou « objet en acier » selon Sénèque). Si les Hittites réduisent leurs minerais par du charbon de bois en une loupe (un bloc de fer pâteux contenant des impuretés), en opérant au début dans un simple trou, des constructions spécifiques en pierre ou bas foyer leur permettent rapidement d'améliorer le procédé. Dans ces fourneaux qui ne dépassent guère une hauteur de 1 m environ on atteint des températures de 850 °C à 900 °C-1000 °C dans les conditions optimales (*figure 4*).

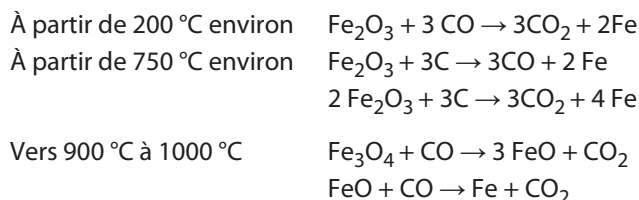
La combustion du carbone sous toutes ses formes, réalisée en l'absence de toute substance autre que l'air, aboutit à deux produits principaux gazeux selon la richesse en oxygène du milieu :



En fonction de la température on assiste à l'instauration de deux réactions équilibrées :



La formation du fer à partir de ces oxydes est conditionnée par les réactions chimiques suivantes :



Comme on peut le constater, la force agissante qui intervient dès 200 °C sur l'hématite Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est le monoxyde de carbone CO, relayé vers 750 °C par le carbone lui-même. La magnétite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ne subit la réduction en métal qu'à partir de 900 °C et ne peut donc servir de minerai qu'à partir du moment où l'on sait maîtriser de telles températures. Le fer obtenu dans ces conditions correspond à une loupe de couleur rouge vif lors de sa formation, une masse spongieuse et molle, renfermant des scories de laitier fusible qui provient de la combinaison partielle du fer avec les restes de gangues (argileuse ou calcaire) adhérant au minerai. Pour expulser ces impuretés





Figure 5 - Un atelier de préparation du fer au Moyen Âge (figure extraite de [12]).

de la masse du métal, on chauffe celle-ci sous fort courant d'air dans le foyer un certain temps, apprécié par le maître de forge. On place ensuite la masse de métal sur une enclume pour la battre avec un lourd marteau, le martinet. À la suite, on fera appel à l'énergie hydraulique pour actionner les martinets (désignés par C sur la figure 5).

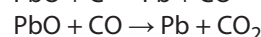
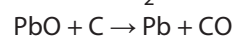
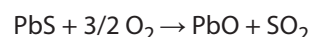
Le fer apparaît en Égypte et dans le Péloponnèse vers l'an -1100, puis en Syrie vers -900, en Étrurie, en Catalogne et en Gaule transalpine, c'est-à-dire du côté du versant ouest des Alpes vers -600. En France a été découvert près du Mans, un site sidérurgique de l'époque gauloise dont l'activité s'étend sur mille ans à partir de 400 avant notre ère. Ce site constituait un véritable complexe industriel avec des mines de fer, plus d'une centaine de fours métallurgiques, des zones de fabrication du charbon de bois, d'extraction d'argile et d'affinage du fer (figure 6).

En dehors de l'aire européenne et proche orientale, le sud de l'Inde et la Chine sont le siège d'une sidérurgie dans l'Antiquité. Par exemple, des fouilles effectuées près de Samanalawewa, à 120 km au sud de Colombo permettent d'affirmer que dès le III<sup>e</sup> siècle avant notre ère et pendant près de 1500 ans ce site a constitué un véritable centre sidérurgique producteur d'un acier de qualité. Dans cette région soumise aux vents dominants de la mousson, les fours du centre sidérurgique situés à flanc de coteau peuvent tirer profit de cette ventilation naturelle, forte et très régulière, condition indispensable pour atteindre dans le four une température de 1400-1500 °C nécessaire à la fabrication de l'acier. Chaque creuset de fabrication, de 40 cm à 50 cm de haut et de 1,2 m à 2,4 m de long, est soigneusement orienté face au vent et dispose d'une série de tuyères qui permettent d'insuffler de l'air à sa base. Sa superstructure est agencée de façon telle qu'il se crée au-dessus du four une forte dépression qui active le tirage. De tels fours (figure 7) ont été modélisés par Kumbalathara *et al.* [14].

### Autres métaux

La production du plomb commence par l'oxydation du minerai (PbS) en litharge (PbO) à une température de l'ordre de 900-1000 °C. Cela est par exemple réalisé au Moyen Âge dans un bas foyer avec le combustible (bois ou charbon) au-dessus du minerai.

Le processus d'oxydation et de réduction par le carbone peut être décrit par :



En Grèce, le plomb a été un sous-produit de la production d'argent (voir ci-dessous).

L'étain était obtenu par réduction de son minerai (la cassitérite : SnO) dans un four identique à celui de la figure 8, avec cependant une modification du processus : le combustible est placé au fond du four et le minerai au-dessus.

Quand il n'est pas obtenu à l'état natif l'argent est préparé dès l'Antiquité (2500 av. J.-C.) par coupellation. Ce procédé consiste en la séparation de l'argent du plomb par chauffage

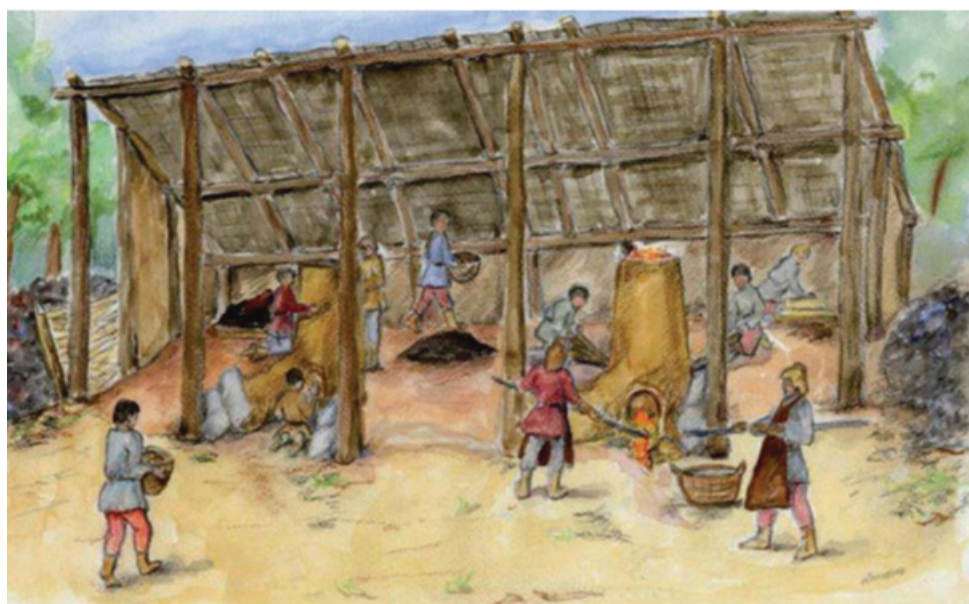


Figure 6 - Proposition de restitution de l'atelier de réduction directe gallo-romain de Roche Brune [13], © A. Sarreste.



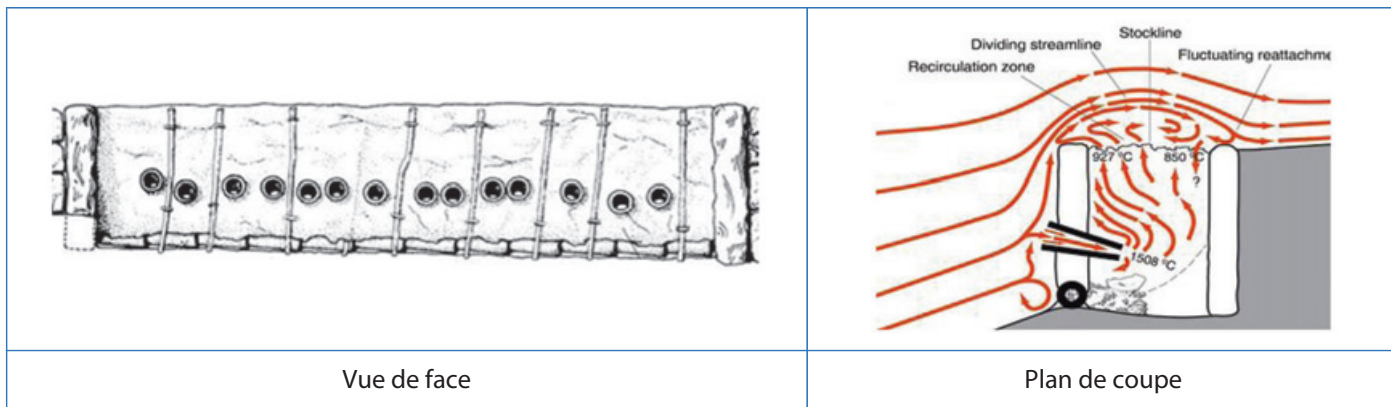


Figure 7 - Représentation des fours actionnés par le vent au Sri Lanka (extrait de [14], p. 93).

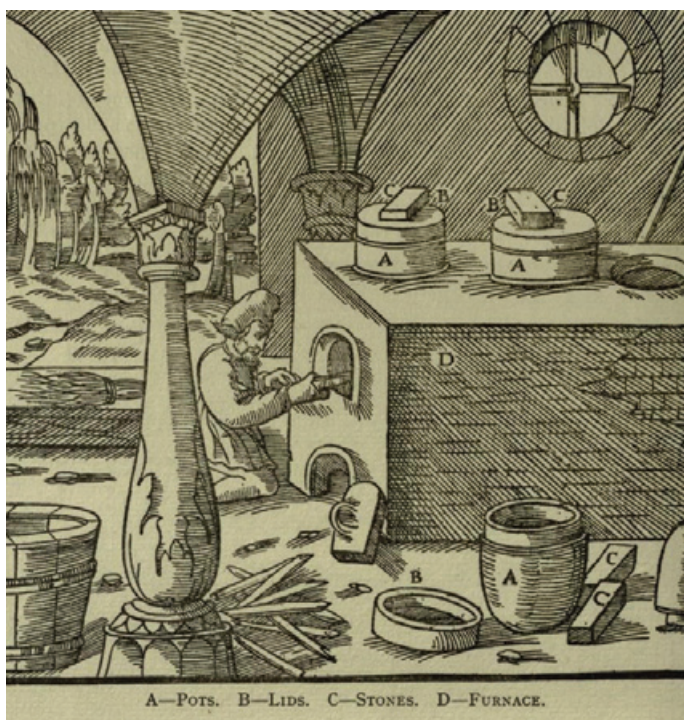


Figure 8 - Four de préparation du mercure d'après Agricola.

dans un grand courant d'air qui oxyde le plomb en litharge, entraînée par le courant d'air où formant une scorie par combinaison avec d'autres impuretés. La fin de l'oxydation se traduit par l'apparition d'un éclair d'argent. La première évidence directe de ce procédé se trouve dans les vestiges du Mont Laurion en Grèce dont les mines sont connues pour l'argent qu'elles ont produit à partir de la galène argentifère depuis le <sup>xvi</sup><sup>e</sup> siècle avant J.-C.

Plinie l'Ancien (23 apr. J.-C. - 79 apr. J.-C.) décrit dans le livre XXXIII de son *Histoire Naturelle* [15], la préparation du mercure de la façon suivante : « On met du minium [en fait du cinabre] dans une marmite de terre, on couvre d'un plat creux, on lute avec de l'argile, puis on allume sous la marmite du feu qu'on attise sans arrêt avec des soufflets, et on recueille sur le couvert de l'argent et liquide comme l'eau [qu'il nomme plus loin hydrargyre] ». C'est le même procédé que décrit Agricola : le mercure est préparé par la décomposition du cinabre (HgS) par chauffage dans un four (figure 8). Le minerai est placé dans un pot (A) recouvert d'un couvercle (B). Les vapeurs de mercure se condensent par refroidissement sur le couvercle. Le mercure est ensuite récupéré.

Les Anciens qui connaissaient la calamine (minerai carbonaté de zinc) ne paraissent pas avoir utilisé le zinc en tant que métal isolé, encore que des bracelets de zinc aient été découverts en Grèce, dans les mines de Camaros, ce qui a permis de situer leur fabrication vers le <sup>vii</sup><sup>e</sup> siècle av. J.-C. Les métallurgistes de l'Antiquité employaient ses minerais mélangés à d'autres minerais de cuivre et/ou d'étain qui permettaient de fabriquer divers laitons et/ou des bronzes ou airains sophistiqués.

### Les alliages des anciens

Nous avons déjà parlé du bronze (alliage de cuivre et d'étain). Il est possible de faire du bronze de deux manières. La première consiste à mélanger la cassitérite avec du cuivre et à chauffer jusqu'au point de fusion du bronze sous charbon de bois, lorsque la cassitérite est réduite en étain et absorbée par le cuivre (âge du bronze ancien). Puis viendra la méthode consistant à ajouter de l'étain métallique dans les bonnes proportions au cuivre fondu. Il résulte de la fusion de ces métaux dans un creuset au sein même des ateliers de bronziers. Contrairement au traitement du cuivre, la métallurgie du bronze s'opère principalement dans des zones dépourvues de tout gisement de cuivre ou d'étain. L'Est de la France et la région Atlantique seront parmi les principaux foyers du travail du bronze entre 1800 et 700 avant notre ère.

Un autre alliage à base de cuivre était également connu : le laiton (alliage de cuivre et de zinc). Les laitons sont connus depuis la Préhistoire et ont été développés et utilisés aussi bien en Afrique, qu'en Chine, ainsi que dans le bassin méditerranéen. Mais les vrais alliages cuivre-zinc (ou étain) n'apparaissent qu'après 220 apr. J.-C. Au Moyen Âge, l'étain était préparé par cémentation. Les fondeurs placent du minerai de zinc broyé (la calamine  $ZnCO_3$ ), du charbon de bois pilé et des morceaux de tôle de cuivre, dans des conditions réductrices, dans un creuset servant à la fois de contenant et de réacteur (figure 9). Chauffé au-delà de 900 °C, le carbonate de zinc se décompose rapidement pour donner de l'oxyde de zinc. Au contact du carbone apporté par la poudre de charbon de bois, cet oxyde se transforme en zinc métallique sous forme gazeuse par réduction. Il pénètre peu à peu dans le cuivre et abaisse son point de fusion de sorte qu'une partie de la charge a progressivement fondu aux environs de 900-950 °C.

L'or des dépôts alluviaux, et ceux-ci ont sans aucun doute été les premiers dépôts à être travaillés, contient plus ou moins d'argent. S'il y en a beaucoup le métal est de couleur très pale. Plinie l'Ancien, dans son livre *Histoire Naturelle*

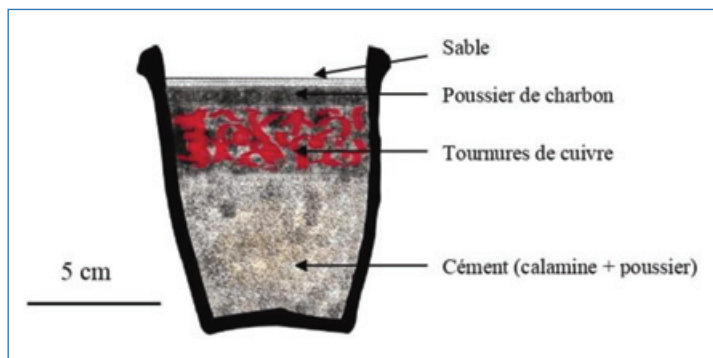


Figure 9 - Creuset utilisé pour la préparation du laiton (figure extraite de [16]).

Livre XXXIII, ([15], p.61, ligne 80), explique que « tout or contient de l'argent en quantité variable [...] lorsque la proportion d'argent est d'un cinquième de métal, le métal s'appelle « électrum »<sup>(3)</sup>. On en trouve des paillettes dans l'or en filon. On fait aussi de l'électrum artificiel en ajoutant de l'argent à l'or. » L'analyse d'objets provenant des tombes pharaoniques révèle l'existence d'un alliage monétaire or/argent au titre 850/1000 d'or servant en bijouterie. L'électrum a été employé dans l'Antiquité pour frapper les premières monnaies. Les sources littéraires montrent que les Lydiens, fréquemment présentés comme les inventeurs de la monnaie, disposaient grâce au fleuve Pactole, d'une source d'or naturel. Des fouilles effectuées à Sardes (ancienne ville d'Asie Mineure, capitale de la Lydie, sur la rivière Pactole) ont confirmé l'existence d'une métallurgie de l'or et de l'argent. Elles ont mis au jour des installations permettant d'obtenir par coupellation de l'électrum à partir des pépites d'or locale.

## 2 000 ans plus tard

Aujourd'hui, la métallurgie est décrite comme la science des métaux, mais jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle, elle n'était concernée que par la pratique qui consistait dans les méthodes traditionnelles de fusion, d'oxydation, de réduction et de travail des métaux. La diffusion de ces connaissances n'a pas été égale dans le monde entier. Elle dépendait de la capacité des civilisations pour inventer de nouvelles techniques et exploiter des techniques connues. Pour compléter cette évocation des connaissances liées aux procédés métallurgiques des anciens, il faut encore noter que c'est vers -500 que se situe le passage de l'exploitation minière du chantier à ciel ouvert à la technique de l'exploitation par galeries. En outre, pendant longtemps, le plomb, l'étain, l'antimoine et le bismuth contenus dans certains minerais sont fréquemment confondus avec le métal principal de ces minerais. C'est ainsi que Pline connaît la litharge (PbO, brun) et le minium (Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, rouge orange),

mais les associe à l'argent plutôt qu'au plomb. En effet, la galène (PbS), qui contient toujours de l'argentite (Ag<sub>2</sub>S) est considéré comme un minerai d'argent, bien que ce métal représente seulement un associé mineur, mais de plus grande valeur que le plomb. De même le zinc, associé au cuivre dans bon nombre d'objets à partir de -500, n'a été identifié comme métal distinct que 2000 ans plus tard.

(1) Voir C. Moureu, *La chimie et la guerre, Sciences et avenir*, 1920, Masson, p. 13, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k90234p/f23.item>

(2) La tribu des Chalybes avaient été liée aux Hitites dans une confédération.

(3) Nom dérivé de ἠλέκτρον / *eléktrōn*, « brillant », qualificatif du Soleil et épithète d'Hypérion.

[1] R. Halleux, *Le problème des métaux dans la science antique*, 1974, Presses Universitaires de Liège, <http://books.openedition.org/pulg/950>

[2] M. Berthelot, *Les Planètes et les Métaux dans l'Alchimie Ancienne, Astronomie*, vol. 5, 1886, p. 161-171.

[3] R.J. Forbes, *Metallurgy in antiquity*, 1950, E.J. Brill, Netherlands, cité à la p. 9.

[4] Image extraite du site internet *Colchester treasure hunting and metal detecting holidays in England*, <http://www.colchestertreasurehunting.co.uk/bronzeage.html>

[5] M. Berthelot, *Les Planètes et les Métaux dans l'Alchimie Ancienne, Astronomie*, vol. 5, 1886, p. 161-171.

[6] R. Luft, *Dictionnaire des corps purs simples de la chimie*, 1997, Cultures et Techniques.

[7] G. Bapst, *Études sur l'étain dans l'Antiquité et au Moyen Âge*, 1884, Masson.

[8] R.J. Forbes, *Metallurgy in antiquity*, 1950, E.J. Brill, Netherlands, cité en p. 272.

[9] D. Bougarit, B. Mille, *Les premiers objets métalliques ont-ils été fabriqués par des métallurgistes ?*, *L'Act. Chim.*, 2007, 312-313, p. 54-60.

[10] A. Obón Zúñiga, *Le mode de production de la première métallurgie du cuivre dans le Sud-Ouest de l'Europe*, Actes de la séance de la Société préhistorique française de Paris, juin 2018.

[11] Vents et fours en paléométallurgie du fer. Du minerai à l'objet. *Rapport final, Programme collectif de Recherche, SRA Bretagne*, 2006, [hal.archives-ouvertes.fr/hal-00000001](http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00000001).

[12] G. Agricola, *De Re Metallica*, 1556, trad. par H.C Hoover et L.H. Hoover, Dover Publication, 1950, p. 373, [archive.org](http://archive.org).

[13] F. Sarreste, *La sidérurgie antique dans le Bas Maine*, 2011, nouvelle édition, Presses universitaires François-Rabelais, aquarelle de A. Sarreste, <http://books.openedition.org/pufr/13259>

[14] A.A.K. Kumbalathara, D.D. Liyanage, S. Witharan, J.K.A.T. Rajika, M. Narayana, K.C.N. Fernando, *Simulation of ancient wind-driven iron smelting furnaces of Sri Lanka*, *Conference Paper*, April 2015.

[15] Pline l'Ancien, *Histoire naturelle*, livre XXXIII, trad. par H. Zehnacker, Les Belles Lettres, Paris, 1999, p. 91, l. 123.

[16] A. Doridot, L. Robbiola et F. Tereygeol, 2006, *Production expérimentale de laiton par cémentation en creuset ouvert, avec du minerai de zinc, selon les recettes médiévales et modernes*, *ArcheoSciences*, 30, p. 15-24, <http://journals.openedition.org/archeosciences/107>

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

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

Toute l'actualité de la  
Société Chimique de France

et bien plus...

**societechimiquedefrance.fr**



1st International Summer School on **Micro** and **Nano**-fabrication tools for innovating applied electronics and fundamental research

# MINATO Summer School 2024



Do you wish to develop your knowledge in Micro and Nano-fabrication tools or Nanotechnology, while traveling the world, discovering french "*art de vivre*", and meeting new people from different cultural backgrounds ?



In the south of France, you will study within a high-ranking French engineering institute, INSA TOULOUSE, and have the chance to fabricate your own device in **clean room** and research facilities.

Micro and Nano technologies are nowadays "Key Enabling Technologies" for innovating applied science and fundamental research in numerous experimental field.

Get micro-nano fabrication skills thanks to MINATO, with a unique hands-on interdisciplinary teaching method approach mainly based on Lab Work (> 50% of time) in a clean room.



Dates :

June 24, to July 5, 2024 or  
June 24, to July 19, 2024.

Earn **ECTS** credits:

5 for 2 weeks  
10 for 4 weeks.

Toulouse, France



<https://www.aime-toulouse.fr/summer-school-minato/>

**nano X**  
NANOSCALE SCIENCE AND ENGINEERING



**INSA**  
TOULOUSE



## Prix et distinctions

### Prix international 2024 de la Société de chimie de coordination du Japon



#### • Marc Robert

Le prix récompense les recherches de Marc Robert en faveur de la transition énergétique. Après avoir rejoint la liste 2023 des « Highly Cited Researcher », Marc Robert, Professeur au Laboratoire d'électrochimie moléculaire (CNRS/Université Paris Cité) se voit décerner le Prix international 2024 de la Société de chimie de coordination du Japon. Une distinction remise avant lui au Nobel Jean-Pierre Sauvage et à Pierre Braunstein.

Source : CNRS, 04/04/2024

<https://www.inc.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/le-prix-international-de-la-societe-de-chimie-de-coordination-japonaise-recompense-les>

### Prix international Henri Moissan



#### • Gary J. Schrobilgen

Professeur Émérite de chimie à l'Université McMaster (Hamilton, Canada), Gary J. Schrobilgen est le lauréat 2024 du Prix International Henri Moissan pour ses travaux en chimie du fluor et, en particulier la chimie du fluor inorganique, la chimie des gaz rares, la chimie des groupes principaux et des métaux de transition, et la radiochimie. Son domaine de recherche a de nombreuses applications dans la production d'énergie nucléaire, les matériaux photovoltaïques et semi-conducteurs, les réfrigérants, les propulseurs avancés de fusée, et la microélectronique. Le Professeur Schrobilgen a également appliqué ses recherches à des problèmes pratiques liés à l'imagerie médicale, au cycle de réenrichissement de l'uranium et aux matériaux à haute densité énergétique.

Le Professeur Gary J. Schrobilgen recevra des mains de Monsieur Philippe Goebel, Président de la Fondation de la Maison de la Chimie et Président du Comité Scientifique du Prix Moissan, la médaille Moissan 2024, spécialement conçue pour cette occasion, lors d'un symposium organisé le 5 novembre 2025 à Paris par la Fondation de la Maison de la Chimie. Il interviendra également au 24<sup>ème</sup> Symposium International sur la Chimie du Fluor qui se déroulera en juillet/août 2024 à Shanghai (Chine).

### 18<sup>e</sup> édition du Prix Pierre Potier

Sous le patronage du ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique, la Fondation

internationale de la Maison de la Chimie et France Chimie organise la 18<sup>e</sup> édition du Prix Pierre Potier.

Votre entreprise a travaillé sur une innovation en faveur du développement durable ?

Grandes entreprises, ETI, PME, PMI, Start-up participez au Prix Pierre Potier en téléchargeant la présentation, le règlement ainsi que le dossier de candidature et bénéficiez d'un label reconnu. Gagnez en notoriété et en visibilité ! Vous avez déjà participé ? Envoyez un nouveau dossier !

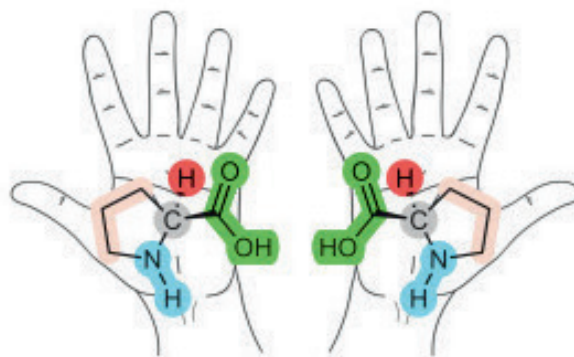
Vous souhaitez faire découvrir cette innovation à des lycéens ?

Ce dossier vous permet également de vous inscrire à la 7<sup>e</sup> édition du Prix Pierre Potier des Lycéens. Pour plus d'informations sur ce prix, rendez-vous sur [lesmetiersdelachimie.com](http://lesmetiersdelachimie.com).

Les dossiers de candidatures doivent être adressés par e-mail à la Fondation Internationale de la Maison de la Chimie au plus tard le 31 mai 2024 à Pascale BRIDOU BUFFET - [p.bridou-buffet@maisondelachimie.com](mailto:p.bridou-buffet@maisondelachimie.com)

## Recherche et développement

### Chimie de synthèse : vers un meilleur contrôle de la chiralité



© Stéphane Bellemin-Laponnaz

Toute personne qui tente d'enfiler sa main droite dans un gant gauche expérimente la chiralité. Les gants ou les chaussures sont en effet des objets symétriques, images l'un de l'autre dans un miroir, mais non superposables. On dit qu'ils sont chiraux. Il en va de même de nombreuses molécules organiques qui peuvent adopter deux configurations spatiales distinctes, images l'une de l'autre, mais non superposables. Louis Pasteur fut le premier à établir l'origine moléculaire de la chiralité et son importance en chimie du vivant. Depuis, les chimistes n'ont cessé de chercher des méthodes pour obtenir de façon sélective une seule des deux formes, ou un des deux « énantiomères », d'une molécule chirale. Les deux énantiomères peuvent en effet présenter des propriétés et des effets physiologiques complètement différentes : l'un peut être une molécule odorante et l'autre nauséabonde, ou encore l'un peut être un médicament et l'autre un poison.



La synthèse sélective d'un énantiomère est possible par catalyse asymétrique. Cette méthode « énantiosélective » permet de générer une grande quantité d'une molécule chirale uniquement sous une de ses deux formes à partir d'une faible quantité de catalyseur, lui-même chiral. Une large gamme de produits chiraux est devenue accessible grâce à des catalyseurs synthétiques, souvent des complexes métalliques, de plus en plus efficaces. Mais le développement de catalyseurs énantiosélectifs reste un défi pour l'accès à de nombreuses molécules importantes, notamment thérapeutiques.

La méthodologie qui vise à obtenir une sélectivité élevée du catalyseur repose sur l'hypothèse que les espèces actives agissent individuellement sur la réaction. L'agrégation du catalyseur dans le milieu réactionnel peut toutefois conduire à un comportement plus complexe que prévu. C'est ce que viennent de montrer des chercheurs de l'Institut de physique et chimie des matériaux de Strasbourg (CNRS/Université de Strasbourg) en revisitant une réaction énantiosélective bien documentée de la littérature : la réaction d'alkylation catalysée par le zinc. Ils ont étudié l'activité de trois ligands dérivés de la proline qui diffèrent par des modifications chimiques mineures sur l'efficacité et la sélectivité du catalyseur à base de zinc. Leur étude révèle des comportements complètement différents pour ces 3 systèmes, caractérisés par de multiples niveaux d'agrégation qui sont simultanément actifs sur le plan catalytique. Ces observations ont été confirmées par des simulations théoriques.

Cette étude, parue dans la revue *Nature Synthesis*, démontre l'importance de prendre en compte la présence possible de plusieurs espèces actives différentes dans le milieu réactionnel. Comprendre et maîtriser les phénomènes d'agrégation du catalyseur s'avère essentiel pour développer de nouveaux systèmes de catalyse asymétriques efficaces.

Source : *Nature Synthesis*/CNRS Chimie, 16/04/2024

Réf. : T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, Divergence of catalytic systems in the zinc-catalysed alkylation of benzaldehyde mediated by chiral proline-based ligands, *Nature Synthesis*, 2024, DOI <https://doi.org/10.1038/s44160-024-00491-y>

### Michelin, le CNRS et l'Université de Strasbourg œuvrent ensemble à l'élaboration de matériaux nanofibreux innovants



De gauche à droite : Géraud Delorme, Michel de Mathelin, Irène Weiss, Françoise Bey, Anne-Marie Jean, Emmanuel Custodero, Guy Schlatter, Christophe Moriceau, Benoit Lafitte, Stéphane Le Calvé, © Thomas Lang.

Michelin, le CNRS, et l'Université de Strasbourg unissent leurs expertises pour développer l'électrospinning, un procédé de fabrication de matériaux nanofibreux novateurs.

L'objectif ? Proposer des matériaux fibreux de nouvelle génération, moins consommateurs de matières, pour des applications liées à la mobilité, l'énergie et l'environnement.

Il s'agira également de développer des méthodes de fabrication respectueuses de l'environnement pour une production à l'échelle industrielle.

Michelin, le CNRS et l'Université de Strasbourg ont inauguré lundi 15 avril à Strasbourg un laboratoire commun appelé « SpinLab » consacré à l'étude du procédé d'électrospinning, qui permet de fabriquer de manière optimisée des matériaux nanofibreux tels que des adhésifs ou des membranes de filtration. Pour une durée de quatre ans, les équipes travailleront ensemble afin de concevoir une plateforme innovante d'électrospinning. L'objectif est de faire émerger des matériaux fibreux novateurs et différenciateurs pour des applications variées liées à la mobilité, l'énergie et l'environnement.

Source : CNRS Chimie/15/04/2024

Réf. : <https://www.cnrs.fr/fr/presse/michelin-le-cnrs-et-luniversite-de-strasbourg-oeuvrent-ensemble-lelaboration-de-materiaux>

### Comment les émissions des véhicules à essence se transforment en particules respirables



© Barbara D'Anna

La pollution atmosphérique par des particules fines liée au transport routier est plus que jamais un enjeu sociétal de première importance. Cependant, force est de constater que la contribution des modes de transport à la production de particules atmosphériques reste encore très mal connue. Plusieurs raisons à cela. D'une part, les méthodes et les protocoles de mesure fiables de ces émissions sont difficiles à mettre en place. D'autre part la formation d'aérosols secondaires, produits in situ dans l'atmosphère par les émissions des gaz d'échappement, reste encore à caractériser. Il est donc actuellement impossible de représenter correctement les aérosols organiques secondaires dans les modèles de qualité de l'air et de comprendre leur impact sur la santé humaine et sur le climat.

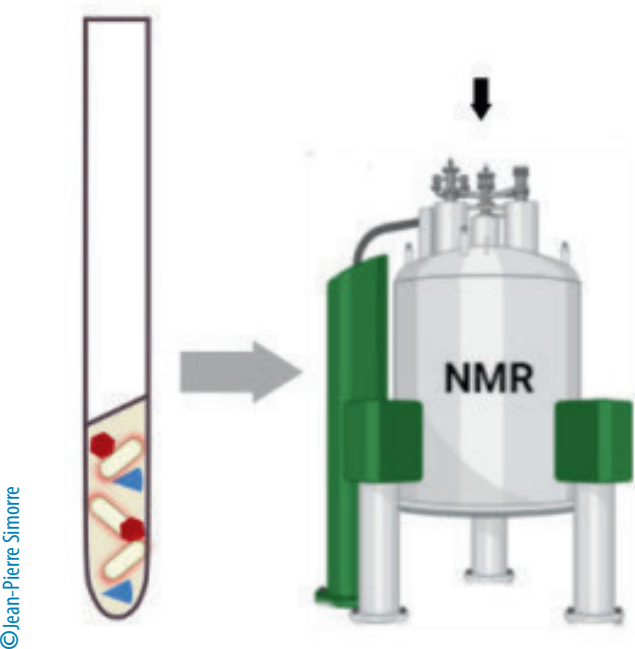
Dans ce contexte, les scientifiques du Laboratoire de chimie de l'environnement (CNRS/Aix-Marseille Université) se sont intéressés aux processus photochimiques auxquels sont soumis les gaz d'échappement des véhicules à essence une fois largués dans l'atmosphère. Leur approche originale combine analyse des gaz émis (sur banc d'essai) et caractérisation physico-chimique de leur évolution dans une enceinte environnementale de 8 m<sup>3</sup> dédiée aux mesures. Les scientifiques ont ainsi pu recréer les conditions atmosphériques en contrôlant finement la composition chimique, le taux d'humidité, la température et l'irradiation solaire.

Les gaz d'échappement primaires qui contiennent des composés organiques volatiles (COVs) issus de la combustion du carburant, des oxydes d'azote et de l'ammoniaque, sont directement introduits dans l'enceinte environnementale. Ce mélange complexe est oxydé et des nouvelles particules fines sont rapidement formées. Les mesures par spectrométrie de masse à temps de vol à réaction par transfert de protons (CHARON-PTR-ToF-MS) ont permis d'élucider, pour la première fois, la composition chimique de ces particules. La quantification et l'identification de ces particules secondaires produites par les véhicules à essence à injection directe permettra de mieux évaluer leur impact environnemental sur la qualité de l'air et la santé. Les équipes envisagent maintenant d'adapter cette méthode d'analyse innovante au suivi de la formation de particules secondaires issues d'autres sources de pollution comme le transport maritime, le chauffage à bois, etc.

Source : Atmospheric Chemistry and Physics/CNRS Chimie, 16/04/2024

Réf. : E. Kostenidou, B. Marques, B. Temime-Roussel, Y. Liu, B. Vansevent, K. Sartelet & B. D'Anna, Secondary organic aerosol formed by Euro 5 gasoline vehicle emissions: chemical composition and gas-to-particle phase partitioning, *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2024, <https://acp.copernicus.org/articles/24/2705/2024/>

## Mieux comprendre la résistance bactérienne aux antibiotiques grâce à la RMN



© Jean-Pierre Simorre

Le rôle des antibiotiques est d'éliminer les cellules bactériennes ou de limiter leur croissance. Cependant, leur utilisation massive crée ce que l'on appelle une « pression de sélection » favorisant ainsi l'émergence de souches résistantes.

En présence d'un antibiotique, seules survivent les bactéries dotées de mécanismes de défense spécifiques. En éliminant les bactéries sensibles, l'antibiotique crée un environnement propice à la prolifération des souches capables de lui résister. L'antibio-résistance, problème majeur de santé publique, est alors accentuée par la dissémination des antibiotiques et des bactéries résistantes dans l'environnement posant ainsi un risque sérieux pour l'efficacité et la durabilité des traitements disponibles.

La production d'enzymes appelées  $\beta$ -lactamases constitue un des principaux indicateurs cliniques de l'émergence de la résistance chez de nombreuses bactéries. Ces  $\beta$ -lactamases ont la capacité de dégrader les antibiotiques  $\beta$ -lactames\* les rendant ainsi inactifs. Produites par la bactérie dans son périplasma, un compartiment délimité par ses membranes internes et externes, ces enzymes renforcent la défense de la bactérie contre l'intrusion des antibiotiques. Des scientifiques de l'Institut de biologie structurale (CNRS/CEA/Université Grenoble Alpes) ont donc développé une méthode de suivi *in situ* par résonance magnétique nucléaire de l'activité enzymatique se déroulant dans la cellule. Cette approche leur a permis d'analyser en temps réel la dégradation des  $\beta$ -lactames par les  $\beta$ -lactamases dans des souches résistantes. En utilisant des inhibiteurs spécifiques des enzymes  $\beta$ -lactamases, ils ont évalué leur capacité à franchir la membrane externe, à interagir avec leur cible et finalement à bloquer au moins partiellement la dégradation des antibiotiques. Ces mesures permettent d'obtenir des informations sur la nature et la localisation de ces interactions entre les inhibiteurs et les enzymes, en les mesurant directement au sein de la cellule.

Cette étude, parue dans le *J. Am. Chem. Soc.*, montre que la RMN sur cellule vivante constitue un outil analytique puissant pour l'étude de nouvelles molécules ciblant spécifiquement les composants moléculaires du périplasma bactérien responsables de l'antibio-résistance. Une approche qui va permettre d'évaluer l'efficacité des médicaments directement dans leur environnement, ouvrant pourquoi-pas la voie à une médecine personnalisée en proposant une antibiothérapie spécifique pour chaque patient en fonction du micro-organisme responsable de l'infection résistante.

\* Les antibiotiques de type  $\beta$ -lactame appartiennent à une grande famille connue pour bloquer l'activité des PBP (Penicillin Binding Proteins) et comprennent entre autres les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes.

Source : American Chemical Society/CNRS Chimie, 04/04/2024

Réf. : A. Razew, Q. Herail, M. Miyachiro, C. Anoyatis-Pelé, C. Bougault, A. Dessen, M. Arthur & J.-P. Simorre, Monitoring Drug-Protein Interactions in the Bacterial Periplasm by Solution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, doi 10.1021/jacs.4c00604  
<https://www.inc.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/la-spectroscopie-de-resonance-magnetique-nucleaire-pour-mieux-comprendre-la-resistance>

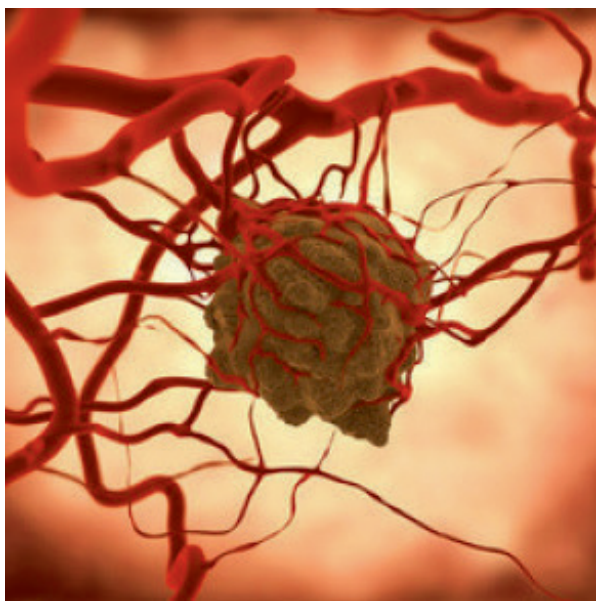
## Cancer du sein : vers un diagnostic précoce par imagerie

Imager *in vivo* des tumeurs métastatiques du cancer du sein à des stades très précoces est en passe de devenir possible. Une équipe de chimistes et biologistes du Centre de biophysique moléculaire (CNRS) a en effet mis au point une nouvelle sonde d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui



présente une affinité sélective pour un biomarqueur émergent du cancer métastatique du sein : la Nétrine-1. Malgré des progrès considérables en imagerie et traitement du cancer, des méthodes de diagnostic précoce de détection des métastases et une meilleure compréhension de la progression du cancer demeurent un réel besoin clinique. L'imagerie moléculaire peut répondre à ce besoin grâce à des agents de contraste « intelligents » qui ciblent des biomarqueurs tumoraux spécifiques. Un bon candidat comme cible pour le cancer du sein est la Nétrine-1, une protéine extracellulaire impliquée dans la progression et l'agressivité tumorale et l'apparition de métastases. Cette protéine est surexprimée dans le cancer métastatique du sein.

© Adobe Stock



Des chimistes du Centre de biophysique moléculaire ont récemment conçu, synthétisé et validé *in vivo* une sonde spécifique de la Nétrine-1. Cette sonde est un peptide qui présente une forte affinité pour la Nétrine-1, modifié par un complexe de gadolinium, un agent de contraste couramment utilisé en imagerie médicale. La structure de la sonde a été confirmée par modélisation moléculaire grâce à une collaboration avec l'Institut de chimie organique et analytique (CNRS/Université d'Orléans). Cette sonde a permis aux chercheurs de visualiser très clairement, par imagerie de résonance magnétique (IRM), des tumeurs du sein de très petites tailles (volume inférieur à 50 mm<sup>3</sup>). L'intensité de signal est trois fois plus intense que pour le DOTAREM, produit de contraste de référence utilisé en IRM. Ce type de sonde permet également l'imagerie par tomographie d'émission monophotonique, en utilisant un métal radioactif à la place du gadolinium.

Cette approche d'imagerie bimodale qui balaye une large gamme de concentrations de cible (nanomolaire à micromolaire) a déjà permis la cartographie de la Netrin-1 *in vivo* dans des modèles murins de cancer à différents stades d'évolution tumorale. Une avancée publiée dans la revue *Bioconjugate Chemistry* qui, au-delà du diagnostic précoce, permettra également de mieux comprendre les mécanismes de développement de ce type de cancer.

Source : *Bioconjugate Chemistry*/CNRS Chimie, 26/03/24

Réf. : C. Moreau, T. Lukacevic, A. Pallier, J. Sobilo, S. Aci-Sèche, N. Garnier, S. Mème, É. Tóth, S. Lacerda, Peptide-Conjugated MRI Probe Targeted to Netrin-1, a Novel Metastatic Breast Cancer Biomarker, *Bioconjugate Chemistry*, 2024, <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00558>

## Une nouvelle chimie pour capturer deux fois plus de CO<sub>2</sub>



© Eric Le Roux - UCBL-1

Des chercheurs de l'Institut de chimie moléculaire et supra-moléculaire (ICBMS - CNRS/INSA Lyon/Université Claude Bernard Lyon 1/CPE Lyon), de l'Université du Texas et du Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) du département de l'Énergie aux États-Unis, ont découvert une chimie innovante, plus efficace, permettant de capturer deux fois plus de dioxyde de carbone. Un pas de plus en avant vers une industrie décarbonée. Les résultats sont publiés dans la revue *Nature Chemistry*.

Source : CNRS Chimie/8/04/2024

Réf. : Retrouver le communiqué de l'Université Claude Bernard Lyon 1 : <https://www.univ-lyon1.fr/actualites/une-nouvelle-chimie-pour-capturer-deux-fois-plus-de-co2>

## Enseignement



## ENSCR (École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes) Les élèves-ingénieurs formés à la Fresque de l'Eau

Cet atelier organisé à l'École de Chimie de Rennes s'inscrit dans le cadre du cursus des élèves ingénieurs. Objectif : acquérir une compréhension holistique des défis liés à la gestion de cette ressource naturelle qui nous semble illimitée mais qui commence à manquer pour certains usages. Ces futurs ingénieurs seront amenés à concevoir des solutions innovantes en matière de purification, de distribution et de préservation de l'eau.

Une centaine d'élèves de 2<sup>e</sup> année des cycles préparatoires de l'ENSCR ont participé à une Fresque de l'Eau dans le cadre de leur formation. Cet atelier ludique et collaboratif était animé par des membres d'Eau'Dyssée, une association de sensibilisation aux enjeux de l'eau. En utilisant une trentaine de cartes, les élèves ont reconstruit le cheminement de l'eau au travers de son cycle naturel et de son utilisation dans les activités humaines. Ils ont pu ensuite réfléchir aux gestes individuels et collectifs pour préserver cette ressource.

En parallèle, les élèves des cycles préparatoires ont fourni des kits d'assainissement aux élèves du cycle ingénieur partis fin février menés une mission humanitaire au Togo *via* leur association Chimie Eau Togo (construction de puits d'eau potable). Ils ont aussi conçu des supports de formation et des jeux de sensibilisation qui ont pu être utilisés sur place pour informer les populations locales et notamment les enfants à la gestion de l'eau. Prochaine étape pour les élèves ingénieurs de l'ENSCR : la réalisation d'une exposition sur la thématique de l'eau : état des lieux, cycle naturel, cycle anthropique et stress climatique puis Solutions individuelles et collectives. Cette exposition sera présentée courant juin et affichée dans l'école.



### Chimistes sans frontières



### Wap'Station

Le contrôle de la qualité des eaux de boisson est un enjeu majeur de santé dans les régions défavorisées des Pays En Développement. Un projet, baptisée Wap'Station, a été imaginé par l'association Chimistes sans frontières en collaboration avec ses correspondants en Afrique subsaharienne. Il s'agit de réaliser et valider le prototype d'une petite station robuste et économique permettant d'évaluer aisément et de manière synthétique, sans nécessité de compétences spécifiques, la qualité des eaux grâce à la mesure de 5 paramètres physicochimiques essentiels.

Sollicités par l'association Chimistes sans frontières et avec le soutien de Madame Kristine Jurski, Chef du département Mesures Physiques, 13 étudiants en 3<sup>e</sup> année de BUT Mesures Physiques de l'IUT Paris Pajol (Université Paris Cité), ont adopté comme projet d'étude de ce semestre la finalisation du développement de la Wap'Station, qui avait été initié il y a 3 ans par des étudiants de l'Université Lyon 1. L'intérêt de ce projet est que les 3 parcours BUT sont représentés dans ce groupe (Techniques d'instrumentation, Matériaux et contrôle physicochimique, Mesures et analyse environnementale).

Le prototype complet Wap'Station, ses modalités d'emploi ainsi que les formations associées pourront ainsi être transmis à nos collègues africains à mi-année.

### 2-5 juillet 2024 - Colloque de l'Association Française de Cristallographie Montpellier

Le colloque national biennal de l'Association Française de Cristallographie sera organisé cette année au Corum à Montpellier du 2 au 5 juillet prochain. Il va rassembler 250 scientifiques en lien avec la cristallographie. Ces scientifiques, majoritairement issus des rangs des biologistes, géologues, chimistes et physiciens, créent, étudient ou utilisent les cristaux dans leurs travaux de recherches afin de sonder les corrélations entre la structure atomique et les propriétés ou les fonctions. Ce colloque est le plus important rassemblement de chercheurs et ingénieurs travaillant dans le domaine de la cristallographie en France. Le premier objectif du colloque est de créer une occasion privilégiée pour établir de nouveaux contacts, de mettre en place de nouvelles collaborations et de renforcer les liens entre les acteurs de la communauté de cristallographes. Le colloque est organisé autour de 14 micro-symposia, 4 conférences plénières, les conférences de la lauréate du Prix Guinier, celles des lauréats des prix de thèse, et la conférence d'un organisme externe qui sera cette fois le Cambridge Crystallographic Data Centre. Un deuxième objectif est de rassembler de jeunes chercheurs, post-docs et thésards à la veille du colloque pour une journée satellite sous le titre Faire vivre la cristallographie : industrie, recherche et enseignement qui touche notamment les interactions entre la recherche académique et privée et le rôle crucial de l'enseignement dedans.

Le troisième objectif sera une ouverture vers le grand public : l'évènement phare du colloque sera une conférence ouverte à tous qui est dédiée à Jacques Curie, frère de Pierre Curie et beau-frère de Marie Curie. Il était professeur à l'Université de Montpellier, mais semble absent de la mémoire collective. Il est pourtant codécouvreur avec Pierre de l'effet piézo-électrique sur les cristaux de quartz, un effet qui est encore aujourd'hui utilisé dans de très nombreux objets du quotidien.





# Agenda

13-15 mai 2024

## ESBOC-ChemBioEurope

European Symposium on Biological and Organic Chemistry

Anglet

<https://www.esboc.org.uk>

15-17 mai 2024

1ère édition du Symposium International de l'Institut Curie

Paris

<https://www.curiesymposium.fr>

16-17 mai 2024

The International Workshops on Molecular Gastronomy

"Consistencies and textures"

Palaiseau

<https://icmpg.hub.inrae.fr/international-activities-of-the-international-centre-of-molecular-gastronomy/conferences-lectures-workshops/iwmpg/iwmpg13/iwmpg-13-announcement-applications>

19-24 mai 2024

## GECOM-CONCOORD

Ax-les-Thermes

<https://gecomconcoord19.sciencesconf.org>

19-23 mai 2024

## XXVIII International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics of the Bioelectrochemical Society

Madrid (Espagne)

<https://eventosalcala.fgua.es/bes2024/>

22-23 mai 2024

## Congrès Plasturgie & Environnement

Douai

<https://sfip-plastic.org/inscription/mai24>

26-29 mai 2024

## ISPROCHEM

International School of Process Chemistry

Gargnano (Italie)

<https://www.isprochem.unimi.it>

27-29 mai 2024

10<sup>th</sup> International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC10)

Brighton (Angleterre)

<https://www.rsc.org/events/detail/38385/10th-international-conference-on-nuclear-and-radiochemistry-nrc10>

27-31 mai 2024

## POLY-CHAR 2024

Polymers for our future

Madrid (Espagne)

2-7 juin 2024

## Chimie et biologie de synthèse : les applications

Photocat24

International School in photo and biocatalysis

Padova (Italie)

2-9 juin 2024

## 37<sup>th</sup> Topical Meeting of the International Society of Electrochemistry

Electrochemical Energy for a Greener and more Sustainable Future Society

Stresa (Italie)

3-7 juin 2024

## NLigands'2024

8<sup>th</sup> EuChemS Conference on Nitrogen Ligands

Cassis

<https://www.cinam.univ-mrs.fr/site/NLigands2024/index.php?page=Accueil>

4-6 juin 2024

## Paintistanbul & Turkcoat congress

Beilstein Bozen Symposium 2024

AI in Chemistry and Biology: Evolution or Revolution?

Rüdesheim (Allemagne)

6-7 juin 2024

## GDR ChemBio

Bordeaux

9-14 juin 2024

## CatPrep

4<sup>th</sup> Summer school on catalysts preparation: fundamental concepts and industrial requirements

Vogüé

14 juin 2024

Transition Pathway for the Chemical Industry

La place de l'écoconception, des méthodes prédictives & du recyclage

Paris

18-20 juin 2024

3<sup>èmes</sup> Rencontres Rayonnement

Radiochimie

Nîmes

23-26 juin 2024

## NMCS

38<sup>th</sup> ACS National Medicinal Chemistry Symposium

Seattle (États-Unis)

<https://www.nmcsmc.org>

24-28 juin 2024

## Polymers for Sustainable Future

Prague (Rép. Tchèque)

<https://www.imc.cas.cz/sympo/85pmm/>

27-28 juin 2024

Premières journées communes des sections régionales Centre-Ouest et Auvergne

Clermont-Ferrand

[https://new.societechimiquedefrance.fr/sections\\_regionales/centre-ouest/premieres-journees-communes-des-sections-regionales-centre-ouest-et-auvergne/](https://new.societechimiquedefrance.fr/sections_regionales/centre-ouest/premieres-journees-communes-des-sections-regionales-centre-ouest-et-auvergne/)

7-11 juillet 2024

## 9<sup>th</sup> EuChemS

Dublin (Irlande)

<https://euchems2024.org>

24 juin-19 juillet 2024

## MINATO

1<sup>st</sup> International Summer School on Micro and Nano-fabrication tools for innovating applied electronics and fundamental research

Toulouse

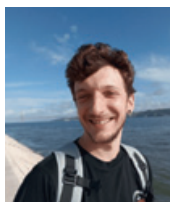
<https://new.societechimiquedefrance.fr/Events/minato-2024/>



## Prix et distinctions

### Prix de Thèse 2024 SCF SUD-PACA

La section régionale PACA de la SCF attache une importance toute particulière à la promotion des doctorants qui ont effectué des avancées majeures dans leur domaine de recherche au cours de la réalisation de leur travail de thèse. Afin d'encourager la production de travaux de recherche de grande qualité au sein des équipes d'accueil de la région PACA et de récompenser les étudiants qui auront réalisé ces projets, la section régionale PACA de la Société Chimique de France (SCF) a créé le « Prix de thèse SCF Sud-PACA ».



#### • Andrea Fasano

Aix-Marseille Université – BIP

Étude électrochimique de la biodiversité des [FeFe]- et [NiFe]-Hydrogénases. Mécanismes de catalyse et de réaction avec l'oxygène. Le Dr. Andrea Fasano a effectué sa thèse au Laboratoire Bioénergétique et

Ingénierie des Protéines (BIP) à Marseille sous la direction du Dr. Christophe Léger et du Dr. Vincent Fourmond. Il a étudié des métallo-enzymes appelées hydrogénases qui catalysent les réactions d'oxydoréduction du couple H<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>, et en particulier de nouvelles hydrogénases qualifiées de atypiques. Ses travaux visaient à approfondir les connaissances sur la biodiversité des hydrogénases en utilisant des techniques électrochimiques dans un contexte de cinétique enzymatique. Ainsi, il a caractérisé en détail les propriétés catalytiques (directionnalité, réversibilité, tolérance aux inhibiteurs comme l'oxygène) de trois hydrogénases [FeFe] appartenant à des familles phylogénétiques très peu caractérisées, et il a largement contribué à la conception d'hydrogénases « chimériques » [NiFe]. Le Dr. Andrea Fasano est actuellement associé de recherche post-doctorant au Laboratoire Bioénergétique et Ingénierie des Protéines.



#### • Guillaume Leseigneur

Université Côte d'Azur -ICN

Détection, chiralité et origine des molécules organiques extraterrestres

Le Dr. Guillaume Leseigneur a effectué sa thèse à l'Institut de Chimie de Nice (ICN) sous la direction du Prof. Dr. Uwe

Meierhenrich. Dans le cadre de la mission spatiale Rosetta, il a pu analyser quantitativement la composition chimique du noyau de la comète 67P/Tchourioumov-Guérassimenko grâce à un instrument nommé COSAC, un appareil de chromatographie en phase gaz couplé à un spectromètre de masse, embarqué dans l'atterrisseur Philae. Par ailleurs, dans le cadre de la future mission d'exploration martienne ExoMars qui embarquera l'instrument MOMA, un autre appareil de chromatographie en phase gaz couplé à un spectromètre de masse, dans le rover Rosalind Franklin, il a étudié en détail la chiralité des hydrocarbures comme outil de preuve de l'existence d'anciennes traces de vie. Le Dr. Guillaume Leseigneur est actuellement associé de recherche post-doctorant au Max Planck Institute for Solar System Research à Göttingen (Allemagne).

### Le lauréat du prix de thèse SCF-ALSACE 2023 reçoit son prix lors de la journée SCF Alsace 2024.



#### • Maxime Hourtoule

Maxime Hourtoule a effectué sa thèse sous la direction de Laurence MIESCH au sein de l'équipe SOPhy de l'Institut de Chimie de Strasbourg (UMR7177-CNRS-UniStra). Ses travaux ont porté sur la réactivité de N-allènamides activés et leurs applications

pour la synthèse de briques moléculaires azotées fluorées inédites. Sa soutenance s'est déroulée le 29 septembre 2023 et depuis novembre 2023, il effectue un stage post-doctoral dans le groupe de Lutz Ackermann (Univ Göttinger, Allemagne) sur le thème de l'activation électrochimique de liaisons fortes. BRAVO encore à lui et nous lui souhaitons le meilleur pour la suite !

## Manifestations

### 10-12 juin 2024

#### Journées SCF-BPL 2024

Logonna-Daoulas, Finistère

Inscriptions et dépôt de résumés. Les journées bisannuelles SCF Bretagne Pays de Loire se dérouleront du 10 au 12 juin 2024 sur le site côtier de Moulin-Mer à une vingtaine de minutes de Brest. Plus d'une vingtaine de communications orales sont prévues pour les jeunes chercheuses et chercheurs de nos régions ainsi que deux larges sessions posters ouvertes à tous.

Retrouvez toutes les infos, programme complet et inscriptions sur <https://scf-bpl2024.sciencesconf.org/>

### 27-28 juin 2024

#### Premières journées communes des sections régionales Centre-Ouest et Auvergne

Clermont-Ferrand

Pour la première fois, les sections Centre-Ouest et Auvergne de la Société chimique de France s'associent autour d'un colloque commun qui aura lieu les 27 et 28 juin 2024 sur le campus universitaire des Cézeaux à Clermont-Ferrand.



# 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 :

- Surveillances de l'eau (mars 2024) : 20 €
- Sport et dopage (février 2024) : 20 €
- Biomarqueurs pour la médecine du futur (décembre 2023) : 20 €
- Chimie et bois (mai-juin 2023) : 32 €
- De la vigne aux vins (décembre 2022) : 20 €
- La diffusion de neutrons (octobre 2022) : 20 €
- Le fer en catalyse : un élément d'avenir (mai-juin 2022) : 32 €
- Répondre aux menaces : explosifs, déminage et management de crises (avril 2022) : 20 €
- La chémobiologie explore le vivant (décembre 2021) : 20 €
- Hydrogène décarboné (octobre 2021) : 20 €
- De la chimie du solide aux batteries de demain (juillet-août 2021) : 20 €
- Substances naturelles et chimie durable (mai 2021) : 20 €
- Radiochimie et chimie sous rayonnement (mars-avril 2021) : 32 €
- Le jubilé du Groupe Français d'Études & d'Applications des Polymères (nov.-déc.-janv. 2020-2021) : 32 €
- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €



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

### Dernières parutions :

- Chimie et matériaux stratégiques (février 2024) : 25 €
- Chimie et Notre-Dame de Paris (août 2023) : 25 €
- Chimie et agriculture durable (nov. 2022) : 25 €
- Chimie et énergies nouvelles (mars 2022) : 25 €
- Chimie et lumière (janv. 2021) : 25 €
- Chimie et nouvelles thérapies (sept. 2020) : 25 €
- Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité (janv. 2020) : 25 €
- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €



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

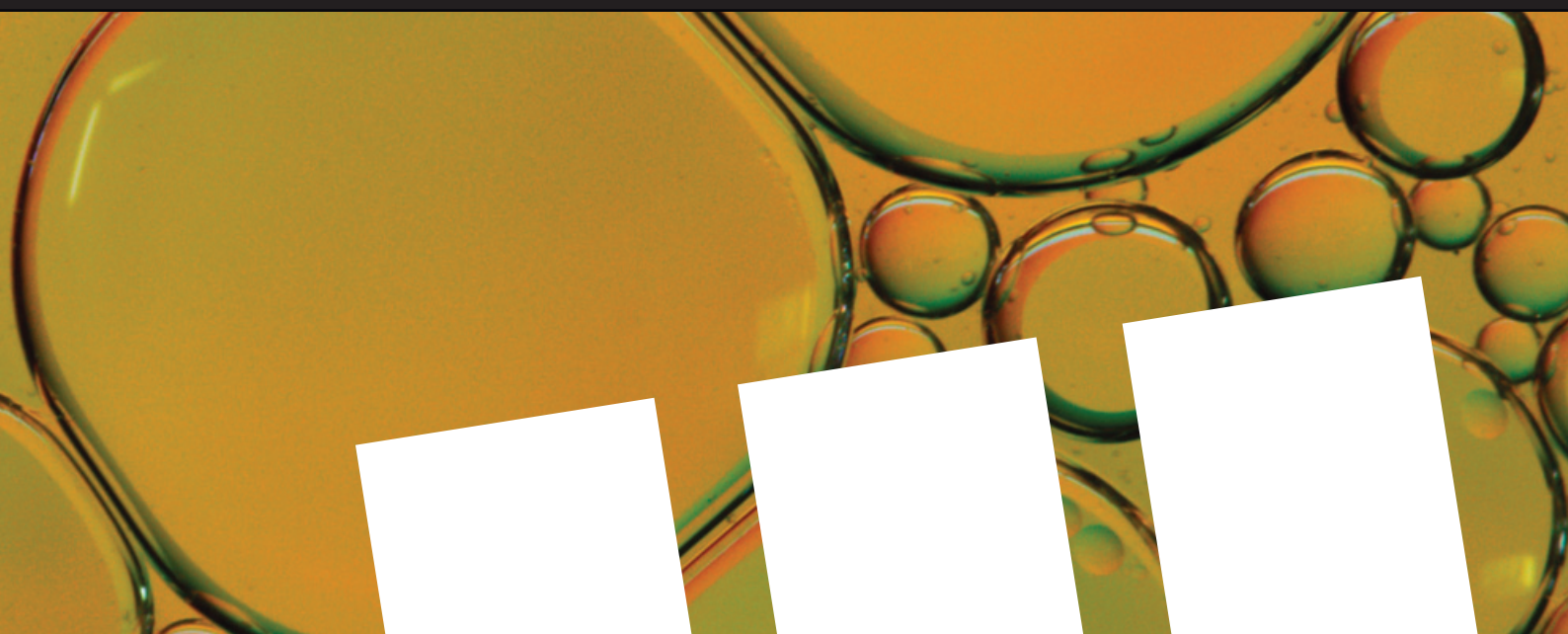
- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF  souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal  
France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90  
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)

# What if your Chemistry research received 2x the citations and 3x the amount of downloads?



The benefits for you as an author publishing open access are clear: Articles published open access have wider readership and are cited more often than comparable subscription-based articles.

**Submit your paper today.**

