



Société Chimique de France

**1<sup>ères</sup> Journées communes des sections  
régionales**

**Centre-Ouest et Auvergne**

**27-28 juin 2024**

**Campus Universitaire des Cézeaux Clermont-Ferrand**

**Recueil des résumés**





# Sommaire

Programme .....	2
Plan.....	3
Conférences Plénières .....	5
Conférences Invitées.....	9
Conférences Orales .....	13
Communications Posters .....	45

# Programme

## SFC Centre-Ouest Auvergne 2024

Jeudi 27 juin		Vendredi 28 juin	
8h15-9h00	Accueil des participants	Communications orales (deux sessions parallèles)	
9h00-9h30	Ouverture et présentation des journées	Amphithéâtre X	Amphithéâtre Y
9h30-10h15	Christophe Drouet	Toublet - LABCIS	Escobal - IRCER
10h15-10h45	Isabelle Opalinski	Ducki - ICF	Perraudin - IRCER
10h45-11h10	Pause café - Session Poster	Bouzid - ICF	Rouag - ICF
	Communications orales (deux sessions parallèles)	Sahnoune - ICF	ELGHAZOUALI - IRCER
	Amphithéâtre X	Messire - ICOA	SAIDI - IRCER
	Amphithéâtre Y	Katsakos - IC2MP	Barbier - ICF
11h10-12h25	Arnaud - IIMOST	Martin - IRCER	Pause café - Séance Poster
	Barrieu - ICF	Szmytko - ICF	Mercedes Quintana
	Bordas - ICF	Clavier - ICF	Gilles Subra
	Ndzimbou - LABCIS	Daugat - ICF	Remise des prix communication orale/poster - Clôture des journées
	Gadona - ICF	Pardessus - IRCER	
12h25-13h45	Repas – Restaurant universitaire		Repas – Restaurant universitaire
13h45-15h15	Tables rondes (deux sessions parallèles)		
	Amphithéâtre X	Amphithéâtre Y	
	Pédagogie	Industrie	
15h15-16h00	Sandrine Pigeul		
16h00-16h30	Cyril Nicolas		
16h30-17h00	Pause café - Session Poster		
	Communications orales (deux sessions parallèles)		
	Amphithéâtre X	Amphithéâtre Y	
	Frazier - ICF	Sazarin - IRCER	
	Fayon - ICF	Goutte - ICF	
17h00-18h15	Ragot - IIMOST	XXXX - CEMTHI	
	Sanaa - ICOA	El Khomsi - IRCER	
		Weissenberger - IRCER	
18h45-19h00	Visite Centre Ville Clermont-Fd		
20h00	Dîner		

# Plan

**Plan Campus des Cézeaux** Dans les cercles rouges, l'arrêt de TRAM Cézeaux Pellez et le Pôle commun (bâtiment 7) où ont lieu les premières journées scientifiques des sections Centre Ouest Auvergne 2024



Trajet depuis la gare SNCF (ligne B et Tram) <https://www.t2c.fr/>

<b>D</b>	<b>Vous partez de Gare SNCF.</b>	▼
♿	Rejoignez l'arrêt Gare SNCF.	▼
<b>B</b>	Prenez la ligne B à destination de ROYAT Pl. Allard.	
♿	Descendez à l'arrêt UCA - Campus Centre.	▼
♿	Rejoignez l'arrêt UCA - Campus Centre.	▼
<b>Tram A</b>	Prenez la ligne Tram A à destination de La Pardieu Gare.	
♿	Descendez à l'arrêt Cézeaux Pellez.	▼
<b>A</b>	<b>Vous arrivez à votre destination Cézeaux Pellez en 00:30:00.</b>	▼

## Sponsors





# **Conférences Plénières**

---

## **Matériaux bioactifs et bioinspirés : Illustrations en orthopédie et chirurgie maxillofaciale**

Drouet C.,<sup>1</sup> Cianflone E.,<sup>1</sup> Hajji Y.,<sup>1</sup> Brouillet F.,<sup>1</sup> Dupret-Bories A.,<sup>1,2</sup> Grossin, D.,<sup>1</sup>  
Lacaze-Dufaure C.,<sup>1</sup> Sarda S.,<sup>1</sup> Soulié J.,<sup>1</sup>

1 CIRIMAT, UT3 Paul Sabatier, Toulouse INP, CNRS, Université de Toulouse

2 CHU de Toulouse / IUCT-Oncopole, France

*christophe.drouet@cirimat.fr*

La nature est une grande source d'inspiration depuis des millénaires, et notamment pour la réparation du squelette. De nombreuses études portent sur la synthèse d'analogues au minéral osseux, constitué de phosphate de calcium à structure « apatite », ou de ses précurseurs<sup>1</sup>. Il est désormais possible de synthétiser des apatites « biomimétiques » ou encore des phosphates de calcium amorphes (ACP) ou octocalcique (OCP), qui sont des composés hydratés intrinsèquement bioactifs, particulièrement adaptés à des applications comme substituts osseux. De plus, ils peuvent être chargés avec divers ions et/ou (bio)molécules biologiquement actifs, pour conférer des fonctionnalités additionnelles « à la carte » telles qu'antimicrobiennes, anticancéreuses, pro-angiogéniques, hémostatiques etc., s'adaptant aux besoins cliniques. Les domaines de l'orthopédie et de la chirurgie maxillofaciale sont particulièrement intéressés par de tels composés aux propriétés modulables, et qui peuvent être combinés à des matrices de (bio)polymères pour offrir un ensemble de biomatériaux 3D, souvent à architecture/porosité/propriétés mécaniques contrôlées. Cette présentation sera illustrée par plusieurs exemples, sélectionnés pour mettre en évidence la diversité de stratégies visant la réparation d'une partie du squelette ou encore la mise au point de biomatériaux multifonctionnels voire « intelligents » (« smart ») pour la délivrance contrôlée d'actifs, par exemple en vue du traitement localisé d'infections<sup>2</sup> ou de cancers osseux<sup>3</sup>. La mise au point de ces composés bioinspirés nécessite néanmoins une excellente connaissance de leur physico-chimie, ce qui passe par une caractérisation fine tant du point de vue expérimental que via leur modélisation à l'échelle atomique. De plus, leur métastabilité requiert des stratégies de mise en forme non-conventionnelles (« cold sintering »<sup>4</sup>; congélation-sublimation ou « freeze-casting »<sup>2,3</sup>, etc.) afin de préserver les caractéristiques initiales des (nano)cristaux/particules/molécules impliqués.

### *Références*

1. Gomez-Morales, J. ; Iafisco, M. ; Delgado-Lopez, J.M. ; Sarda, S. ; Drouet, C. Progress on the preparation of nanocrystalline apatites and surface characterization: Overview of fundamental and applied aspects. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. **2013**, 59, 1-46.
2. Cianflone, E. ; Brouillet, F. ; Grossin, D. ; Soulie, J. ; Josse, C. ; Vig, S. ; Fernandes, M.H. ; Tenailleau, C. ; Duployer, B. ; Thouron, C. ; Drouet C. Toward smart biomimetic apatite-based bone scaffolds with spatially controlled ion substitutions. *Nanomaterials*. **2023**, 13(3), #519 (22 pages).
3. Martinez, T. ; Sarda, S. ; Dupret-Bories, A. ; Charvillat, C. ; Progetti, F. ; C. Drouet. Toward a doxorubicin-loaded bioinspired bone cement for the localized treatment of osteosarcoma. *Future Oncology*. **2021**, 17, 3511-3528.
4. Grossin, D. ; Rollin-Martinet, S. ; Estournes, C. ; Rossignol, F. ; Champion, E. ; Combes, C. ; Rey, C. ; Chevallier, G. ; Drouet, C. Biomimetic apatite sintered at very low temperature by spark plasma sintering: Physico-chemistry and microstructure aspects. *Acta Biomaterialia*. **2010**, 6, 577-585.

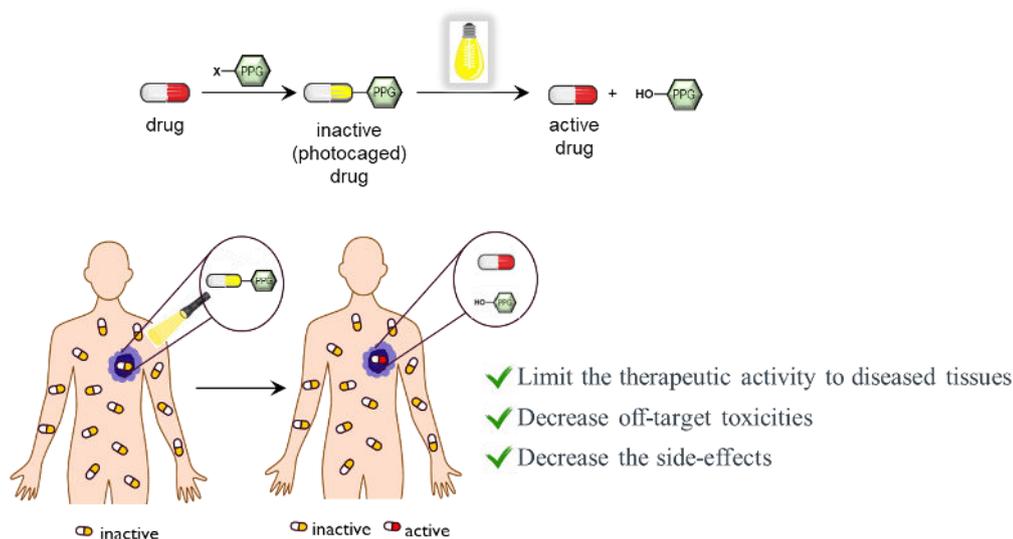
## Photopharmacology: light-activatable small molecules for triggering protein kinases

Piguel S.

Université Paris-Saclay, Faculté de Pharmacie, BioCIS UMR8076, 17 avenue des Sciences, 91400 ORSAY

*sandrine.piguel@universite-paris-saclay.fr*

Photopharmacology is an emerging field that utilizes photo-responsive molecules to enable control over the activity of a drug, using light.<sup>1</sup> The aim is to limit the therapeutic activity of a drug at the level of diseased tissues and organs to overcome the problems of off-target toxicities and, consequently, to reduce the side effects of treatments. One of the strategies is based on covalently attaching a photoremovable protecting group (PPG) to key positions of the active drug, leading to the temporary deactivation of the drug. Upon irradiation, the bond is broken and the again active drug is released with high spatiotemporal resolution. Although kinase inhibitors have been successful as therapeutic drugs in cancer treatment, the lack of selectivity involving side-effects is still a major drawback. In order to circumvent this issue, the development of photo-controlled small molecules kinase inhibitors for dynamically controlling drug activity would be of significant benefit for the patients.<sup>2</sup> We will give an overview of our latest results in this field, going from chemical synthesis to enzymatic and cellular assays.<sup>3,4</sup>



### References

1. J. Morstein, D. Trauner *Current Opinion in Chemical Biology* **2019**, 50, 145-151; I. M. Welleman, H. H. Boersma, M. W. H. Hoorens, B. L. Feringa, W. Szymanski, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 11672-11691;
2. D. Laczi, M. D. Johnstone, C. L. Fleming, *Chem. Asian J.* **2022**, 17, e202200200.
3. J. Le Bescont, L. Mouawad, T. Boddaert, S. Bombard, S. Piguel *ChemPhotoChem* **2021**, 5, 989-994.
4. C. Breton-Patient, S. Billotte, P. Duchambon, G. Fontaine, S. Bombard, S. Piguel *ChemBioChem* **2024**, e202300855

## Combining peptide and silicon chemistry to design biologically active systems for detection, targeting or drug delivery

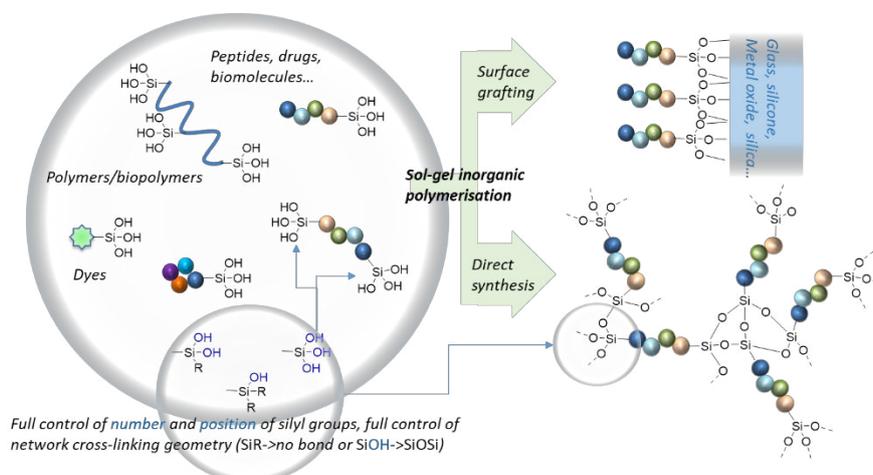
C. Echalié,<sup>1</sup> M. Clavié,<sup>1</sup> R. Gutierrez,<sup>1</sup> Y. Ladner,<sup>1</sup> A. Desfoux,<sup>1</sup> M. Amblard,<sup>1</sup> P. Verdié,<sup>1</sup> J. Martinez,<sup>1</sup> J. Simonin,<sup>1</sup> A. Medhi,<sup>2</sup> G. Zhao,<sup>3</sup> M. Pugnère,<sup>3</sup> B. Sorli,<sup>4</sup> D. Noel,<sup>5</sup> G. Subra,<sup>1</sup>

- 1 Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS
- 2 Institut Charles Gerhardt de Montpellier, Université de Montpellier, CNRS
- 3 Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, U. Montpellier, INSERM, ICM
- 4 Institut d'Electronique et des systèmes, Université de Montpellier, CNRS
- 5 Institut de Médecine Régénérative et Biothérapies, Université de Montpellier, INSERM

*Gilles.subra@umontpellier.fr*

One of the axes of research of our team is the development of unprecedented biomaterials obtained through the polymerization of biomolecules, possibly triggered by self-assembly. Whatever the strategy used, the chemoselectivity of the reaction used to link covalently the building blocks together and the possibility to prepare the materials in water, eventually in the presence of cells are of uttermost importance when biomedical applications are targeted. In this context, we have developed inorganic sol-gel polymerization as a soft biorthogonal reaction to prepare bioorganic-inorganic hybrid materials starting from hybrid building blocks consisting in silylated peptides, dyes, drugs and biopolymers.<sup>1</sup> Depending on the application targeted, different blocks can be chosen, combined and engaged in sol-gel hydrolysis and condensation to prepare bioactive coatings but also particles, foams, hydrogels and porous materials. As examples, it allowed the preparation of biomimetic hydrogels including gelatin<sup>2</sup>, and hyaluronic acid for 3D bioprinting, bioactive medical devices and dressings, multiligands fluorescent nanoparticles<sup>3</sup> for cancer targeting.

In this lecture, we will present some of the most recent developments and applications such as molecularly imprinted amino acid-based materials<sup>4</sup> used for selective protein separation, electric sensors able to detect specific MMP enzymatic activity and a delivery platform to deliver peptide aldehydes inhibitors.



- 1 Montheil, T. et al. ACS Appl. Polym. Mater. 4, 4087–4097 (2022).
- 2 Simon, M. et al. Biomater Adv 147, 213321 (2023).
- 3 Maurel, M. et al. Nanomaterials 11, 177 (2021).
- 4 Gutiérrez-Climente, R. et al. Materials Today Chemistry 27, 101317 (2023).



# **Conférences Invitées**

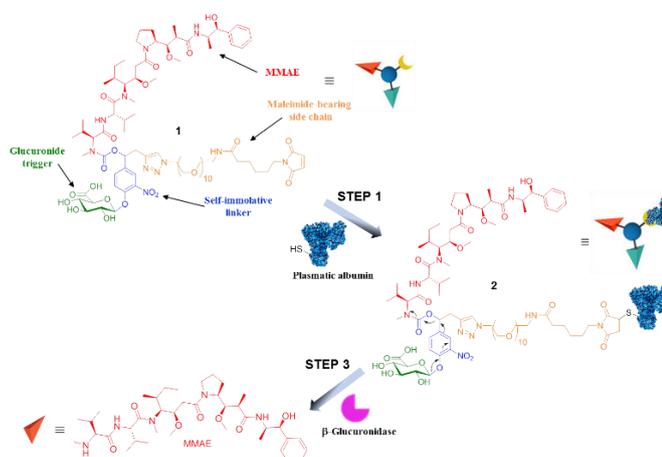
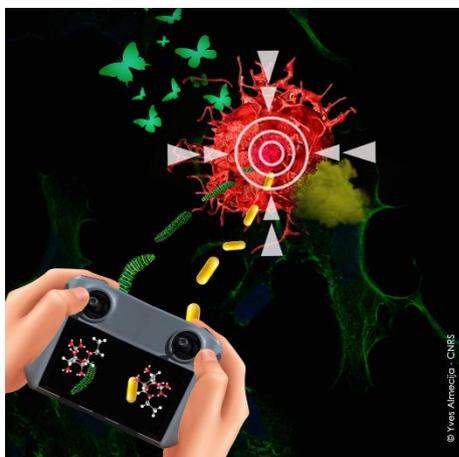
## Conception de systèmes moléculaires programmés pour comprendre et manipuler les processus biologiques

Isabelle Opalinski

CNRS, Université de Poitiers, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers-IC2MP, 4 rue Michel Brunet, TSA 51106, 86073 Poitiers cedex 9, France.

*isabelle.opalinski@univ-poitiers.fr*

Notre équipe s'intéresse à la conception de systèmes moléculaires programmés pour comprendre, manipuler ou mimer le vivant. Ces systèmes sont conçus pour réaliser des tâches relativement complexes, en toute autonomie, au sein des milieux biologiques. Le fonctionnement de ces systèmes moléculaires est basé sur le contrôle de la rupture et/ou la formation de liaisons chimiques (covalente, faible, mécanique). Dans ce contexte, nous étudions depuis plusieurs années différents types de vecteurs thérapeutiques programmés pour (1) véhiculer des agents anticancéreux de natures variées, (2) reconnaître les spécificités membranaires des cellules cancéreuses ou certaines particularités du microenvironnement tumoral et (3) déclencher une activité cytotoxique exclusivement dans les tissus malins.<sup>1</sup> Nous explorons également le potentiel de systèmes moléculaires comportant une liaison mécanique (rotaxanes et caténanes) pour des applications biologiques.<sup>2</sup>



### Références

- (a) Legigan T.; Clarhaut J.; Tranoy-Opalinski I.; Monvoisin A.; Renoux B.; Thomas M.; Le Pape A.; Lerondel S.; Papot S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11606-11610. (b) Renoux B.; Raes F.; Legigan T.; Péraudeau E.; Eddhif B.; Pointot P.; Tranoy-Opalinski I.; Alsarraf J.; Koniev O.; Kolodych S.; Lerondel S.; Le Pape A.; Clarhaut J.; Papot S. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 3427-3433.
- (a) Barat R.; Legigan T.; Tranoy-Opalinski I.; Renoux B.; Péraudeau E.; Clarhaut J.; Pointot P.; Fernandes A. E.; Aucagne V.; Leigh D. A.; Papot S. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2608-2613. (b) Bessaguet A.; Blancart-Remaury Q.; Pointot P.; Opalinski I.; Papot S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202216787.

## New Approaches to Iminosugar-C-Glycosides

Cyril Nicolas

Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR CNRS 7311, Université d'Orléans,  
Rue de Chartres, 45067 Orléans cedex 2, France

*cyril.nicolas@univ-orleans.fr*

Chiral  $\alpha$ -substituted saturated aza-heterocycles are essential structural motifs that can be found in various synthetic and naturally occurring derivatives of (bio)chemical interest.<sup>1</sup> Among them, iminosugar-C-glycosides are key molecules in which the intra-cyclic oxygen of the sugars has been replaced by a nitrogen atom and the pseudo aglycone residue is linked to the anomeric carbon by a C–C bond.<sup>2</sup> Hence, they display remarkable inhibitory activities towards a variety of carbohydrate-active enzymes, such as glycosidases and glycosyl transferases. However, the stereocontrolled synthesis of these glycomimetics, and their asymmetric  $C_{sp^3}$   $\alpha$ -functionalization, in particular, are an active field of research that brings both challenges and innovation.<sup>3</sup> Thus, in this lecture, a focus will be given on our last decade advances on the topic.

1. Mitchel, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092.

2. Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications, (Compain, P.; Martin O. R. Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, U. K., **2007**.

3. Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672.

---

## **Fonctionnalisation et validation de nanoplateformes vectorisées en photothérapie dynamique pour le traitement du mélanome de Dubreuilh.**

Dhifaoui S<sup>1</sup>., Chezal J.M<sup>1</sup>., Tarrit S<sup>1</sup>., Besse S<sup>1</sup>., Richard D<sup>2</sup>., Rouanet J<sup>1</sup>., Miot-Noirault E<sup>1</sup>., Maunit B<sup>1</sup>., Quintana M<sup>1</sup>.

1 Université Clermont Auvergne, INSERM, UMR1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, France

2 Université Clermont Auvergne, INSERM, U1107, NEURO-DOL, CHU Clermont-Ferrand, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Clermont-Ferrand, France

*mercedes.quintana@uca.fr*

Concernant le mélanome de Dubreuilh, l'exérèse chirurgicale est le traitement considéré comme standard. Cependant, ce traitement peut s'avérer complexe dû à l'étendue et la localisation des lésions, avec un risque important de morbidité fonctionnelle et/ou esthétique et d'une extension infraclinique conduisant à des taux élevés de récives. Dans cette indication, la recherche de nouveaux traitements alternatifs peu invasifs est fondamentale.

Nous proposons l'utilisation de la photothérapie dynamique (PDT) pour le traitement du mélanome de Dubreuilh *in situ*, inopérable ou récidivant, étant donné l'accessibilité aisée des lésions pour l'irradiation et le caractère faiblement invasif de cette stratégie thérapeutique. Nous développons ainsi une PDT ciblée par la fonctionnalisation de nanoparticules d'or (Au-NPs) avec un vecteur peptidique à savoir la NDP-MSH, ligand affiné du récepteur mélanocortine 1 (MC1R) surexprimé dans le mélanome. A la surface de ces nanoparticules est également greffé l'agent photosensibilisant PS (la pyrophéophorbide a) qui, suite à l'absorption de lumière de  $\lambda = 671$  nm, initie des réactions photochimiques produisant des produits cytotoxiques (espèces réactives de l'oxygène ROSs). L'état actuel des travaux se décline en cinq objectifs : 1) Synthétiser des vecteurs peptidique NDP-MSH, greffés avec une molécule azadibenzocyclooctyne (ADIBO) en position N-terminal ou sur le seule acide aminé lysine de la séquence peptidique, 2) Démontrer *in vitro* que l'affinité des vecteur peptidiques associés à l'ADIBO ne compromet pas leurs affinité pour les récepteurs MC1R (IC<sub>50</sub> de l'ordre de 0,30-0,40 nM pour les deux conjugués vs 0,10 nM pour la NDP-MSH), 3) Synthétiser la molécule PPa-ADIBO, 4) Optimiser les conditions de fonctionnalisation par chimie click SPAAC des Au-NPs ainsi que les étapes de purification et 5) caractériser les Au-NPs fonctionnalisées par DLS (évaluation du diamètre hydrodynamique des Au-NPs (+20 nm), par spectrométrie de masse Maldi-ToF (signal du peptide clivé), par spectrophotométrie UV-visible (apparition des pic d'absorption spécifique de la PPa (671 nm) après conjugaison) et par imagerie de fluorescence (déplacement du PS greffé aux Au-NPs).



# Conférences Orales

## SPECT or PET Imaging of IDH1 Mutant Cancers with Novel Radiohalogenated Analogues of Olutasidenib

Arnaud L.,<sup>1</sup> Weber V.,<sup>1</sup> Dukic-Stefanovic S.,<sup>2</sup> Wenzel B.,<sup>2</sup> Roux V.,<sup>1</sup> Chezal J.M.,<sup>1</sup> Lai T.H.,<sup>2,3</sup> Teodoro R.,<sup>2</sup> Kopka K.,<sup>2,4</sup> Miot-Noirault E.,<sup>1</sup> Deuther-Conrad W.,<sup>2</sup> Maisonial-Besset A.<sup>1</sup>

1 UCA, Inserm, IMoST, UMR 1240, Clermont-Ferrand, France

2 HZDR, Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research, Leipzig, Germany

3 ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Germany

4 TU Dresden, Faculty of Chemistry and Food Chemistry, Dresden, Germany

*lucie.arnaud@uca.fr*

Isocitrate dehydrogenases (IDHs) are metabolic enzymes frequently mutated in various human cancers including glioma, acute myeloid leukaemia (AML), chondrosarcoma (CHS), and cholangiocarcinoma [1]. Mutated IDHs (mIDHs) confer neomorphic activity, converting  $\alpha$ -ketoglutarate to the oncometabolite D-2-hydroxyglutarate, involved in tumorigenesis. Targeting mIDHs has emerged as a promising therapeutic strategy, and the food and drug administration (FDA) has approved three mIDH inhibitors, including olutasidenib, for AML treatment. The FDA is also emphasising the importance of developing predictive markers of response to novel anti-mIDH therapies and could be of valuable help to select patients who could benefit from these therapeutic alternatives. To this end, the present project reports the development of radioiodinated and radiofluorinated analogues of olutasidenib, as tools for non-invasive single photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography imaging (PET) [2]. Olutasidenib was chosen for its nanomolar binding affinity for mIDH1, selectivity over wtIDH1 and mIDH2, favourable blood-brain barrier penetration, and low efflux rate [3]. Non-radiolabelled derivatives halogenated at position 6 of the quinolinone maintained inhibitory potency and selectivity compared to the lead olutasidenib. Then, corresponding radiotracers were efficiently synthesised by radioiododemetalation and copper-mediated radiofluorination using a common organotin precursor. Both radiotracers were stable at room temperature in saline or DPBS solution and at 37 °C in mouse serum, allowing further evaluations *in vitro* and *in vivo* in glioma and CHS models. Preliminary *ex vivo* biodistributions and SPECT/PET imaging studies on healthy mice revealed promising metabolic stability with no radio-dehalogenation and favourable pharmacokinetics of the radiotracers.

### References

1. Pirozzi, C.J.; Yan, H. *Nat Rev Clin Oncol.* **2021**, *18*, 645-661. 2. Weber, V.; Arnaud, L.; Dukic-Stefanovic, S.; Wenzel, B.; Roux, V.; Chezal, J.M.; Lai, T.H.; Teodoro, R.; Kopka, K.; Miot-Noirault, E.; Deuther-Conrad, W.; Maisonial-Besset, A. *Molecules*, **2022**, *27*, 3766 3. Caravella, J.A.; Lin, J.; Diebold, R.B.; Campbell, A.M.; Ericsson, A.; Gustafson, G.; Wang, Z.; Castro, J.; Clarke, A.; Gotur, D.; Josephine, H.R.; Katz, M.; Kershaw, M.; Yao, L.; Toms, A.V.; Barr, K.J.; Dinsmore, C.J.; Walker, D.; Ashwell, S.; Lu, W. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1612–1623

---

## Relargage du 2,4 di-tert-butylphénol dans des préparations ophtalmiques conditionnées dans des flacons multidoses

M. Barrieu, P. Chennell, L. Bernard, V. Sautou

Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Clermont Auvergne INP, CNRS, ICCF, Clermont-Ferrand F-63000, France. [mbarrieu@chu-clermontferrand](mailto:mbarrieu@chu-clermontferrand)

**Introduction :** Lorsque les médecins n'ont pas de solution thérapeutique commercialement disponible ou adaptée pour traiter leurs patients, les pharmaciens hospitaliers peuvent mettre en œuvre des préparations pharmaceutiques (PP) pour palier à ce manque. La qualité de ces PP produites à façon est du ressort pharmaceutique, y compris lors des étapes de stockage et d'administration. Cependant, lors d'une étude de stabilité simulant l'usage patient (essai *in-use*) d'un collyre, il a été constaté que certains additifs contenus dans le dispositif ophtalmique multidoses (DOM), utilisé pour contenir le médicament, étaient susceptibles dans certaines conditions, de migrer au sein de la préparation (1). Afin d'évaluer la potentielle toxicité cellulaire de ces composés, il est nécessaire d'identifier et quantifier les extractibles et les relargables.

**Matériels et méthodes :** Afin d'identifier les extractibles, trois pièces du DOM de trois matériaux différents (polyéthylène (PE) haute densité, PE basse densité et silicone) ont été mis à macérer avec six solvants pendant 3 jours : hexane, acétone, isopropanol (IPA), IPA/eau 1:1 (v:v), eau pH 3 et pH 9. Les solutions ont été analysées à t0, 24, 48 et 72h par LC-MS/MS. Les relargables ont été recherchés dans des PP conditionnées dans des DOM stockés couchés ou debout pendant 4 mois, mais également lors d'essai *in-use*.

**Résultats préliminaires et discussion :** Parmi différents les composés identifiés, le 2,4 di-tert-butylphenol (2,4 DTBP) a été retrouvé dans les solutions ayant été en contact avec les trois matériaux mais davantage dans celles en contact avec le silicone. Des traces de l'ordre du ng/ml ont également été retrouvées dans les différentes PP lors du stockage dans des flacons couchés et debout. Lors d'un essai *in-use*, on constate que la présence du 2,4 DTBP augmente dès la première administration des gouttes (0,7 µg/ml), c'est-à-dire dès que la PP entre en contact avec la pièce en silicone, puis décroît au cours du temps jusqu'à atteindre un plateau (0,3 µg/ml) après un mois d'utilisation.

**Conclusion :** L'identification et la quantification du 2.4 DTBP en tant qu'extractible et relargable a permis de mettre en évidence l'impact de la pièce en silicone dans la lixiviation de ce composé. Les concentrations de l'essai *in-use* sont représentatives des concentrations auxquelles un patient peut être exposé lors de sa prise en charge et seront testées par un essai de cytotoxicité *in vitro* au MTT selon la norme ISO 10993-5. De plus, une analyse des matériaux et de leur interface avec les PP sera réalisée afin de mieux comprendre ces phénomènes.

### Références

(1) : Barrieu et al. "Physicochemical Stability of a Novel Tacrolimus Ophthalmic Formulation for the Treatment of Ophthalmic Inflammatory Diseases." *Pharmaceutics* vol. 14,1 118. 4 Jan. 2022, doi:10.3390/pharmaceutics14010118

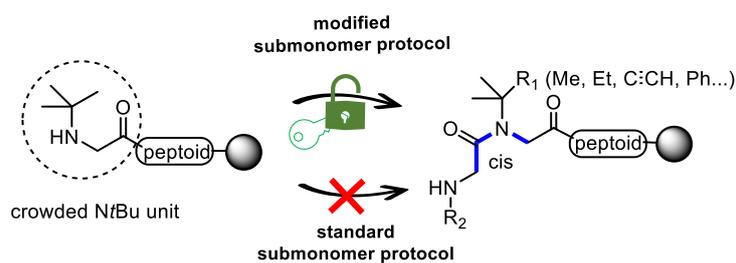
## Solid-phase synthesis of peptoids with structure-inducing *tert*-butyl side chains: A unique challenge finally met

Zacharie Bordas<sup>1</sup>, Sophie Faure<sup>1</sup>, Olivier Roy<sup>1</sup>, Claude Taillefumier<sup>1</sup>

Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, ICCF, F-63000 Clermont–Ferrand, France.

Zacharie.bordas@doctorant.uca.fr

In 1992, peptoids, a new class of biotic foldamers emerged [1]. Peptoids, *i.e.* *N*-substituted glycine oligomers, represent a unique class of protease-resistant peptidomimetics that closely resemble peptides. However, substitution of the amide nitrogen reduces the ability to form intramolecular hydrogen bonds and, consequently, the factors governing peptoid folding are different. Tertiary amide bonds in peptoids generally exist as *cis*- and *trans*-isomers in equilibrium. The adoption of stable secondary structures relies on the ability to control this equilibrium, which in turn depends to a very large extent on side chain chemistry (electronic factors, steric hindrance, ability to form hydrogen bonds). Our group has enriched the peptoid toolbox by proposing several *cis*-inductive side chains, and in particular the *tert*-butyl side chain [2]. Steric hindrance of the *tert*-butyl group has a profound effect on the *cis/trans* isomerisation of the peptoid-amide bond, which adopts an exclusively *cis* geometry. This side chain has already shown its ability to strongly stabilise polyproline I (PPI)-type helices [3]. However, steric hindrance of the amino group of the *Nt*Bu unit has so far limited its incorporation using solution-phase protocols. Here, we report the first solid-phase syntheses of peptoids containing *Nt*Bu units, using a modified submonomer protocol. To demonstrate the effectiveness of this new protocol, we synthesized a series of homooligomers with up to 12 *Nt*Bu units and applied it to the synthesis of various peptoid oligomers with sterically demanding *NC* $\alpha$ -gem-dimethyl side chains (mimics of proteinogenic side chains) [4].



[1] R.J. Simon, R.S. Kania, R.N. Zuckermann, et al. *Proc Natl Acad Sci.*, **1992**, 89, 9367-9371.

[2] O. Roy, C. Caumes, Y. Esvan, C. Didierjean, S. Faure, C. Taillefumier. *Org Lett.* **2013**, 15, 2246-2249.

[3] M. Rzeigui, M. Traikia, L. Jouffret, A. Kriznik, J. Khiari, O. Roy, C. Taillefumier. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2190-2201.

[4] R. Shyam, L. Nauton, G. Angelici, O. Roy, C. Taillefumier, S. Faure. *Biopolymers.* **2019**, 110

## **Hémisynthèse et encapsulation dans des nanoparticules d'un photosensibilisateur absorbant des grandes longueurs d'onde pour des applications anticancéreuses**

Luce Janice Ndzimbou.,<sup>1</sup> Rayan Chkair.,<sup>1</sup> Gautier M.A. Ndong Ntoutoume.,<sup>1</sup>  
Guillaume Chemin.,<sup>1</sup> Frédérique Brégier.,<sup>1</sup> Vincent Sol.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Limoges, LABCiS UR 22722, 87060 Limoges, France

*luce\_janice.ndzimbou@unilim.fr*

Les porphyrines sont des macrocycles tétrapyrroliques que l'on retrouve dans un très grand nombre de macromolécules biologiques tels que la chlorophylle, le noyau hème de l'hémoglobine, les cytochromes P450. Ces macrocycles peuvent être métallés par un très grand nombre de métaux et sont capables de participer à des réactions catalytiques et/ou d'oxydation. Une des propriétés des porphyrines et de leurs dérivés est d'être capable de produire de l'oxygène singulet (qui est une espèce extrêmement oxydante pour les biomolécules environnantes), en présence d'oxygène moléculaire et d'une illumination à une longueur d'onde appropriée. Cette technique, connue sous le nom de PhotoThérapie Dynamique (PDT) est une approche innovante de traitement des cancers solides. Toutefois, les photosensibilisateurs présentent souvent un manque de sélectivité vis-à-vis des tumeurs et/ou des cellules cancéreuses, ainsi qu'une faible absorption dans le proche infra-rouge.

Afin d'améliorer le ciblage des tumeurs solides, la particularité des tumeurs à accumuler les nanoparticules par effet EPR est exploitée. Nous avons donc développé au sein du laboratoire, des nanoplateformes constituées de nanocristaux de cellulose sur lesquelles ont été greffées de manière ionique des cyclodextrines porteuses des groupements cationiques.<sup>1</sup> Ces nanoobjets ont la capacité de pénétrer dans les tumeurs grâce à l'effet EPR.

En parallèle, un nouveau photosensibilisateur stable, ayant une bande d'absorption dans le proche infrarouge a été synthétisé à partir de la chlorophylle a extraite de spiruline. Le photosensibilisateur a été fonctionnalisé avec un groupement adamantane afin de permettre son encapsulation par interaction hydrophobe dans les cavités des cyclodextrines.

Après encapsulation du photosensibilisateur dans les cyclodextrines portées par les nanocristaux de cellulose, des expériences biologiques ont été menées en utilisant le test MTT pour étudier l'activité antiproliférative *in vitro* des complexes obtenus sur les cellules cancéreuses colorectales HCT 116 et HT-29 par PDT. Les résultats obtenus ont révélé une toxicité négligeable à l'obscurité mais une phototoxicité significative dépendante de la dose après illumination avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du nanomolaire. Ces premiers résultats suggèrent que ces nanoobjets sont des outils prometteurs pour des applications anticancéreuses.

### *Références*

1. Ndong Ntoutoume G. M. A.; Robert Granet.; Jean Pierre Mbakidi.; Frédérique Brégier.; David Y. Léger.; Chloë Fidanzi-Dugas.; Vincent Lequart.; Nicolas Joly.; Bertrand Liagre.; Vincent Chaleix.; Vincent Sol. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 941–945.

## Synthesis and valorization of chiral and unsymmetrical $\alpha$ -hydroxyketones through bio and organocatalysis

Camille Gadona, Giuseppe Arbia, Franck Charmantray, Laurence Hecquet

Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (France)

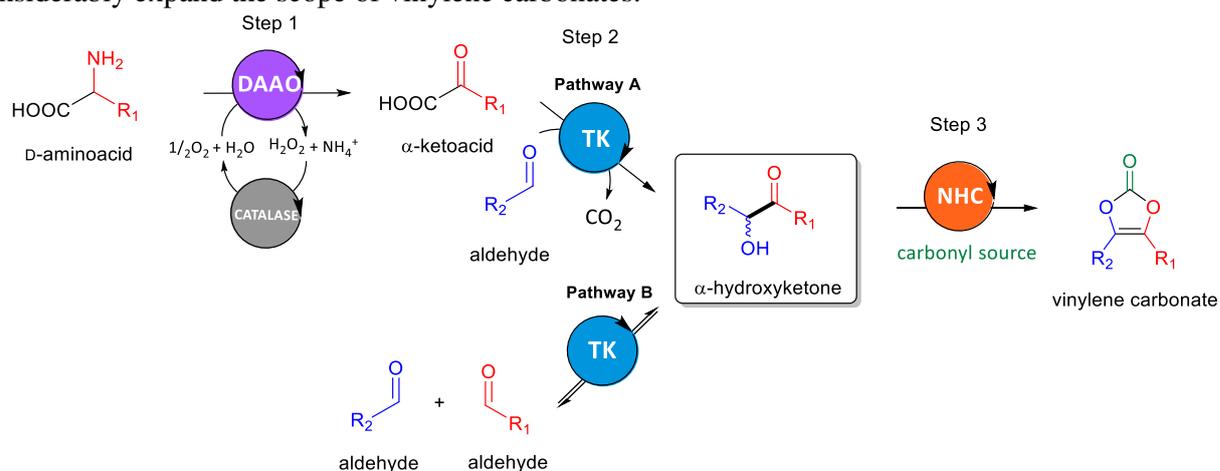
camille.gadona@uca.fr

A chemoenzymatic strategy is investigated to obtain highly valuable unsymmetrical  $\alpha$ -hydroxyketones (acyloins), precursors of vinylene carbonate, useful building blocks for prodrugs synthesis such as medoxomil (Scheme 1).<sup>1</sup>

Firstly, Transketolase (TK) a key enzyme that catalyses a C-C bond formation, will be used to obtain  $\alpha$ -hydroxyketones. Two pathways A and B will be investigated. According pathway A, TK catalyses the irreversible transfer of a ketol or acyl group from an  $\alpha$ -ketoacid donor to an aldehyde acceptor with concomitant decarboxylation of the donor and release of carbon dioxide. The  $\alpha$ -ketoacid could be generated *in situ* from the corresponding D-aminoacid with a D-aminoacid oxidase (DAAO), as initiated by ICCF.<sup>2,3</sup> The more challenging pathway B will be based on an unprecedented application of TK promiscuous activity which consists in a condensation between two aldehydes, allowing atom economy and the use of cheap substrates. To improve TK activity toward the targeted substrates, variants will be designed by rational mutagenesis based on the analysis of TK active site.

Finally, the unsymmetrical  $\alpha$ -hydroxyketones obtained previously will be used with organocatalysts such as N-heterocyclic carbenes (NHC) together with a carbonyl source for the synthesis of vinylene carbonates<sup>4</sup> never investigated before due to the difficulty to control the regioselectivity by chemical ways. The development of new organocatalytic methodologies for the preparation of vinylene carbonates will be studied at ICBMS (Institut de Chimie et de Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire) in Lyon.

This chemo-enzymatic strategy combining enzymes and organocatalysts in a one-pot could be performed sequentially or simultaneously avoiding the purification of intermediates and will considerably expand the scope of vinylene carbonates.



Scheme 1 : chemoenzymatic strategy investigate to obtain highly valuable unsymmetrical  $\alpha$ -hydroxyketones

### References :

1. R. P. Dash et al, *Mol. Pharmaceutics* **2019**, *16*, 4292–4301.
2. J. Abdoul Zabar et al, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 116-128.
3. N. Ocal et al, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 78-87.
4. K. Onida et al, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 5129-5137.

## Elaboration de composites biocéramiques phosphate tricalcique/hydroxyapatite dopée au cuivre

Emma Martin<sup>1</sup>, Emeline Renaudie<sup>1</sup>, Eric Champion<sup>1</sup>, Patricia Pascaud-Mathieu<sup>1</sup>

1 Institut de recherche sur les céramiques (IRCER), Université de Limoges, CNRS UMR 7315, Limoges

*emma.martin@unilim.fr*

Les substituts osseux à base de céramique de phosphate de calcium (CaPs), utilisés en médecine régénérative tissulaire, sont en constante évolution. Ces matériaux de choix, connus pour leurs propriétés bioactives, ostéoconductrices (hydroxyapatite : HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) et même résorbables (phosphate tricalcique : TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), ne répondent pas individuellement à tous les critères requis<sup>1</sup>. Cependant, le dopage avec des ions d'intérêt ( $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Si}^{4+}$ , etc.) peut être utilisé pour moduler la dégradation du matériau, ajuster l'ostéoinduction et s'est révélé bénéfique pour l'angiogenèse et l'ostéogenèse.

L'objectif de cette étude est de combiner une HA dopée au cuivre (CuHA), à faible solubilité et favorisant l'angiogenèse, à une matrice résorbable de TCP afin d'ajuster et de contrôler le taux de dissolution du composé biphasique produit tout en stimulant l'angiogenèse de façon prolongée. Cependant, le TCP et l'HA dopée ont des comportements au frittage différents. Si CuHA a une température de frittage (1100°C) proche de celle de la phase  $\beta$  du TCP ( $\beta\text{TCP}$ )<sup>2,3</sup>, une attention particulière doit être accordée à ce traitement thermique afin de comprendre son impact sur la frittabilité et la composition du composé biphasique formé.

L'HA et le  $\beta\text{TCP}$  ont été synthétisés par méthode de coprécipitation aqueuse. Ces poudres ont été calcinées et broyées pour obtenir une granulométrie initiale suffisamment fine et similaire. Des pastilles de  $\beta\text{TCP}$ - CuHA dans les proportions de 10% à 50% m. de CuHA dopée à 0,5 mole de cuivre (obtenue par ajout de CuO à la poudre d'HA et frittage réaction) ont été préparées. Le comportement thermique a été analysé par dilatométrie et thermogravimétrie. Les céramiques ont été frittées entre 800°C et 1150°C, puis caractérisées par diffraction des rayons X (DRX), microscopie électronique à balayage (MEB) et méthode d'Archimède pour identifier l'influence de la variation de composition et température de frittage sur la microstructure du composite.

Le retrait du  $\beta\text{TCP}$  commence à 900°C et est limité par la transformation de phase  $\beta\text{TCP} \rightarrow \alpha\text{TCP}$  à 1150°C. Cette transformation est décalée de 20°C vers les hautes températures avec l'ajout de CuHA sans affecter la densification des matériaux biphasiques. Des pastilles denses ont été produites après un cycle thermique à une température de palier de 1100°C durant 1h. L'effet de la température de frittage sur la structure cristalline des phases pour préciser notamment la localisation du cuivre fait aussi l'objet de l'étude sur les composés biphasiques.

### Références

1. M. Bohner et al., *Acta Biomater.*, **2020**, vol. 113, p. 23-41,
2. T. Bazin et al., *Ceram. Int.*, **2021**, vol. 47, no 10, Part A, p. 13644-13654
3. E. Champion, *Acta Biomater.* **2013**, vol. 9, no 4, p. 5855-5875

## **Biocéramiques multidopées pour la régénération des grands défauts osseux**

Szmytko A.<sup>1</sup>, Vichery C.<sup>1</sup>, Descamps S.<sup>1</sup>, Nedelec J-M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, CHU de Clermont-Ferrand, ICCF, F63000 France

[alice.szmytko@sigma-clermont.com](mailto:alice.szmytko@sigma-clermont.com)

Suite à une arthroplastie, un traumatisme, une infection ou une résection tumorale, un défaut osseux critique peut apparaître, empêchant les tissus de se réparer spontanément. Le défaut doit donc être comblé à l'aide d'une autogreffe, d'une allogreffe ou d'une xélogreffe, mais cette solution est limitée par le manque de matière première ou le risque d'infection.

L'une des solutions émergentes consiste à utiliser des matériaux synthétiques tels que les céramiques au phosphate de calcium. L'hydroxyapatite (HAp), le phosphate  $\beta$ -tricalcique ( $\beta$ -TCP) et le phosphate  $\alpha$ -tricalcique ( $\alpha$ -TCP) sont déjà commercialisés en raison de leurs propriétés d'ostéoconduction<sup>1</sup>. La régénération osseuse est un processus très lent qui peut prendre des semaines à des mois selon le défaut initial. En effet, les céramiques HAP stœchiométriques sont bien incorporées après 5 ans, mais 15 ans peuvent être nécessaires pour qu'un nouvel os la remplace.<sup>2</sup> De plus, pour éviter l'invasion des tissus mous, la dégradabilité du matériau de remplissage osseux doit être finement ajustée, en fonction de la vitesse de formation des néo-os, afin de maintenir une occupation constante du volume à l'intérieur de la cavité osseuse. Bien qu'une combinaison de plusieurs phases de CaP puisse résoudre ce problème, les matériaux CaP disponibles sur le marché ne limitent pas le risque d'infection bactérienne et ne favorisent pas l'ostéogénèse.

À cette fin, des poudres de phosphate de calcium biphasiques dopées ont été synthétisées par coprécipitation. Le cuivre, le zinc et le nitrate de strontium ont été utilisés pour doper la matrice céramique, dans le but de contrôler l'inflammation<sup>3</sup> et la croissance bactérienne<sup>4</sup> et stimuler l'activité des cellules osseuses.<sup>5</sup> Jouer sur différents paramètres tels que la quantité de dopants, les paramètres de synthèse tels que la température ou le pH, et la température de frittage, a permis de contrôler la composition et les phases présentes dans la poudre finale.

Les échantillons de phosphate de calcium biphasique obtenus ont été finalement caractérisés (structure cristalline, composition chimique, morphologie) en utilisant la diffraction des rayons X, le raffinement de Rietveld, la microscopie électronique à balayage, la spectroscopie d'émission atomique et la spectroscopie infrarouge.

### *Références*

1. Marchetti E, May O, et al. *EMC - Tech Chir - Orthopédie – Traumatol.* 2010. 5(1):1-22
2. Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, et al. *J Bone Joint Surg Br.* 2004. 5(1):1-2286(5):719-725.
2. Velard F, Laurent-Maquin D, Braux J, et al. *Biomatériaux.* 2010. 31(8):2001-2009
3. Colin M, Charpentier E, Klingelschmitt F, et al. *J Hosp Infect* | 2020. 104(3):283-292
4. Braux J, Velard F, Guillaume C, et al. *Acta Biomater.* 2011(6):2593-2603.

## Performances électrochimiques de $Mn_3O_4$ fluorés comme matériau d'anode pour les batteries Li-ion

Batiste Clavier,<sup>1</sup> Régis Porhiel,<sup>1</sup> Taylan Karakoc,<sup>2</sup> Dominique Begin,<sup>2</sup> Sergey Pronkin,<sup>2</sup> Sylvie Begin,<sup>3</sup> Asma Fatnassi,<sup>4</sup> Sandrine Berthon-Fabry,<sup>4</sup> Katia Araujo Da Silva,<sup>1,4</sup> Elodie Petit,<sup>1</sup> Malika El-Ghozzi<sup>1</sup>

1. Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS UMR 6296, 24 Avenue Blaise Pascal, 63178 Aubière

2. Institut de Chimie et des Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé, Université de Strasbourg, CNRS UMR 7515, 25 Rue Becquerel, 67087 Strasbourg

3. Institut de Physique et de Chimie des Matériaux de Strasbourg, Université de Strasbourg, CNRS UMR 7054, 23 Rue du Loess, 67034 Strasbourg

4. Centre procédés, énergies renouvelables et systèmes énergétiques, MINES Paris, PSL University, Rue Claude Daunesse, 06904, Sophia Antipolis Cedex

*batiste.clavier@uca.fr*

La batterie lithium-ion connaît un essor considérable depuis ces quinze dernières années. Les performances électrochimiques de tels dispositifs dépendent tout particulièrement des propriétés des matériaux d'électrode que ce soit en termes de capacité spécifique, de conductivité ionique et électronique, de leur surface spécifique et de leur compatibilité avec l'électrolyte.<sup>[1]</sup> Les oxydes de métaux de transition occupent actuellement une part importante dans la recherche et le développement des dispositifs de stockage de l'énergie en tant que matériaux de cathode ou d'anode dans les batteries Li-ion.<sup>[2,3]</sup> Les problèmes de réversibilité inhérents à ces matériaux peuvent être résolus par un dopage au fluor.<sup>[4]</sup>

Ce travail, réalisé dans le cadre d'une collaboration nationale entre 3 laboratoires, présentera l'apport de la fluoration sur les performances électrochimiques de nanoparticules de  $Mn_3O_4$  en tant que matériau d'anode pour les batteries Li-ion. Deux procédés de fluoration seront présentés et comparés : la fluoration moléculaire par  $F_{2(g)}$  et la fluoration radicalaire par  $XeF_{2(s)}$ .

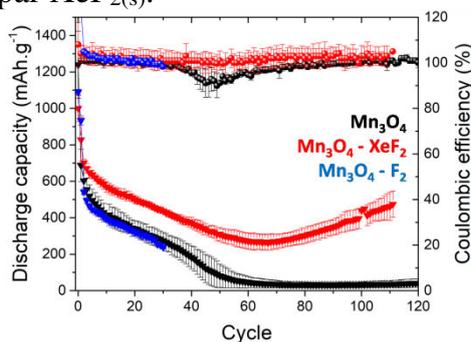


Figure 1 : Performances électrochimiques de  $Mn_3O_4$  en tant que matériau d'anode. Conditions : Matériau actif + noir d'acétylène + PVDF (8:1:1) ; Electrolyte 1M  $LiPF_6$  EC/DEC (1:1) Contre-électrode  $Li^0$ , 0,05 - 4,3V vs  $Li^+/Li^0$  ; Densité de courant : 47 mA/g (D/20) ; 20°C

1. Simon, P., Gogotsi, Y. *Nat. Mat.*, **2008**, 7(11), 845–854.
2. Lee, W., Muhammad, S., Sergey, C., Lee, H., Yoon, J., Kang, Y. M., Yoon, W. S. *Ang. Chem. Int. Edn.*, **2020**, 59(7), 2578-2605.
3. Roy, P., Srivastava, S. K. *J. Mater. Chem. A*, **2015**, 3(6), 2454-2484.
4. Jin, R., Liu, H., Guan, Y., Zhou, J., & Li, G. *Cryst. Eng. Comm.*, **2015**, 17(40), 7717-7722.

## **Prochaine génération de piles au lithium à cathode hybride CF<sub>x</sub>-MnO<sub>2</sub> pour des applications spatiales**

Louise Dauga,<sup>1</sup> Katia GUERIN ARAUJO DA SILVA,<sup>1</sup> Marc DUBOIS,<sup>1</sup> Diane DELBEGUE,<sup>2</sup> Yannick BORTHOMIEU<sup>3</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND

2 Centre National des Etudes Spatiales, 19 Avenue Edouard Belin, 31400 TOULOUSE

3 SAFT, Rue Georges Leclanché, 86000 POITIERS

*louise.dauga@uca.fr*

Pour les applications spatiales, le système de stockage de l'énergie est un composant critique puisque c'est lui qui va permettre le fonctionnement du véhicule et des différents appareils de mesure qu'il transporte. Selon la mission visée, différentes technologies de stockage électrochimique de l'énergie peuvent être utilisées. Dans le cadre de ce travail, ce sont les batteries primaires, c'est-à-dire non rechargeables qui sont étudiées. Elles sont typiquement utilisées dans des missions qui exigent une utilisation unique d'énergie électrique pour une durée allant de quelques minutes à quelques jours. Cela comprend les sondes planétaires, les atterrisseurs ou les lanceurs.

Les piles au lithium dont la cathode est un carbone fluoré (CF<sub>x</sub>) présentent un intérêt pour les applications spatiales. En effet, ce type de système est capable de délivrer une énergie spécifique très grande, théoriquement supérieure aux systèmes connus (Li/SOCl<sub>2</sub>, Li/SO<sub>2</sub>, Li/MnO<sub>2</sub>). Cependant, les propriétés intrinsèques de ces matériaux rendent son utilisation dans des véhicules spatiaux difficile. En effet, la liaison C-F est isolante par nature et constitue un frein à la bonne conduction des électrons dans le système. Cela impacte négativement la tension de l'accumulateur ainsi que sa faculté à délivrer de l'énergie lorsque de forts régimes de courants sont appliqués. Plusieurs études ont été menées pour déjouer la propriété d'isolant des carbones fluorés, notamment en modulant le taux de fluoration et la force de la liaison C-F [1]. Une autre stratégie est d'associer le CF<sub>x</sub> à un autre matériau, plus conducteur. Le dioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>) est souvent envisagé comme un candidat prometteur pour former un matériau de cathode hybride CF<sub>x</sub>-MnO<sub>2</sub>, grâce à sa bonne performance en puissance. Dans notre étude, nous avons synthétisé une phase particulière d'un graphite fluoré –la phase (C<sub>2</sub>F)<sub>n</sub>– puis nous l'avons associée par broyage avec un MnO<sub>2</sub> commercial. Les performances électrochimiques du matériau hybride obtenu montrent une amélioration significative de la conductivité de la cathode et donc un meilleur comportement en puissance.

### *Références*

1. N. Sharma, M. Dubois, K. Guérin, V. Pischedda, S. Radescu, *Energy Technology*, **2021**, 9, 200605

## **Revêtement inorganique hydrophobe pour les bétons**

O. Pardessus.,<sup>1</sup> S. Rossignol.,<sup>1</sup> A. Gharzouni.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de recherche sur les céramiques (Ircer), 12 rue Atlantis, 87068 Limoges

*Oceane.pardessus@unilim.fr*

Dans le contexte du stockage des déchets radioactifs, la sauvegarde des installations nécessite de minimiser les dégradations physiques et chimiques causées par les conditions environnementales. L'imperméabilisation de la surface d'une structure en béton est capitale pour la protéger des contraintes environnementales telles que la pluie, la neige, le gel et les infiltrations d'eau. La méthode étudiée consiste à appliquer sur le béton un traitement de surface afin de le rendre imperméable et d'améliorer sa durabilité. Actuellement, la plupart des solutions d'imperméabilisation industrielles utilisent des composés organiques, mais ces revêtements ont des limites en termes de durabilité. Ceux-ci se détériorent avec le temps, notamment sous l'effet de la lumière UV, des frottements ou des rayures.

L'objectif de la présente recherche est de développer un revêtement inorganique hydrophobe plus durable. Pour ce faire, des solutions de revêtement à base de silicate alcalin modifiées ont été formulées et testées sur du béton. Les solutions sont appliquées sur le béton au moyen d'un pinceau, d'un rouleau ou d'un pistolet. Ensuite, l'hydrophobie a été déterminée pour chaque formulation de revêtement sur le béton en mesurant l'angle de contact afin d'évaluer l'efficacité du revêtement. Pour s'assurer de la robustesse et de la durabilité du revêtement, l'évolution de l'aspect visuel et des performances a été étudiée après différents tests de vieillissement. Les échantillons revêtus ont été soumis à un processus de vieillissement dans deux environnements distincts : d'une part, dans des conditions de température et d'humidité relative contrôlées, et d'autre part, exposés aux conditions environnementales extérieurs, incluant la pluie, la grêle et les rayonnements UV.

Les résultats préliminaires indiquent que le rapport molaire silice/cation alcalin et la nature du cation influencent l'angle de contact. Des angles de contact supérieurs à 90° ont été obtenus sur le béton, lui donnant des propriétés hydrophobes. Des tests en cours détermineront la robustesse du revêtement sur le béton dans différentes conditions.

## Development of new indolopyrazolocarbazoles exhibiting kinase inhibitory potencies and anti-leukemic activities

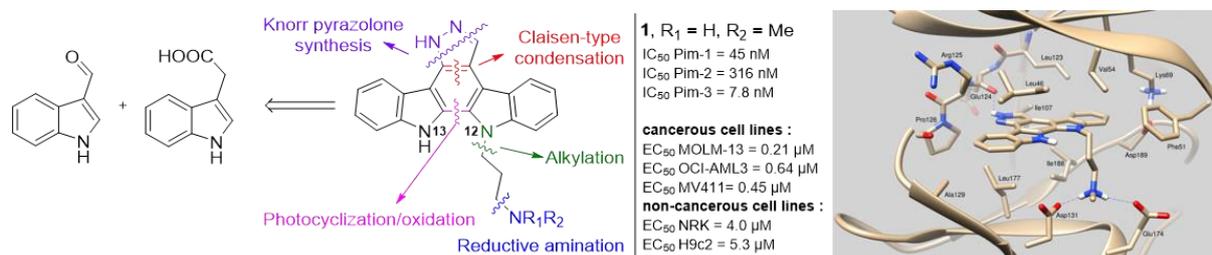
Frazier T.,<sup>1</sup> Pereira E.,<sup>1</sup> Aesoy R.,<sup>2</sup> Nauton L.,<sup>1</sup> Giraud F.,<sup>1</sup> Herfindal L.,<sup>2</sup> Anizon F.,<sup>1</sup> Moreau P.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

2 Department of Clinical Science, Centre for Pharmacy, University of Bergen, Bergen, Norway.

*theo.frazier@uca.fr*

Serine/threonine protein kinase Pim is an oncoprotein that is overexpressed in various kinds of cancers, such as leukemia and colon carcinoma.<sup>1</sup> Recently, our team identified a new indolopyrazolocarbazole scaffold as a potent inhibitor of the three Pim isoforms with micromolar range cytotoxic potencies toward leukemia K562 and colon carcinoma HCT116 cell lines.<sup>2</sup> One of the drawbacks of this compound was its poor solubility in water. Therefore, in this work, one or the other nitrogen atoms of the indolocarbazole scaffold was substituted by aminoalkyl chains, aiming at improving Pim kinase inhibition as well as cellular potency. 28 compounds were obtained by multi-steps synthesis, starting from two commercially available indole derivatives and using Claisen-type condensation, Knorr pyrazolone synthesis or photocyclization/oxidation key-step reactions (**Figure 1**). Compound **1**, showed high cellular activity in the low micromolar range toward three acute myeloid leukemia cell lines with selectivity over non-cancerous cells. **1** is also a highly potent inhibitor of the three Pim kinase isoforms, Pim-3 being the most inhibited with an IC<sub>50</sub> value in the nanomolar range.<sup>3</sup>



**Figure 1:** Structure, retrosynthesis, biological activities and docking model to Pim-3 ATP-binding pocket of compound **1**

### References

1. a) Chen, L. S. and *al. Blood* **2011**, *118*, 693-702. b) Weirauch, U. and *al. Neoplasia* **2013**, *15*, 783-794. c) Bjørnstad, R. and *al. Mol. Cancer Ther.* **2019**, *18*, 567-578.
2. Esvan, Y. J. and *al. Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3116-3124.
3. Frazier, T. and *al. Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *269*, 116352.

## Adsorption of protein and excipients onto polymer materials

Fayon P.,<sup>1</sup> Chennell P.,<sup>1</sup> Sautou V.,<sup>1</sup> Malfreyt P.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Clermont Auvergne INP, CNRS, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand

*pierre.fayon@uca.fr*

Dans les hôpitaux, l'insuline aspartate peut être administrée en perfusion continue par des tubulures médicales pour réguler la glycémie des patients, y compris pour le traitement de l'hyperglycémie chez les nouveau-nés prématurés. Les tubulures médicales utilisées sont constituées de polymères, l'un des plus courants étant le PVC (chlorure de polyvinyle) contenant des plastifiants (par exemple TOTM, DINCH, ...). Il a été démontré [1,2] que certains ingrédients pharmaceutiques actifs (API) peuvent adsorber sur la surface des tubulures et donc ne pas être administrés. Cette perte de médicament peut conduire à une diminution de la concentration de l'API et donc à une diminution de l'efficacité de l'administration.

Expérimentalement, l'adsorption de l'insuline et de ses excipients à la surface des tubulures médicales peut être estimée en mesurant la diminution de l'insuline dans la solution sortant des tubulures HPLC-UV (High-Performance Liquid Chromatography with UV detector). Il a été démontré [3] que les tubulures en PVC plastifié sont loin d'être totalement inertes vis-à-vis de l'insuline monomère. La compréhension de l'interaction entre les excipients, l'insuline, le polymère et les différents plastifiants est donc fondamentale pour le développement de matériaux alternatifs qui limiteraient les phénomènes de sorption du médicament. Nous présentons une étude des phénomènes d'adsorption de l'insuline sur le PVC, en utilisant des mesures HPLC-UV et des simulations informatiques.

En utilisant l'HPLC-UV, nous avons indirectement quantifié l'adsorption de l'insuline et de ses excipients, et interprété les expériences, avec des simulations de dynamique moléculaire (MD), en calculant les profils d'énergie libre de Gibbs au cours du processus d'adsorption. La combinaison des résultats expérimentaux et des simulations nous a permis de caractériser la sorption de l'insuline sur les tubulures au niveau moléculaire. Les simulations MD nous ont permis de caractériser l'interface polymère-insuline-eau et d'étudier les propriétés locales telles que l'orientation et les changements de conformation dans l'eau et les régions interfaciales.

### Références

1. Sahnoune, M., Tokhadzé, N., Devémy, J., Dequidt, A., Goujon, F., Chennell, P., Sautou, V., & Malfreyt, P. ACS Appl. Mat. Interfaces, **2021**, 13(16), 18594-18603
2. Sahnoune, M., Tokhadzé, N., El Kettani, S. E. C., Devémy, J., Goujon, F., Chennell, P., Dequidt, A., Goutaudier, C., Sautou, V. & Malfreyt, P. ACS Appl. Polym. Mater. **2022**, 4(6), 4538-4550
3. Tokhadze, N., Chennell, P., Bernard, L., Lambert, C., Pereira, B., Mailhot-Jensen, B., & Sautou, V. Sci. Rep. **2019**, 9(1), 1-14

## Développement de trousse destinées au radiomarquage de sondes tétrazine et N3 par le gallium-68

Ragot M.,<sup>1</sup> Auzeloux P.,<sup>1</sup> Moriceau B.,<sup>1</sup> Schmitt S.,<sup>1</sup> Miot-Noirault E.,<sup>1</sup> Moreau E.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, INSERM, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, UMR 1240 (58, Rue Montalembert, 63005 Clermont-Ferrand - France)

*mailys.ragot@gmail.com*

**Contexte :** En médecine nucléaire, le préciblage permet d'améliorer le ratio cible-bruit de fond, permettant à la fois de diminuer la dose reçue et d'améliorer la qualité d'image. Le préciblage nécessite toutefois des réactions *in vivo* rapides et sélectives entre le vecteur et la sonde radiomarquée, telles que la cycloaddition entre une tétrazine (Tz) et un *trans*-cyclooctène ou encore entre un azoture (N3) et un cycloalcyne (1). Notre équipe travaille sur le développement de nouvelles sondes Tz et N3 radiomarquées au gallium-68, un isotope émetteur  $\beta^+$  présentant de nombreux avantages : une demi-vie courte (68 min), une production par filiation radioactive (générateurs  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ). Le NOTA est un complexant cyclique polydentate qui forme des composés de coordination très stables notamment avec le  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  (2). Notre objectif est d'optimiser les conditions de radiomarquage de nouvelles sondes (NOTA-PEG<sub>11</sub>-N3 et NOTA-PEG<sub>4</sub>-Tz) et de proposer une trousse froide permettant un marquage au gallium-68 *in situ*, en une étape et sans purification, compatible avec un usage clinique.

**Matériel et méthodes :** Les paramètres suivants sont optimisés : pH, concentration en ligand, température, durée de marquage et formulation finale de la trousse (nature du tampon, antioxydant, complexant intermédiaire). Les tests initiaux sont réalisés manuellement, à petite échelle et de faibles activités. La synthèse est ensuite automatisée sur miniAllinOne, pour la réalisation de marquages dans les conditions cliniques. La pureté radiochimique (PRC) du produit est déterminée par radio-HPLC. La stabilité du complexe est évaluée dans le produit fini et dans du plasma de souris.

**Résultats :** La formulation d'une trousse pour la NOTA-PEG<sub>11</sub>-N<sub>3</sub> est en cours de développement. Les conditions actuelles (100  $\mu\text{g}$  de sonde, pH 3,3 obtenu avec un tampon formiate, chauffage à 50°C pendant 10mn) permettent l'obtention de la [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NOTA-PEG<sub>11</sub>-N<sub>3</sub> avec une PRC de 93% et 5% de gallium libre.

Une trousse en 2 flacons a été mise au point avec la NOTA-PEG<sub>4</sub>-Tz, permettant d'obtenir avec une synthèse d'une durée totale de seulement 10 min la [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-Tz avec une activité finale de  $1,0 \pm 0,1$  GBq, une PRC de  $95,7 \pm 0,2\%$  et  $2,5 \pm 0,3\%$  de gallium libre (n=5). Le produit fini est stable au moins 2 h à température ambiante et à 37°C dans le plasma de souris.

**Conclusion :** Une trousse de marquage a été conçue avec succès pour la NOTA-PEG<sub>4</sub>-Tz, permettant l'obtention d'une sonde marquée stable, d'activité et de PRC conformes en vue de son transfert clinique.

### Références

1. Altai M. et al., *Journal of Nuclear Medicine*. **2017**, 58(10), 1553-9.
2. Lepareur N. et al. *Front Med (Lausanne)*. **2022**, 9, 812050.

# Cobalt Catalyzed Annulation of Benzimidates or NH-Benzaldimines with Ynamides : Synthesis of 1-Alkoxy- and 1-Alkyl-3-Amino-Isoquinolines

Hamdi Sanaa,<sup>1</sup> Liliane Mimoun,<sup>1</sup> Cyril Nicolas,<sup>1</sup> Isabelle Gillaizeau<sup>1</sup>

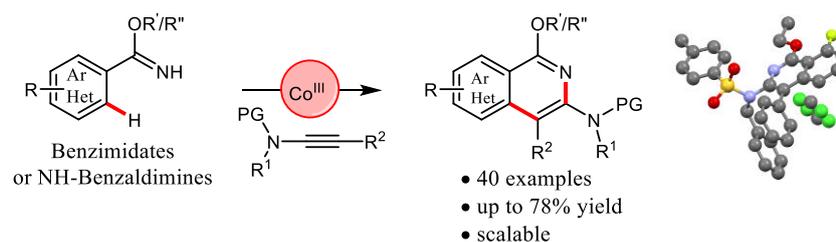
1 Université d'Orléans, CNRS, UMR 7311, ICOA, 45067 Orléans, France

[hamdi.sanaa@univ-orleans.fr](mailto:hamdi.sanaa@univ-orleans.fr), [isabelle.gillaizeau@univ-orleans.fr](mailto:isabelle.gillaizeau@univ-orleans.fr)

The development of new methods for selectively forming bonds is a major focus in modern synthetic chemistry. In this field, the transition metal-catalyzed olefination of inert C-H bonds using readily available alkyne derivatives has become a powerful technique for incorporating an alkenyl substituent onto (hetero)arenes in a manner that is both efficient in steps and economical in atoms. Additionally, the isoquinoline structure is commonly found in many functional molecules, including several biologically important compounds. Recently, various methodologies involving transition metal-catalyzed C-H activation and annulation using rare and noble second- or third-row transition metals have been reported as elegant pathways to access this structure.<sup>[1]</sup> This strategy employs a directing group that can chelate the metal, thereby facilitating the oxidative addition of the metal center to the C-H bond.

To meet the goals of green chemistry and sustainable development, the use of earth-abundant transition metals as catalysts for activating unreactive chemical bonds has become increasingly attractive due to their affordability and low or non-existent toxicity.

In this context, and given our ongoing interest in ynamide chemistry,<sup>[2]</sup> we present a novel cobalt-catalyzed hydroarylation and annulation sequence of ynamides with benzimidates to produce unique 3-amino-isoquinolines.<sup>[3]</sup> This reaction features a broad substrate scope and good functional group tolerance. Notably, the reaction was scaled up, and the resulting products were further transformed.



Scheme

## References

[<sup>1</sup>]. H. Huang, X. Ji, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155–1171.

[<sup>2</sup>]. (a) R. Sallio, M. Corpet, L. Habert, M. Durandetti, C. Gosmini, I. Gillaizeau, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1254–1259. (b) R. Rey-Rodriguez, G. Grelier, L. Habert, P. Retailleau, B. Darses, I. Gillaizeau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11897–11902. (c) L. Habert, I. V. Diachenko, P. Retailleau, I. Gillaizeau, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6623–6627.

[<sup>3</sup>]. H. Sanaa, L. Mimoun, P. Retailleau, E. Anselmi, C. Nicolas, I. Gillaizeau. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, [http://doi.org/10.1002/adsc.202400166](https://doi.org/10.1002/adsc.202400166).

## Conception simple d'architecture 3D en céramique dérivée de polymère par technologie d'impression 3D basée sur l'extrusion

D. Sazarin<sup>1</sup>, M. Cheype, <sup>1</sup> V. Pateloup<sup>1</sup>, S. Bernard<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Univ. Limoges, CNRS, IRCER, UMR 7315, F-87000, Limoges, France

*[dorian.sazarin@unilim.fr](mailto:dorian.sazarin@unilim.fr)*

La tendance actuelle s'oriente vers des matériaux plus complexes dans le but d'améliorer l'efficacité des systèmes actuels et de repousser les frontières technologiques. Le carbure de silicium (SiC) suscite un vif intérêt en raison de ses propriétés ciblées pour les domaines de l'aéronautique et l'aérospatiale aussi bien civils que militaires. Les difficultés inhérentes aux techniques traditionnelles de fabrication de matériaux aussi denses avec des géométries complexes peuvent être surmontées par le développement de nouvelles approches de fabrication et le déploiement de voies de synthèse où la chimie et procédé sont combinées de manière rationnelle. La voie dite des polymères précéramiques (PDC) offre de grandes opportunités de fabrication lorsqu'elle est combinée à l'impression 3D. Le but de cet exposé est d'introduire une approche combinée visant à extruder des polycarbosilanes thermoplastiques à travers un procédé d'extrusion 3D à base de granules, et à former, après un traitement thermique adapté, des pièces 3D en SiC stœchiométrique<sup>1</sup>.

1. M. Cheype, V. Pateloup, S. Bernard, "Straightforward design strategy towards 3D near-net-shape stoichiometric SiC parts", *Adv. Mater.*, **36**, 2024, 2307554

## Synthesis of $BiVO_4$ thin films deposited by reactive magnetron co-sputtering for the visible light photocatalysis

Mathias GOUTTE<sup>1\*</sup>, Angélique BOUSQUET<sup>1</sup>, Éric TOMASELLA<sup>1</sup>, Guillaume MONIER<sup>2</sup>, Thierry SAUVAGE<sup>3</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF), F- 63000 Clermont-Ferrand, France.

2 Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

3 CNRS, UPR 3079, CEMHTI, Université Orléans, Orléans, F-45071, France.

*mathias.goutte@uca.fr*

Solar energy is the most abundant energy on the Earth's surface. If properly harnessed, it could satisfy the world-wide annual consumption. Unfortunately, solar energy accounts for just 5% of the global energy mix. The current limitations are mainly due to the efficiency of the means of conversion, but also to the storage of the energy created. It's intermittent and therefore not available at peak energy consumption times, which is why it needs to be accumulated for later distribution. Among the ways of harnessing solar energy (photovoltaics, solar thermal), photocatalysis has emerged as a viable solution in order to create new synthesis path for the production of energy carriers like  $H_2$  by water splitting. Commonly used photosensitive semiconductors (called photocatalysts) have limited performances due to their low absorption in the solar visible range and to their high recombination rate of photogenerated charges. Bismuth vanadate  $BiVO_4$ , is an interesting low band gap photocatalyst which makes it able to harvest visible light and has suitable band positions to be used as photoanode for  $H_2$  production<sup>1</sup>. In this work, we aim to demonstrate how radiofrequency reactive magnetron co-sputtering allows to make  $BiVO_4$  thin films and to adjust materials characteristics such as the composition, the structure and the morphology. By tailoring the synthesis settings, we are able to deposit thin films with different composition ratios, various morphologies and direct band gaps between 2,4 and 2,6 eV. Photocatalytic performances are then evaluated by degradation of pollutant and photoelectrochemical measures as photoanode under irradiation. All the films were able to degrade a methyl-orange solution and to generate a photocurrent. However, interesting properties differences highlighted the impact of materials features like electronic structure, porosity and crystallinity on photocatalysis.

### References

1. Park, Y.; McDonald, K. J.; Choi, K.-S. Progress in Bismuth Vanadate Photoanodes for Use in Solar Water Oxidation. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (6), 2321–2337.

## Numerical analysis on the use of carbon nanostructures as interlayer to perovskite solar cells using SCAPS-1D

Wisly Fidel<sup>1,4</sup>, Guido Perrin<sup>1</sup>, Ikram Anefnaf<sup>2</sup>, Richard K Koech<sup>3</sup>, Dieuseul Prédélus<sup>4</sup>, Nicole Doumit<sup>5</sup>, Conchi O. Ania<sup>1</sup>, Jacques Botsoa<sup>1</sup>, Esidor Ntsoenzok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CEMHTI (UPR 3079, CNRS), Université d'Orléans, Orléans, France

<sup>2</sup>LAPS-Laboratory for Photovoltaics and solid-state Physics, Dept. Computer Science, University of Verona, Italy

<sup>3</sup>Dept. Mathematics, Physics and Computing, Moi University, 3900-30100, Eldoret, Kenya

<sup>4</sup>Dept. Physique, Université d'Etat d'Haïti-Ecole Normale Supérieure, Laboratoire des Sciences pour l'Environnement et l'Energie (LS2E), HT6115 Canapé-Vert, Port-au-Prince, Haïti

<sup>5</sup>LISITE Laboratory, ISEP, 10 Rue de Vanves, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

Email address of the presenting author ([wisly.fidel@cnrs-orleans.fr](mailto:wisly.fidel@cnrs-orleans.fr))

The optimization of perovskite solar cells (PSCs) involves careful consideration of various factors, including the design of the electron transport layer (ETL) and hole transport layer (HTL) [1]. Despite ongoing efforts to enhance their efficiency through strategies like composition modification via doping or the incorporation of interlayers, challenges persist. Carbon materials have emerged as promising candidates for improving PSCs, serving either as additives to the HTL and ETL or as substitutes for costly metal contact electrodes, typically gold (Au) [2]. However, identifying the most suitable carbon material and its role in the PSC among the wide family of carbons remain a challenging task. In this study, we used SCAPS-1D software to investigate the efficacy of carbon materials with various structural, electronic and optical properties as interlayers to PSCs. Our simulations show that the insertion of a thin carbon layer with a bandgap ranging from 3 to 3.5 eV into the spiro-OMeTAD/Ni or perovskite/spiro-OMeTAD interface within n-i-p stacked structures (FTO/TiO<sub>2</sub>/MAPbI<sub>3</sub>/HTL/Ni) significantly improves the open-circuit voltage as well as the fill factor (FF) of the resulting device. Consequently, we observed a remarkable boost in the efficiency of the PSCs by over 2%. Notably, our results underline that carbon black, carbon nanotubes and nanoporous carbon are the best choices for interlayer materials to the studied HTL compound (spiro-OMeTAD + Carbon). This contribution offers a novel perspective on the use of carbon materials in PSCs and provides new insights into the understanding of the role of carbon materials as interlayers in PSCs.

### References:

- [1] R. K. Koech *et al.*, *Energies*, (2021) vol. 14, n° 23, p. 7870
- [2] Z. Li *et al.*, *ACS Nano*, (2014) vol. 8, n° 7, p. 6797-6804

## The effect of temperature on aluminosilicate sources based geopolymers: a $^{29}\text{Si}$ , $^{27}\text{Al}$ and $^1\text{H}$ MAS-NMR structural analysis

El Khomsi A.,<sup>1</sup> Gharzouni A.<sup>1</sup>, and Rossignol S.,<sup>1</sup>

1 IRCER, Ecole Nationale Supérieure de Céramique Industrielle, 12 rue Atlantis, 87068 Limoges Cedex, France.

*Email: [anass.el\\_khomsi@unilim.fr](mailto:anass.el_khomsi@unilim.fr)*

In the context of reducing the footprint of building materials, Geopolymer materials have emerged as promising alternative. Geopolymers are obtained by mixing the aluminosilicate source with an alkaline solution. Metakaolin is the most commonly used aluminosilicate source in geopolymer synthesis due to its well-documented reactivity. However, the availability of this aluminosilicate source lies in its abundance and regional availability, hence the interest of exploring other alternatives. In this study a poorly reactive clay (argillite) will be used in order to improve its reactivity. Consequently, the aim of this work is to study the effect of curing temperature (20 and 80 °C) on argillite and metakaolin reactivity. Several characterization technics were employed, such as pH value measurements, X-ray diffraction (XRD), and MAS-NMR for silicon ( $^{29}\text{Si}$ ), aluminum ( $^{27}\text{Al}$ ), and hydrogen ( $^1\text{H}$ ) nucleus. The results showed for metakaolin-based samples a stable pH values, an unvaried amorphous content, and a structural consistency whatever the storage temperature. Conversely, argillite-based samples displayed a significant decrease in pH values and a rise of the amorphous content when cured at 80°C, suggesting a change in argillite's reactivity at 80 °C. This hypothesis was verified by MAS-NMR analysis, that highlighted a dissolution of the associated minerals such as illite and smectite. This dissolution induced the co-existence of several networks, in addition to the geopolymer phase [2]. The MAS-NMR  $^1\text{H}$  corroborated this finding, indeed, an increase of water molecules bounded to the geopolymer network (the band at 4.7 ppm) was observed [2]. All these data underline how temperature changes the reactivity of aluminosilicate sources such as argillite in alkaline medium, by enhancing the dissolution of associated minerals (illite and smectite).

### References

1. C. Dupuy, Valorisation des argilites du Callovo-Oxfordien sous forme de liant alcalinement activé dans le but de développer un coulis injectable, thèse de doctorat, Université de Limoges, 2019.
2. P. Duxson, J. L. Provis, G. C. Lukey, F. Separovic, and J. S. J. van Deventer, “ $^{29}\text{Si}$  NMR Study of Structural Ordering in Aluminosilicate Geopolymer Gels”, *Langmuir* 2005 21 (7), 3028-3036, <https://doi.org/10.1021/la047336x>.
3. Li, J., Hayakawa, S., Shiroasaki, Y. et al. “Revisiting structure of silica gels from water glass: an  $^1\text{H}$  and  $^{29}\text{Si}$  MAS and CP-MAS NMR study”. *J Sol-Gel Sci Technol* 65, 135–142 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10971-012-2917-1>.

## Vers une chimie plus verte pour la fonctionnalisation et le frittage d'une poudre céramique

M. Weissenberger<sup>1,2</sup>, A. Vincent<sup>1</sup>, L. Pierrot<sup>1</sup>, R. Lucas-Roper<sup>2</sup>, N. Pradeilles<sup>2</sup>, A. Maître<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Gobain Research Provence, 550 rue Alphonse Jauffret 84306 Cavaillon, France

<sup>2</sup> Université de Limoges, CNRS, IRCER, UMR 7315, F-87000 Limoges, France

*marion.weissenberger@saint-gobain.com*

L'élaboration de céramiques techniques avec des précurseurs polymériques (ou PDCs, pour « Polymer-Derived Ceramics ») est en plein essor. En effet, la voie des PDCs est prometteuse pour la modulation de la composition des céramiques et leur aptitude à être employé dans des procédés de fabrication additive ou de frittage. À titre d'illustration, les travaux de Laadoua *et al.* à l'IRCER sur la fonctionnalisation des poudres céramiques de carbure de zirconium avec la voie PDCs ont conduit à une réduction de la température de frittage et à l'amélioration des propriétés mécaniques des matériaux élaborés [1].

Cependant, la synthèse et l'emploi de précurseurs céramiques impliquent l'utilisation de solvants organiques. Ces solvants présentent des risques non négligeables lors de la mise en œuvre de tels procédés. Afin de répondre du mieux possible aux critères HSE il est impératif de faire évoluer ces procédés. Ainsi, des principes de la chimie verte vont être ici appliqués à la fonctionnalisation du carbure de bore (B<sub>4</sub>C) par un précurseur polymérique de céramique de type polycarbosilane. La présente étude vise à faire une sélection de solvants moins dangereux pour la fonctionnalisation de poudre de carbure de bore (B<sub>4</sub>C) tout en analysant les impacts des solvants alternatifs sur le précurseur céramique et le procédé.

La première phase de ces recherches consiste à définir les critères de recherche (miscibilité et de sécurité) de solvants alternatifs pour établir une liste de solvants candidats. Le comportement du précurseur céramique vis-à-vis des solvants retenus est analysé par résonance magnétique nucléaire (RMN), spectroscopie infrarouge (IR) et chromatographie d'exclusion stérique (SEC-MALS). L'influence du changement de solvant sur le procédé de fonctionnalisation sera aussi abordée par le biais d'analyses thermogravimétriques, de frittage et d'étude des microstructures. Les résultats de cette étude mettent en avant une stabilité du polymère dans les solvants alternatifs retenus. Enfin, la possibilité d'un recyclage des espèces telles que le précurseur et le solvant est également abordée, paramètre crucial dans le cadre d'industrialisation de procédés.

### Références

[1] H. Laadoua, N. Pradeilles, R. Lucas, S. Foucaud, and W. J. Clegg, " *J. Eur. Ceram.*, vol. 40, no. 5, pp. 1811-1819, 2020.

## Development and vectorization of chalcones for innovative cancer treatment

Toublert F.-X.,<sup>1</sup> Letulle C.,<sup>1,2</sup> Laurent A.,<sup>1</sup> Lévêque A.,<sup>1</sup> Pinon A.,<sup>1</sup> Champavier Y.,<sup>1</sup> Sol V.,<sup>1</sup> Fagnère C.,<sup>1</sup> Liagre B.,<sup>1</sup> Lawson A. M.,<sup>1</sup> Pouget C.<sup>1</sup>

1 Univ. Limoges, LABCiS, Limoges, France

2 Normandie Univ, UNILEHAVRE, URCOM, Le Havre, France

*francois-xavier.toublert@unilim.fr*

Flavonoids are natural compounds widely distributed in the plant kingdom and present in our diet. They have numerous biological properties, including antioxidant, anti-infectious, anti-inflammatory and anticancer activities.<sup>1,2</sup> They comprise several classes, including chalcones, which are the biosynthetic source of other flavonoids. Our research focuses on the design of new anti-cancer molecules with a chalcone base scaffold.<sup>3</sup>

Initially, trials involving the introduction of various substituents on the two aromatic rings are being carried out to identify hit compounds that are more active on the proliferation of cancer cell lines (prostate and colorectal cells). The mechanisms of action of these hits are also studied: induction of apoptosis, cell cycle, cell survival signalling pathways.

The aim is then to vectorize these molecules, in order to improve their water-solubility and bioavailability, but above all to increase pharmacomodulation their selectivity for cancer cells and thus limit their side effects. This vectorization involves:

- Active targeting via the coupling of chalcones to polyamine moieties; polyamines are essential for cell division and therefore have an amplified metabolism in cancer cells. This principle has been put to good use, enabling cancer cells to recognize polyamines coupled to the active ingredient as natural polyamines;<sup>4</sup>
- Passive targeting based on the principle of the EPR effect (Enhanced Permeability and Retention effect); it concerns the design of nano-drugs consisting of the assembly of cellulose nanocrystals with cyclodextrins in which the synthesized anti-cancer compounds are encapsulated.<sup>5</sup>

### References

1. Andouard, D. *et al. Antivir. Ther.* **2021**, 26 (6–8), 117.
2. Hba, S. *et al. Pharmaceutics* **2023**, 15 (12), 2718.
3. Wang, K.-L.; Yu, Y.-C.; Hsia, S.-M. *Cancers* **2021**, 13 (1), 115.
4. Rioux, B. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 222, 113586.
5. Rioux, B. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29 (15), 1895.

## Addressing the opioid crisis by developing non-opioid analgesics for the treatment of chronic pain

Ducki S.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF, 63000 Clermont-Ferrand, France

*Sylvie.Ducki@sigma-clermont.fr*

Chronic pain affects 1.5 billion people worldwide, causing a great deal of discomfort among patients and an enormous economic and societal burden. Inadequate pain control, undesirable side-effects associated with current analgesics as well the recent opioid crisis have revived interest in analgesic drug development. The challenge is to develop original analgesics with novel modes of action to address the unmet needs of patients.

Various drug discovery approaches were explored in order to develop original analgesic drugs targeting PDZ proteins and K2P channels, paving the way for long-awaited pain relief.

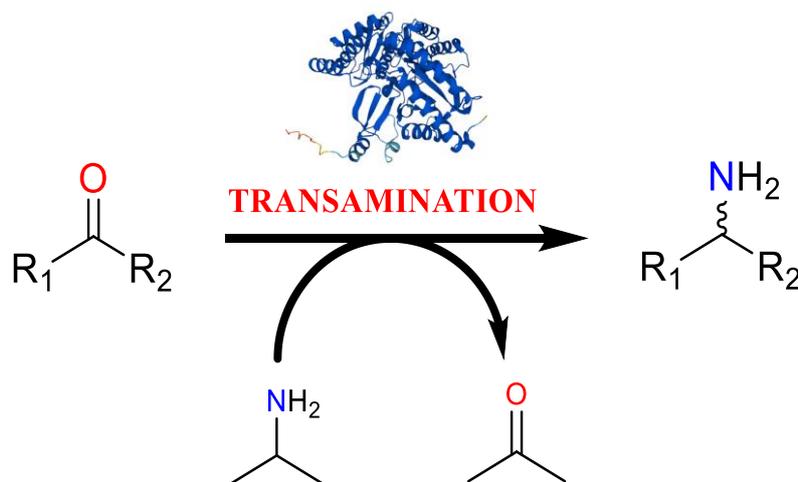
### References

1. Vogrig, A., L. Dorr, Bouzidi, N., Boucherle, B., Wattiez, A. S., Cassier, E., Vallon, G., Ripoche, I., Abrunhosa-Thomas, I., Marin, P., Nauton, L., They, V., Courteix, C., Lian, L. Y., Ducki, S. "Structure-Based Design of PDZ Ligands as Inhibitors of 5-HT<sub>2A</sub> Receptor/PSD-95 PDZ1 Domain Interaction Possessing Anti-hyperalgesic Activity." *ACS Chemical Biology* 2013, 8(10), 2209-2216.
2. S. Ducki, A. Eschalier, A. Corteval, K. Bennis, J. Busserolles, I. Ripoche, C. Courteix « Un Coeur en Auvergne pour l'Institut Analgesia, premier pôle de recherche et d'Innovation sur le traitement de la douleur » *Actualité chimique* 2015, 395, 29-33.
3. D. Vivier, K. Bennis, F. Lesage, S. Ducki "Perspectives on the Two-Pore Domain Potassium Channel TREK-1 (TWIK-Related K<sup>+</sup> Channel 1). A Novel Therapeutic Target?", *Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 59, 5149-5157
4. D. Vivier, I. Ben Soussia, N. Rodrigues, S. Lolignier, M. Devilliers, F. C. Chatelain, L. Prival, E. Chapuy, G. Bourdier, K. Bennis, F. Lesage, A. Eschalier, J. Busserolles, S. Ducki « Development of the first TREK-1 agonist possessing in vivo anti-nociceptive activity », *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60, 1076-1088.
5. Busserolles, Jérôme; Ben Soussia, Ismail; Pouchol, Laetitia; Marie, Nicolas; Meleine, Mathieu; Devilliers, Maïly; Judon, Céline; Schopp, Julien; Clémenceau, Loïc; Poupon, Laura; Chapuy, Eric; Richard, Serge; Noble, Florence; Lesage, Florian; Ducki, Sylvie; Eschalier, Alain; Lolignier, Stéphane, "TREK-1 channel activation as a new analgesic strategy devoid of opioid adverse effects" *British Journal of Pharmacology* 2020, 177, 4782-4795.

## Synthèse énantiosélective d'amines : Etude d'une nouvelle transaminase à fort potentiel

Stéphany Bouzid., Virgil Helaine, Léa Gourbeyre et Thierry Gefflaut

Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (France)



Les amines chirales occupent une place primordiale en chimie médicinale et la synthèse hautement stéréosélective et éco-compatible de cette classe de molécules est un enjeu majeur pour le développement des médicaments de demain. Une des approches les plus performantes développées à ce jour consiste à catalyser la conversion de cétones prochirales en amines chirales en utilisant des transaminases (TA) qui sont présentes en abondance dans les systèmes biologiques.

Depuis plusieurs années, notre équipe recherche et étudie des transaminases afin de développer de nouveaux procédés de synthèse originaux avec ces enzymes.<sup>1,2</sup> Récemment, nous avons construit la plus grande collection de TA décrite à ce jour et identifié dans son sein de nombreuses enzymes présentant un fort potentiel d'application en synthèse organique.<sup>3</sup>

Dans cette présentation, nous mettrons en avant les caractéristiques d'une des TA les plus performantes de notre collection. En effet, cette enzyme présente des propriétés exceptionnelles, telles qu'un large spectre de substrats et une excellente thermostabilité. De plus, dans le but de purifier et recycler cette enzyme, une méthode d'immobilisation performante sera également présentée.

### Références

- (1) Guérard-Hélaine, C. et al. Stereoselective Synthesis of  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha$ -Amino Acids through Aldolase-Transaminase Recycling Cascades. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (39), 5465–5468.
- (2) Heuson, E. et al. Enantioselective Synthesis of D- and L- $\alpha$ -Amino Acids by Enzymatic Transamination Using Glutamine as Smart Amine Donor. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361 (4), 778–785.
- (3) Gourbeyre, L. et al. Biocatalysed Synthesis of Chiral Amines: Continuous Colorimetric Assays for Mining Amine-Transaminases. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, 11 (3), 904–911.

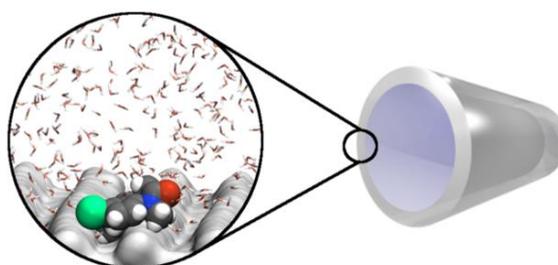
## Interactions entre médicaments injectables et polymères des dispositifs médicaux de perfusion : Expérience versus simulation moléculaire

Sahnoune M.,<sup>1</sup> Devémy J.,<sup>1</sup> Chennell P.,<sup>2</sup> Dequidt A.,<sup>1</sup> Sautou V.,<sup>2</sup> Malfreyt P.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, F-63000, Clermont-Ferrand, France

2 Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, CNRS, Clermont Auvergne INP, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, F-63000, Clermont-Ferrand, France

*Meriem.Sahnoune@uca.fr*



Les matériaux polymères sont très utilisés dans le domaine de la perfusion mais sont connus pour interagir avec certains médicaments en contact. Les interactions contenant-contenu entre un dispositif médical de perfusion et un médicament sont susceptibles d'altérer la prise en charge thérapeutique du patient par relargage d'additif ou perte de médicament par sorption. Ces interactions sont variables, elles dépendent de la composition du dispositif, et de celle du médicament (principe actif, excipients). La simulation moléculaire permet d'améliorer la compréhension des interactions moléculaires et des spécificités de l'interface. Nous utilisons la simulation moléculaire pour étudier les interactions entre différents polymères (PVC pur, PVC plastifiés) et médicaments (Paracétamol, Diazépam). Le calcul du Potentiel de Force Moyenne (PMF) permet d'étudier le processus d'adsorption et d'estimer l'énergie d'adsorption pour chaque système. Parallèlement, des expériences sont menées en laboratoire pour objectiver les interactions entre les médicaments et les matériaux étudiés : les solutions médicamenteuses sont mises en contact avec les tubulures de perfusion pour étudier les pertes par sorption en principe actif et la migration des plastifiants. Les résultats expérimentaux nous permettent de valider les méthodologies de simulation, et la simulation apporte une vision moléculaire des phénomènes d'adsorption<sup>1</sup> et de migration.<sup>2</sup> La combinaison de ces deux approches est une plus-value considérable pour concevoir de nouveaux matériaux et/ou rationaliser sur les expériences.

1. Sahnoune, M.; Tokhadzé, N.; Devémy, J.; Chennel, P.; Dequidt, A.; Goujon, F.; Goutaudier, C.; Sautou, V.; Malfreyt, P.; *ACS Appl. Polym. Mater.* **2022**, vol. 4, 4538-4550.

2. Sahnoune Millot, M.; Devémy, J.; Chennel, P.; Dequidt, A.; Sautou, V.; Malfreyt, P.; *J.Mol.Liq.*, **2024**, vol. 396, 123965.

## Synthèse d'hétérocycles à l'aide de solvants issus de la biomasse

Messire G.,<sup>1</sup> Caillet E.,<sup>1</sup> Auville A.,<sup>1</sup> Bodin L.,<sup>1</sup> Adolf C.,<sup>1</sup> Berteina-Raboin S.<sup>1</sup>

1 Institut de Chimie Organique et Analytique, ICOA, UMR CNRS 7311, Rue de Chartres, BP 6759, Orléans Cedex 2

gatie.messire@univ-orleans.fr

De nombreux constituants essentiels utilisés en synthèse organique sont directement issus de l'industrie du pétrole. Les solvants couramment employés représentent une grande quantité de déchets potentiels. Dans la volonté de trouver des substituts aux ressources fossiles épuisables, nous nous sommes intéressés à l'exploitation de molécules provenant de la biomasse.

Dans ce contexte, nous avons cherché à mettre en place des protocoles de synthèse organique plus verts. Cela passe par l'optimisation de différents paramètres comme l'utilisation de solvants tels que l'eucalyptol,<sup>1,2</sup> ou le sabinène.<sup>3</sup> Le recours à des méthodes d'activation alternatives comme le micro-onde<sup>4</sup> ou le laser.<sup>5</sup> Les procédés d'obtention des produits ont aussi été revus, l'objectif étant de favoriser une recristallisation ou la précipitation des composés.

Des résultats concernant la préparation d'hétérocycles de type thiazolo[5,4-*b*]pyridines mais aussi quinazoline-2(*1H*)-thiones seront présentés dans cette communication.

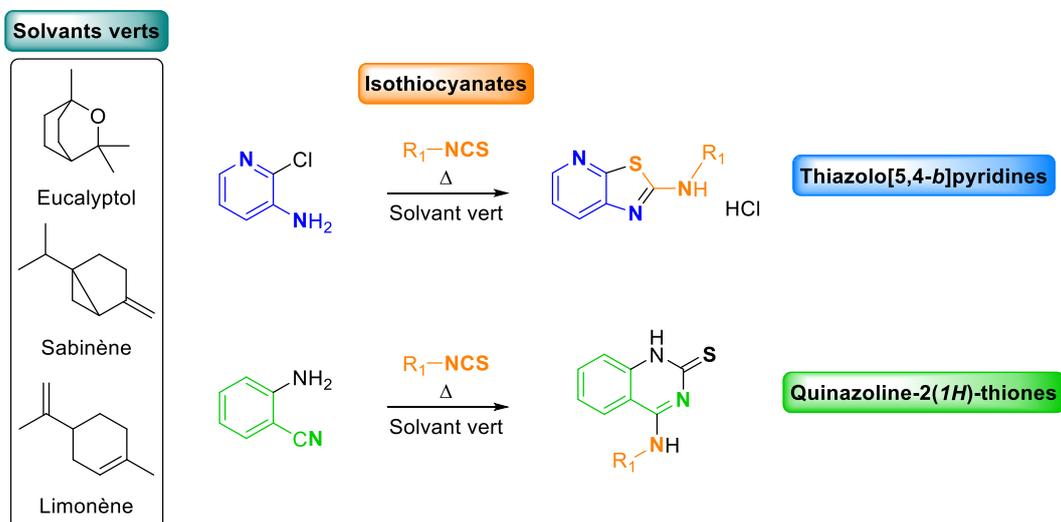


Schéma : synthèse d'hétérocycles azotés et soufrés en solvant vert.

### Références

1. Campos, J. F. ; Berteina-Raboin, S. *Catalysts* **2022**, *12*, 48
2. Campos, J. F. ; Scherrmann, M.-C. ; Berteina-Raboin, S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1531-1539
3. Messire, G. ; Ferreira, V. ; Caillet, E. ; Bodin, L. ; Auville, A. ; Berteina-Raboin, S. *Molecules* **2023**, *28*, 6924
4. Hebert, O. ; Dubouilh-Benard, C. ; Campos, J. F. ; Berteina-Raboin, S. ; Fruit, C. ; Besson, T. *Synthesis* **2022**, *54*, 5215-5225
5. Jemili, R. ; Campos, J. F. ; Dumuis, N. ; Rabat, H. ; Semmar, N. ; Berteina-Raboin, S. *RSC Advances* **2021**, 5003-5007.

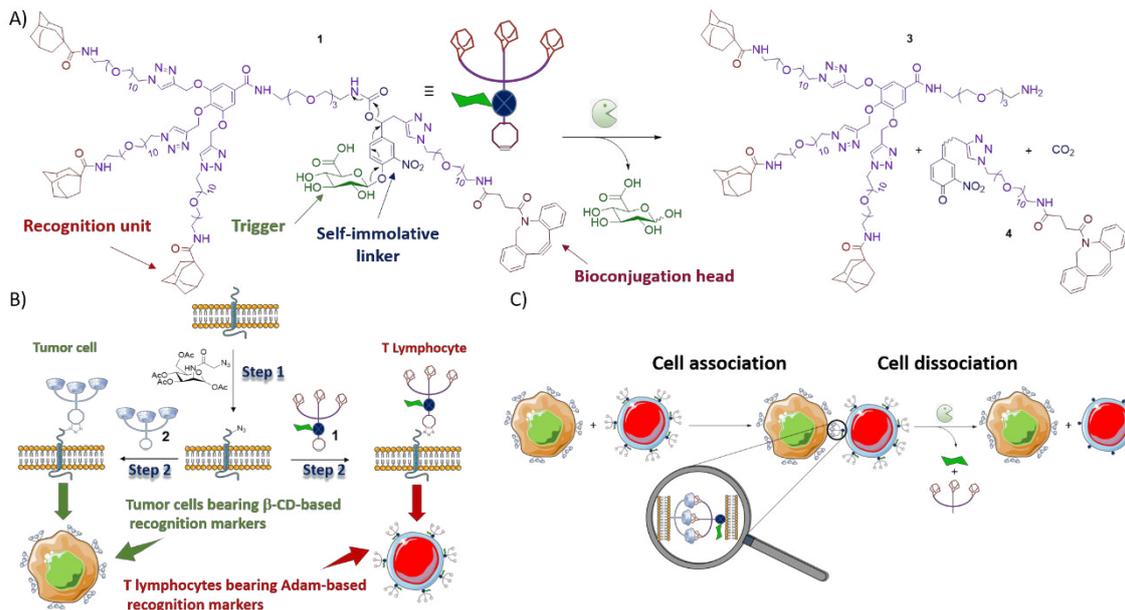
## AN ENZYME-RESPONSIVE SELF-IMMOLATIVE RECOGNITION MARKER FOR MANIPULATING CELL-CELL INTERACTIONS

Spyridon D. Katsakos<sup>1</sup>, Chad Plumet<sup>1</sup>, Mélissa Girard<sup>1</sup>, Isabelle Opalinski<sup>1</sup>, Sébastien Papot<sup>1</sup>

1 University of Poitiers, UMR CNRS 7285, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP) rue Michel-Brunet, TSA 51106, 86073 Poitiers cedex 9, France.

*E-mail: spyridon.katsakos@univ-poitiers.fr*

The development of innovative strategies for cell membrane engineering is of prime interest to explore and manipulate cell-cell interactions. Herein, we designed an enzyme-sensitive recognition marker that can be introduced on the cell surface via bioorthogonal chemistry. Once functionalized in this fashion, the cells gained the ability to assemble with cell partners coated with the complementary marker through non-covalent click chemistry. The artificial cell adhesion induced natural biological processes associated with cell proximity such as the slowdown of cancer cell proliferation. On the other hand, the enzymatic activation of the stimuli-responsive marker triggered the disassembly of cells, thereby restoring the tumor cell proliferation rate. Thus, our study showed that the ready-to-use complementary markers were valuable tools for controlling the formation and the breaking of bonds between cells, offering an easy way to investigate biological processes associated with cell proximity.



**Figure 1.** A) Structure and self-immolation mechanism of the artificial recognition marker **1** in the presence of  $\beta$ -glucuronidase; B) Principle of cell surface marker engineering with the complementary artificial markers **1** and **2**; C) Chemistry with cells: formation and breaking of bonds between cells

### References

1. C. Plumet, S. D. Katsakos, M. Girard, J. Clarhaut, B. Renoux, I. Opalinski and S. Papot, «An enzyme-responsive self-immolative recognition marker for manipulating cell-cell interactions» (under revision in *Adv. Sci. Journal*)

## Synthesis and characterization of nitrogen-doped carbon dots for potential biomedical applications

Escobal M.,<sup>1,2,3</sup> Lecomte-Nana G.L.,<sup>1</sup> Candidato Jr. R.T.,<sup>2,3</sup> & Duclere J.-R.<sup>1</sup>

- 1 Institut de Recherche sur les Céramiques (IRCER), UMR CNRS 7315, Université de Limoges, 12 rue Atlantis, 87068 Limoges, *France*
- 2 Physics Department, Mindanao State University- Iligan Institute of Technology, A. Bonifacio Avenue, 9200, Iligan City, *Philippines*
- 3 Center for Nanoscience Research, Premier Research Institute of Science and Mathematics (PRISM), Mindanao State University- Iligan Institute of Technology, A. Bonifacio Avenue, 9200, Iligan City, *Philippines*

*E-mail address:* [mariel.escobal@unilim.fr](mailto:mariel.escobal@unilim.fr)

Carbon dots (CDs) continued to garner increasing attention among material and analytical sciences, owing to their unique optical properties, biocompatibility, and tunable surface functionalities<sup>1</sup>. The current studies on CDs are focused on improving their functionality by modulating their electronic structure, which helps in controlling their chemical, optical, and electrical properties. Doping with heteroatoms, particularly nitrogen, has shown promise in improving CDs' functionalities for various biomedical applications, including optical imaging, drug delivery, and light-mediated therapies<sup>2</sup>.

Herein, we report the successful synthesis of fluorescent nitrogen-doped carbon dots (N-CDs) from perylenetetracarboxylic dianhydride (PTCDA) and urea via a facile solvothermal synthesis. Transmission electron microscopy (TEM) results showed that the synthesized N-CDs are spherical in shape and have a narrow size distribution with an average of 3.15 nm. Multiple absorption peaks attributed to the  $\pi \rightarrow \pi^*$  and  $n \rightarrow \pi^*$  transitions of the  $sp^2$  conjugated system and surface functional state, respectively, were observed using ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy. Furthermore, photoluminescence (PL) analysis revealed both excitation-dependent and -independent fluorescence which is ascribed to the synergy between core-state and surface-state emissions. Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy confirmed the presence of various carbon-bonded, nitrogen-bonded, and oxygen-bonded surface functional groups. Additionally, the zeta potential of the N-CDs was found to be -31.3 mV, indicating stability of N-CDs in aqueous suspension. These reports indicate that the synthesized N-CDs possess substantial potential for a wide range of applications in the biomedical field. Further investigations are recommended to assess their suitability for innovative bioimaging and theranostic applications

### References

1. Hui, S. "Carbon dots (CDs): basics, recent potential biomedical applications, challenges, and future perspectives". *Journal of Nanoparticle Research*. **2023**, 25(4), 68.
2. Park, Y. et al. "Biocompatible nitrogen-doped carbon dots: synthesis, characterization, and application". *Journal of Materials Chemistry B*. **2020**, 8(39), 8935-8951.

## Synthèse et auto-assemblage de copolymères à blocs pour la texturation de surfaces en carbure de silicium

Perraudin V.,<sup>1</sup> Lucas-Roper R.,<sup>1</sup> Foucaud S.,<sup>1</sup> Damia C.,<sup>1</sup> Renaudie E.,<sup>1</sup> Fleury G.,<sup>2</sup> Cabannes-Boué B.<sup>2</sup>

1 IRCER, UMR CNRS 7315, 12 rue Atlantis, 87068 Limoges Cedex

2 LCPO, UMR CNRS 5629, Allée Geoffroy Saint Hilaire Bâtiment B8, 33615 Pessac CEDEX

*victor.perraudin@unilim.fr*

La réduction des coûts énergétiques passe aussi par l'optimisation de la forme de nos composants. Les garnitures mécaniques jouent un rôle important dans les machines nécessitant une étanchéité entre des pièces en mouvement (pompes, turbines, etc.). Dans l'optique de diminuer les frottements et l'usure de ces garnitures, des études ont mis en avant qu'une texturation de surface par une céramique nanostructurée pouvait être une solution<sup>1</sup>. Dans cette étude, l'intérêt est porté sur les copolymères à blocs afin de générer une céramique nanostructurée en surface des garnitures (figure 1).

La nanostructuration est issue de la propriété intrinsèque des copolymères à blocs. L'association de deux chaînes d'homopolymères de nature chimique différente, liées entre elles par une liaison covalente, formant ainsi le copolymère, permet la génération de films nanostructurés<sup>2</sup>. Suivant la nature chimique des blocs, le degré global de polymérisation et le ratio volumique entre les blocs, il est possible de modifier la morphologie, la périodicité ainsi que la dimension des objets formés en surface. Dans cette étude, le premier des blocs est un polycarbosilane (PCS), un polymère précéramique capable de former une céramique SiC lors d'un traitement thermique approprié. Le second bloc, appelé « bloc sacrificiel » est un polystyrène. La synthèse du polycarbosilane-*b*-polystyrène (PDMSB-*b*-PS) est réalisée par polymérisation anionique séquentielle et les films nanostructurés sont formés par dépôt de type spin-coating<sup>3</sup>. L'objectif de ce travail est d'analyser l'influence des caractéristiques des macromolécules générées au sein des blocs, des traitements thermiques, et des additifs sur la formation de céramiques structurées en surface des objets.

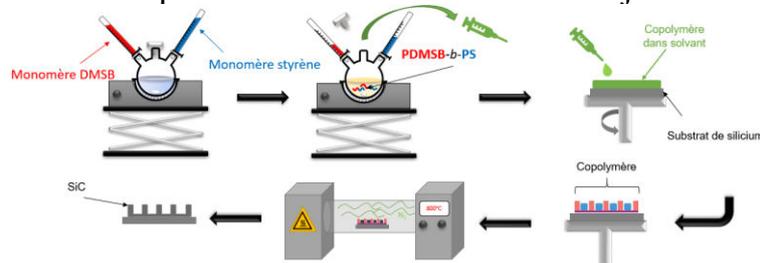


Figure 1: Schéma du procédé

Références (Times New Roman 11)

1. Adjemout, M.; Brunetiere, N. & Bouyer, J. Tribol. Trans., 2018, 61, 1084-1093.
2. Matsen, M. W. & Schick, M., Current Opinion in Colloid & interface Science, 1996, 1, 329-336
3. Nghiem, Q. D. et. Kim, D. Chem. Mater, 2008, vol. 20, no 11, 3735-3739

...

## Fluorures de cuivre, cobalt et fer intimement mélangés résultant de l'insertion de fluor dans un gabarit HDL

Abderraouf Rouag<sup>1</sup>, Régis Porhiel<sup>1</sup>, Kevin Lemoine<sup>1</sup>, Fabrice Leroux<sup>1</sup>, Jean-Marc Grenèche<sup>2</sup>, Diane Delbègue<sup>3</sup>, Cristina Iojoiu<sup>4</sup>, Katia Guérin<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, INP Clermont, CNRS, ICCF, 24, Avenue Blaise Pascal, 63178 Aubière, France.

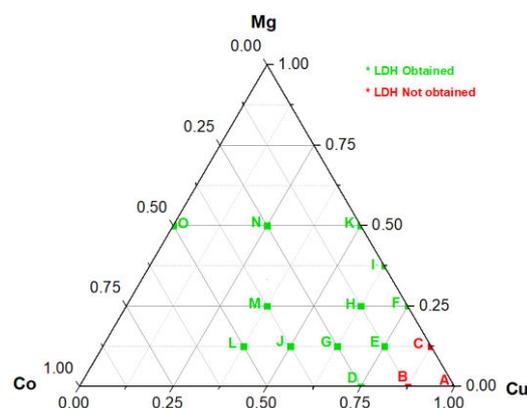
2 Institut des Molécules et des Matériaux du Mans, UMR 6283 CNRS, Le Mans Université, Avenue Olivier Messiaen, 72085 Le Mans Cedex 9, France.

3 Centre National des Etudes Spatiales, 18 avenue Edouard Belin 31 401 Toulouse Cedex 9, France.

4 Laboratoire d'Electrochimie et de Physicochimie des Matériaux et des Interfaces, UMR 5631 CNRS/INPG/UJF, 138402 Saint Martin d'Hères Cedex, France

*Abderraouf.ROUAG@uca.fr*

Notre recherche est dédiée à la création d'une nouvelle catégorie de cathodes utilisant des matériaux multimétalliques fluorés, à base d'un mélange intime composé de  $\text{CuF}_2$ ,  $\text{FeF}_3$  et  $\text{CoF}_2$  en utilisant un hydroxyde double lamellaire comme précurseur. [1] La phase initiale de notre étude a consisté en la synthèse par coprécipitation de nombreuses compositions de type HDL afin de déterminer l'association possible  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  dans une structure HDL (**Figure 1**), conduisant au développement d'une composition théorique prometteuse, notée comme  $(\text{Cu}_{1.5}\text{Co}_{0.5})^{\text{II}}(\text{Fe}_{0.75}\text{Al}_{0.25})^{\text{III}}$ . Par la suite, nous avons soumis ce composé à la fluoration à différentes températures (200, 350 et 500 °C) en utilisant du fluor moléculaire gazeux. Nous avons effectué une caractérisation complète de ces matériaux à l'aide de diverses techniques, notamment la diffraction des rayons X, la spectroscopie Mossbauer, la microscopie électronique à balayage avec analyse dispersive des rayons X et les analyses de spectrométrie de plasma à couplage inductif.



**Figure 1 :** Diverses compositions testées pour différents rapports de métal divalent dans un diagramme ternaire Cu-Mg-Co, représentant des points tels que

(A):  $(\text{Cu}_2)^{2+} (\text{Fe}_{0.5} \text{Al}_{0.5})^{3+}$ , (B):  $(\text{Cu}_{1.75} \text{Co}_{0.25})^{2+} (\text{Fe}_{0.5} \text{Al}_{0.5})^{3+}$ , (C):  $(\text{Cu}_{1.75} \text{Mg}_{0.25})^{2+} (\text{Fe}_{0.5} \text{Al}_{0.5})^{3+}$

1. Rouag, A., Porhiel, R., Lemoine, K., Leroux, F., Grenèche, J., Delbègue, D., Iojoiu, C., & Guérin, K. (2024). Intimately mixed copper, cobalt, and iron fluorides resulting from the insertion of fluorine into a LDH template. Dalton Transactions.

## Impact de la composition chimique des phases secondaires de céramiques SiC/SiAlON sur leurs propriétés électriques

Chaymae ELGHAZOUALI,<sup>1,2</sup> Nicolas PRADEILLES,<sup>1</sup> Vincent RAT,<sup>1</sup> Alexandre MAITRE,<sup>1</sup> Frederic TRENIT,<sup>2</sup>

1 Université de Limoges, CNRS, Institut de recherche sur les céramiques IRCER, UMR 7315, 87000, Limoges, France

2 Société AEVA, 8 Chemin de l'Étang, 16730 Fléac, France

*chaymae.elghazouali@unilim.fr*

Les bougies d'allumage jouent un rôle crucial dans le fonctionnement des moteurs aéronautiques. Elles intègrent des composites céramiques, conçus pour générer une étincelle électrique à leur surface permettant de réduire ainsi la tension de claquage. Cette étincelle permet d'enflammer le mélange air-carburant présent dans la chambre de combustion du moteur, amorçant ainsi le processus de combustion. Le présent travail se concentre plus précisément sur l'étude des composites céramiques de type SiC/SiAlON qui contribuent aux bougies d'allumage (Figure 1). Le mode de fonctionnement de la bougie peut être de la manière suivante : i) l'application d'une haute tension entre les électrodes engendre un courant intense traversant la céramique composite ; ii) à partir d'une tension critique  $V$ , le courant traverse brusquement le matériau et génère une étincelle, représentant le claquage électrique de l'air à proximité de la surface du composite, similaire à une décharge plasma de surface [1].

Toutefois, la maîtrise des propriétés électriques de ces composites présente des verrous scientifiques en raison des variations de la tension de claquage entre les pièces, résultant d'une compréhension limitée des phénomènes de frittage lors de l'élaboration des céramiques composites [2].

Le présent travail vise à analyser ces matériaux complexes, en établissant des liens entre la nature des phases secondaires et, plus particulièrement, de la phase vitreuse sur leurs propriétés diélectriques. Plus précisément, nous nous concentrons sur une phase vitreuse de type SiAlON dont la composition chimique est principalement celle d'un verre oxynitride. Dans le but de mieux comprendre le rôle de cette phase sur les performances du composite, différentes méthodes de densification, telles que le SPS et le frittage naturel, ont été employées pour élaborer cette phase SiAlON avec un bon contrôle de sa composition chimique. Plus particulièrement, les conditions de frittage SPS ont été ajustées afin de faire varier l'état structural, la stoechiométrie de cette phase liante. De manière complémentaire, le rôle de la porosité de la phase matricielle (ici du carbure de silicium) sur les propriétés thermo-physiques des céramiques composites a été examiné et discuté.

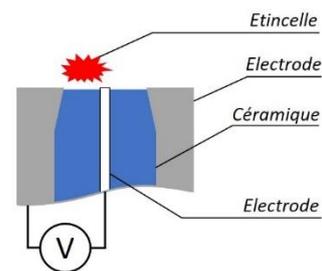


Figure 2: schéma de représentation du fonctionnement d'une bougie

1. A. Jankowiak and P. Blanchart, Electrical behaviour of ceramic composite materials for aero-engine igniters, *Aerospace Science and Technology*, 10 (2006) 207-216.

2. A. Jankowiak, Propriétés électriques de surface de matériaux céramiques composites. Application dans les systèmes d'allumage de moteurs aéronautiques. Thèse d'Université, 2005, Limoges.

## Elaboration de céramiques à base d'aluminate de cérium et relations entre leurs caractéristiques microstructurales et leurs propriétés thermophysiques

H SAIDI<sup>1,2</sup>, M. COEFFE-DESVAUX<sup>1</sup>, N PRADEILLES<sup>1</sup>,  
T. TABARES-MEDINA<sup>2</sup>, A MAÎTRE<sup>1</sup>

1 Univ. Limoges, CNRS, IRCER, UMR 7315, 87000 Limoges, France

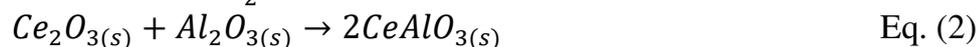
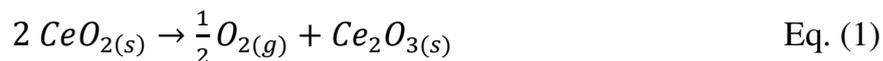
2 THALES AVS FRANCE, 38430 Moirans, France

*hatim.saidi@unilim.fr*

Le nitrure d'aluminium (AlN) est un matériau prometteur en raison de ses bonnes propriétés thermiques et électriques. Ces propriétés en font un matériau d'intérêt pour des applications électriques et des composants de type semi-conducteur. L'utilisation d'un additif est cruciale pour atteindre des taux de densification élevés et *in fine* les propriétés d'usage souhaitées.

Dans le cadre de la présente étude, le dioxyde de cérium (CeO<sub>2</sub>) est utilisé comme additif lors du frittage du nitrure d'aluminium. Des études préliminaires ont montré la formation d'aluminates de cérium (CeAlO<sub>3</sub> et CeAl<sub>11</sub>O<sub>18</sub>) [1]. Pour mieux comprendre l'effet de ces phases, la phase pérovskite (CeAlO<sub>3</sub>) a été synthétisée par deux méthodes :

- i) Soit à partir d'un mélange d'oxydes primaires (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et CeO<sub>2</sub>) ;
- ii) Soit à partir de la synthèse du réactif intermédiaire à savoir le sesquioxyde de cérium (Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Cette étape se traduit par le passage du cation cérium de l'état d'oxydation +IV (Ce<sup>4+</sup>) à l'état d'oxydation +III (Ce<sup>3+</sup>). Selon cette voie, Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est ensuite mélangée avec Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pour former finalement CeAlO<sub>3</sub>. Selon Putnam et al [2], les réactions successives de formation de CeAlO<sub>3</sub> seraient :
- iii)



Les deux voies de synthèse ont été comparées en termes de pureté et de caractéristiques morphologiques, granulométriques de la poudre d'aluminate formée.

Afin d'évaluer les propriétés thermiques et électriques de CeAlO<sub>3</sub>, la poudre synthétisée a été frittée par le procédé de frittage non conventionnel SPS (Spark Plasma Sintering). Les propriétés de l'aluminate de cérium, telles que la conductivité électrique et la conductivité thermique, ont été par la suite évaluées et reliées aux caractéristiques microstructurales.

### Références

1. M. Coëffe-Desvaux, N. Pradeilles, P. Marchet, M. Vandenhende, M. Joinet, et A. Maître, « Comparative Study on Electrical Conductivity of CeO<sub>2</sub>-Doped AlN Ceramics Sintered by Hot-Pressing and Spark Plasma Sintering », *Materials*, vol. 15, no 7, Art. no 7, janv. 2022
2. Putnam, R.L.; Navrotsky, A.; Cordfunke, E.H.P.; Huntelaar, M.E. Thermodynamics of Formation of Two Cerium Aluminum Oxides, CeAlO<sub>3(s)</sub> And CeAl<sub>12</sub>O<sub>19,918(s)</sub>, and Cerium Sesquioxide, Ce<sub>2</sub>O<sub>3(s)</sub> At T= 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* **2000**, 32, 911–921.

## **Analyse de la pollution microplastique dans le bassin de la Seine (France) par archives sédimentaires : première définition des tendances de 1960 à aujourd'hui**

Auteurs : Barbier J.S.<sup>1,2</sup>, Delor-Jestin F.<sup>1</sup>, Ayrault S.<sup>2</sup>, Andanson J.M.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF ;

2 Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement (LSCE), CEA-CNRS UVSQ

*j-sebastien.barbier@doctorant.uca.fr*

De nos jours, il est largement démontré que la pollution par les microplastiques (MP) est omniprésente dans l'environnement. Les MP sont des particules de polymères très majoritairement insolubles dans l'eau de taille comprise entre 5 mm et 1 µm dont l'impact est encore aujourd'hui à définir. Ils ont été caractérisés dans de nombreuses matrices telles que les eaux, les sédiments, le sol, l'air ou le vivant. Les sédiments sont l'une des matrices possibles dans lesquelles les MP peuvent se déposer de manière définitive. Par conséquent, les sédiments sont une matrice clé qui peut être utilisée pour analyser les niveaux historiques de contamination par les MP par des approches couplant datation et analyses spectroscopiques. Ce travail implique la reconstitution spatiale et temporelle de la contamination par les MP dans le bassin de la Seine, en amont et en aval de Paris (France), de 1960 à 2020. La méthodologie développée pour ce travail implique en premier lieu une approche sédimentologique, avec l'identification de sites où un enregistrement représentatif et ininterrompu des MP est possible. Cela est suivi de l'acquisition et de la caractérisation de carottes de sédiments (datation, granulométrie, propriétés des sédiments). Ensuite, le contenu en MP a été extrait de la matrice par élimination successive du contenu minéral puis organique du sédiment, et caractérisé par analyse infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Cela a été réalisé à l'aide d'un imageur micro-IRTF équipé d'une matrice de 128 x 128 détecteurs appelée *Focal Plane Array* (FPA), permettant l'acquisition simultanée de plusieurs milliers de spectres. La résolution spatiale pour ce travail a été fixée à 20 µm. Cette technique permet de superposer l'image optique et l'image chimique des échantillons. Ainsi, le type de polymère de chaque particule MP présente dans chaque échantillon, ainsi que sa taille et sa forme, peuvent être enregistrés. Ce travail montre pour la première fois les concentrations historiques des principaux polymères plastiques (PE, PP, PS, PET, PVC) sur sept décennies dans le bassin de la Seine, et discute des facteurs possibles qui peuvent avoir joué un rôle clé sur ces tendances.



# **Communications Posters**

## Apport de la RMN du solide dans la compréhension du mécanisme de changement de phase BP $\rightarrow$ B<sub>12</sub>P<sub>2</sub>

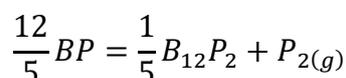
Ghita El Khalfi,<sup>1</sup> Yves Tahan,<sup>1</sup> Olivier Rapaud<sup>1</sup>, Alexandre Maître<sup>1</sup>, Michael Deschamps<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IRCER, UMR CNRS 7315, 12 rue Atlantis, 87068 Limoges Cedex

<sup>2</sup> CEMHTI, UPR CNRS 3079, 1 Av. de la Recherche Scientifique, 45100 Orléans

*Ghita.el-khalfi@etu.unilim.fr*

Découvert en 1891, le phosphore de bore (BP) est un semi-conducteur du groupe III-V, possédant une structure cristalline cubique F4-3m. Dans les années 60-70, la décomposition thermique de la phase BP a été étudiée et le produit de cette décomposition a été identifié comme étant le sous-phosphore de bore (B<sub>12</sub>P<sub>2</sub>), avec en parallèle un dégagement gazeux de P<sub>2</sub> [1]. Ainsi, la réaction globale prendrait la forme de l'équation suivante :



Au final, BP et B<sub>12</sub>P<sub>2</sub>, sont les deux seules phases stables connues à température ambiante du système Bore-Phosphore. Elles présentent des propriétés mécaniques exceptionnelles (dureté Vickers de 30-35 GPa [2]) et des masses volumiques faibles (2,94 et 2,47 g.cm<sup>-3</sup>). Elles sont donc envisagées pour de nombreuses applications. Néanmoins, leur développement industriel est entravé par de longues durées de synthèse et l'utilisation de réactifs toxiques et dangereux. Récemment, des méthodes telles que la synthèse auto-propagée (SHS) et la mécanosynthèse [3-4] ont été déployées ont permis une production à grande échelle tout en maintenant une pureté élevée.

Dans ce contexte, l'étude actuelle se concentre sur la compréhension du mécanisme de transformation du phosphore de bore (BP) en sous-phosphore de bore (B<sub>12</sub>P<sub>2</sub>) par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) à l'état solide. Des poudres de BP traitées thermiquement et partiellement converties en B<sub>12</sub>P<sub>2</sub> ont été caractérisées par RMN afin d'étudier les environnements des noyaux de bore <sup>11</sup>B et de phosphore <sup>31</sup>P. Les premiers résultats obtenus révèlent que la transition de phase entre BP et B<sub>12</sub>P<sub>2</sub> s'accompagne dans les premiers instants d'un désordre structural au sein de la maille cristalline de la phase originelle (BP). Ce désordre pourrait être corrélé au dégagement gazeux de phosphore qui entraînerait la formation d'une concentration importante de défauts ponctuels tels que des lacunes dans la structure cubique de BP. Au final, il serait possible de concevoir la formation d'une phase de type phosphore de bore largement sous-stœchiométrique en phosphore (BP<sub>x</sub>). Ces résultats de RMN ont été associés aux observations menées par microscopie électronique en transmission sur les mêmes échantillons pulvérulents.

### Références

1. A. S. Alikhanyan et al., Russ J Inorg Chem, 1975, 49.
2. V. L. Solozhenko, V. Bushlya, J. Superhard Mater, 2019.
3. V. A. Mukhanov et al., J. Superhard Mater, 2013.
4. Y. L. Godec et al., US10519039B2, 2019

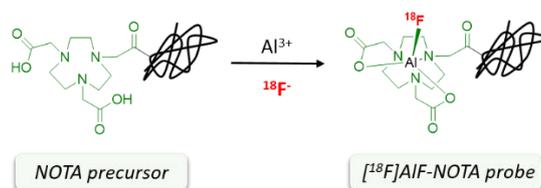
## Toward a reproductive radiolabeling with $\{Al^{18}F\}^{2+}$ complex?

Sébastien Schmitt, Emmanuel Moreau

UMR1240 INSERM/UCA IMoST, 58 rue Montalembert 63000 Clermont-Ferrand

*Sebastien.schmitt@uca.fr*

**Objectives:** Fluoride-18 is the most widely used radionuclide for PET imaging but radiolabeling generally requires drastic conditions (high temperature or basic medium) and time-consuming purification by HPLC. Attractiveness of radiometallation (fast complexation and purification generally performed by SPE) have led to develop, in 2009, a radiolabelling strategy using  $\{Al^{18}F\}^{2+}$  complex to mimic a radiometal. Since then, many groups described various radiolabelling conditions, but radiochemical yields are disparate, and some parameters seem unclear. That is why we propose a comprehensive comparison of the radiolabeling parameters in order to have an optimal and reproductive methodology for future clinical developments. **Methods:** With the aim to obtain probes usable for pretargeting strategies or coupling with peptides, we selected NOTA-PEGn-X (X = N<sub>3</sub> or Tz and n = 0, 4, 11) and NOTA-maleimide precursors as model compounds for optimization studies. Manually radiolabelling of NOTA precursors with  $\{Al^{18}F\}^{2+}$  complex were focused on the following key points: (i) conditioning, and elution of the QMA cartridge (0.9 % NaCl and/or 0.4 M KHCO<sub>3</sub>, 100-200 μL) for the purification of the fluoride-18; (ii) amount of NOTA-precursors compared to Al<sup>3+</sup> (1-10 molar equivalents); (iii) use of NaOAc buffer (pH 4) alone or with organic co-solvent (ACN, EtOH or DMSO 200-700 μL) at 50-90 °C for 5-20 min for radiolabelling step; (iv) geometry of the reaction vessel and (v) cartridge (C18, tC18, HLB or alumina) for purification step. Radiosyntheses were then automated on SynChrom R&D EVOI module where unexpected further optimisations were required. Complexation efficiency, identity of the radiolabeled probes and radiochemical purities were determined by radio-TLC and radio-RP-HPLC. **Results:** [<sup>18</sup>F]AlF-NOTA-PEGn-X were obtained in 50-80 % decay-corrected (dc) radiochemical yield (RCY) after incubation heating of the appropriated precursors, 2 mM AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O and purified <sup>18</sup>F- in 0.9 % NaCl/EtOH mixture at 90 °C for 15 min, followed by SPE purification with Oasis HLB cartridge. The overall procedure time was only 30 min. According to automated method, RCY are ranging from 30 % to 60 % in 40-45 min. In each case, radiolabelled probes were obtained with excellent radiochemical purities (> 99%).



*Références:* McBride *et al*, *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 991–998. Fersing *et al*, *Molecules* **2019**, *24*, 2866, Schmitt *et al*, *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, *480*, 215028

## **In vitro and preliminary in vivo assessment of monocarboxylate transporter ligand as potential radiotracer for single photon emission computed tomography (SPECT) imaging of triple-negative breast cancer**

Sébastien Schmitt,<sup>1</sup> Leslie Bitard,<sup>1</sup> Sophie Besse,<sup>1</sup> Elisabeth Miot-Noirault,<sup>1</sup> Leslie Mazuel,<sup>1</sup> Eric Débiton,<sup>1</sup> Emmanuel Moreau.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, BP 184, F-63005 Clermont-Ferrand, France. Inserm, U 1240, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

*Sébastien.Schmitt@uca.fr*

**Objectives:** Considering the potential of MCT inhibitors in therapy, especially of Triple Negative Breast Cancer (TNBC), the characterization of tumour MCT status by *in vivo* imaging has raised a great interest for patients' stratification. We have initiated a project on the development of potential radiotracers of MCT1/4 transporters for SPECT-CT imaging of metabolic reprogramming in cancer.<sup>1</sup>

**Methods:** Focusing on pyrazole scaffold,<sup>2</sup> three molecular series were designed to afford several radioiodinated compounds, which were tested for their selectivity towards MCT1/4 based on their inhibitory properties towards cellular [<sup>14</sup>C]-lactate uptake in two TNBC cell lines (BT20, MDA-MB-231). The radiolabeling of the compound ICF32-033 with iodine-125 was developed for testing cellular uptake mechanisms and to perform *ex vivo* biodistribution experiment and *in vivo* SPECT imaging.

**Results:** The compound ICF32-033 has demonstrated MCT promising inhibition with a selectivity towards MCT1 against MCT4 (76% vs 23% respectively). Following its radiolabeling, cellular uptake studies with [<sup>125</sup>I]ICF32-033 demonstrated a rapid cellular uptake (42% over 30 min), associated with a temperature-sensitive H<sup>+</sup> co-transport and CCCP agent uncoupling H<sup>+</sup> entry. Competitive inhibition assays were performed with two reference MCT1 inhibitors (AZD3965 and 7-ACC2): 7-ACC2 induced clear inhibition of uptake of radiolabeled compounds on BT20 cells, unlike AZD3965. Biodistribution in tumor-bearing mice (expressed in % injected dose/g tissue) evidenced accumulation of [<sup>125</sup>I]ICF32-033 in caecum and intestine (11.31 ± 4.27 % and 6.72 ± 3.95 % at 3 h, and 6.09% ± 0.81 and 2.51 ± 0.66 %, at 6 h, respectively) after iv administration. But we observed a very low accumulation in BT20 tumors (0.40% ± 0.22 at 6 h for BT20 tumors) with low tumor-to-muscle ratio (1.04 at 6 h). SPECT imaging confirmed the results obtained by biodistribution with low signal in tumors.

**Conclusions:** Although all our *in vitro* results tend to demonstrate that the [<sup>125</sup>I]ICF32-033 is taken up by the MCT transporters and more particularly MCT1, preliminary *in vivo* studies by SPECT imaging evidenced that pharmacomodulation is required to improve biodistribution and pharmacodynamic in this model.

### *References*

1. De la Cruz-López, K. G. et al; Front Oncol 2019, 9.
2. Parnell, K. et al. 2018, US201715839539A.2.

## **BiO<sub>x</sub>F<sub>3-2x</sub> and new Bi/BiOF nanostructure for environmental remediation**

Thomas Erbland,<sup>1</sup> Angélique Bousquet,<sup>1</sup> Pierre Bonnet,<sup>1</sup> Audrey Bonduelle.<sup>2</sup>

1 Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, 63000, Clermont-Ferrand

2 IFP Energies nouvelles, 69360, Solaize

*thomas.erbland@uca.fr*

The environmental emergency requires finding new solutions for energy production and reducing the emission of pollutants. Due to their typical layered structures and satisfying UV or visible light photocatalytic activity, Bi-based semiconductors such as BiVO<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>MoO<sub>6</sub> or bismuth oxyhalides BiOX (with X=Cl, Br, I), are considered as promising photocatalysts for CO<sub>2</sub> photoconversion, photodegradation of pollutants and H<sub>2</sub> production by water splitting. Recently, despite their photocatalytic activity in the UV range, bismuth oxyfluorides BiO<sub>x</sub>F<sub>3-2x</sub> have been extensively investigated for their low recombination rate of photogenerated charges<sup>1</sup>. Besides, research in photocatalysis has focused on ways to optimize the efficiency of photocatalyst. One of them is the use of metal nanoparticles that exhibit localized surface plasmon resonance (LSPR). This phenomenon can efficiently improve photocatalytic performance when combining metal nanoparticles with a semiconductor. As bismuth is known to perform LSPR<sup>2</sup>, combining bismuth metal nanoparticles with bismuth-based photocatalysts seems a promising strategy to improve their activity.

In this work, we have synthesized three bismuth oxyfluorides - BiOF, Bi<sub>7</sub>O<sub>5</sub>F<sub>11</sub> and BiO<sub>0.5</sub>F<sub>2</sub>, by hydrothermal and co-precipitation methods. Samples were characterized by XRD, Raman spectroscopy and DRS. Photocatalytic performances of synthesized compounds are appraised by photodegradation of methyl orange, a pollutant, under UV-visible light. The results were discussed regarding the O/F ratio of the three bismuth oxyfluorides and their band structure. By in situ chemical reduction, we were able to modify BiOF for the first time, forming BiOF decorated with metal bismuth nanoparticles. The optical and photocatalytic properties are discussed considering the heterostructure composition (XRD, Raman) and particle characteristics (SEM). Results were compared with pure BiOF, demonstrating that it is possible to significantly improve its photocatalytic performance.

### *Références*

1. Ren, M.; Teng, F.; Yang, Y.; Zhai, Y.; Gu, W.; Liu, Z.; Liu, Z.; Teng, Y. Influence of O/F ratio on oxygen defect and photochemical properties of Bi<sub>x</sub>O<sub>y</sub>F<sub>z</sub>, *Mater. Des.* **2017**, *131*, 402–409.
2. McMahon, J. M.; Schatza, G. C.; Gray, S. K. Plasmonics in the ultraviolet with the poor metals Al, Ga, In, Sn, Tl, Pb, and Bi. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15*, 5415-5423.

## Mise en place de la radiosynthèse de la molécule ICF01012 marquée à l'iode-131 dans la radiopharmacie expérimentale du Centre Jean-Perrin

Sophie Levesque<sup>1,2</sup>, Paul Agius<sup>1</sup>, Marion Tempier<sup>1</sup>, Sébastien Tarrit<sup>2</sup>, Jean-Michel Chezal<sup>2</sup>, Elisabeth Miot-Noirault<sup>2</sup>, Emmanuel Moreau<sup>2</sup>, Philippe Auzeloux<sup>2</sup>

1 Centre Jean Perrin, Service de Médecine nucléaire, Clermont-Ferrand, F-63011, France

2 Université Clermont Auvergne, INSERM, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, UMR1240, 58 Rue Montalembert, 63005, Clermont-Ferrand Cedex, France

*Philippe.auzeloux@inserm.fr*

Notre laboratoire développe la molécule [<sup>131</sup>I]ICF01012 pour une application en radiothérapie interne vectorisée du mélanome métastatique<sup>1-4</sup>. Pour un transfert clinique, il est nécessaire de mettre au point une radiosynthèse automatisée pour des raisons de radioprotection, de reproductibilité et de traçabilité. Ceci nécessite tout d'abord une adaptation de l'ensemble du process de fabrication et de purification (voir Figure 1). Ensuite, les spécifications pharmaceutiques permettant la libération du médicament expérimental doivent être définies et validées.

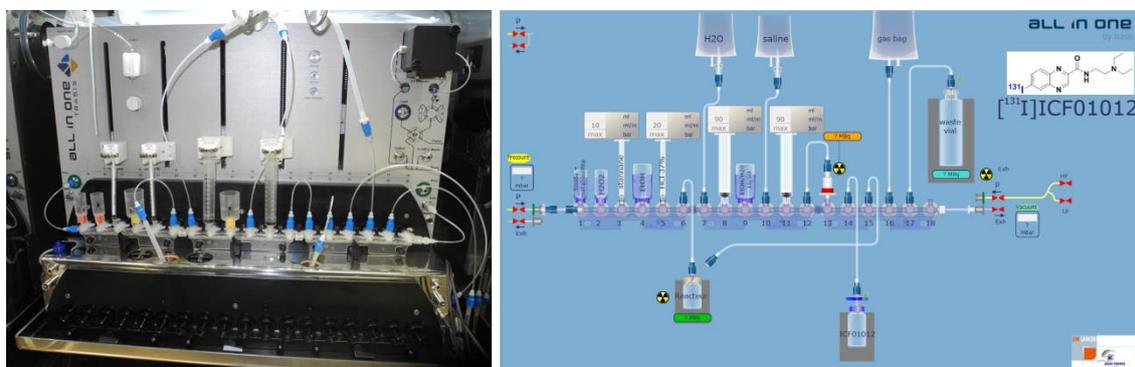


Figure 1. Automate AllinOne équipé de la cassette de production (gauche) et schéma de fonctionnement (droite)

Ce travail a permis de constituer le DME I soumis avec succès à l'ANSM dans le cadre de l'étude clinique MELRIV1 (NCT03784625)<sup>5</sup>.

1. Chezal J M et al., Labelled analogues of halobenzamides as radiopharmaceuticals, brevet PCT WO2008012782, **2008**.
2. Chezal J M et al., Evaluation of radiolabeled (hetero)aromatic analogues of N-(2-diethylaminoethyl)-4-iodobenzamide for imaging and targeted radionuclide therapy of melanoma. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 3133-3144.
3. Cachin, F et al., Diagnostic and therapeutic strategies in melanoma: Contribution of nuclear medicine. *Médecine Nucléaire* **2015**, 39(5), 458-464.
4. Rouanet J et al., Benzamide derivative radiotracers targeting melanin for melanoma imaging and therapy: Preclinical/clinical development and combination with other treatments. *Pharmacol Ther.* **2021**, 224, 107829.
5. Thivat E et al., Phase I study of [<sup>131</sup>I] ICF01012, a targeted radionuclide therapy, in metastatic melanoma: MELRIV-1 protocol. *BMC Cancer* **2022** Apr 15;22(1), 417.

## **Functionalization of gold nanoparticles by SPAAC reaction for PDT treatment of Dubreuilh's melanoma**

Dhifaoui S<sup>1</sup>., Jean-Michel Chezal<sup>1</sup>., Messaoud F<sup>1</sup>., Tarrit S<sup>1</sup>., Besse S<sup>1</sup>., Richard D<sup>2</sup>., Rouanet J<sup>1</sup>., Miot-Noirault E<sup>1</sup>., Maunit B<sup>1</sup>., Quintana M<sup>1</sup>.

1 Université Clermont Auvergne, INSERM, UMR1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, France

2 Université Clermont Auvergne, INSERM, U1107, NEURO-DOL, CHU Clermont-Ferrand, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Clermont-Ferrand, France

*selma.dhifaoui@uca.fr*

Our work focuses on Photodynamic Therapy (PDT) for the treatment of Dubreuilh melanoma or lentigo maligna, which is a subtype of melanoma representing between 5 to 10% of cutaneous melanomas. The PDT is a minimally invasive treatment based on the activation of a photosensitizer (PS) under light irradiation.

We present the development of a vectorized nano-platforms for active targeting of melanocortin 1 receptor (MC1R) that is overexpressed in melanoma. The constitution of the nanoplatform was carried by surface functionalization of azide-decorated gold nanoparticles (AuNPs-PEG-N<sub>3</sub>) through strain-promoted alkyne-azide cycloaddition (SPAAC) using NDP-MSH peptide recognizing MC1R and the PS substance pyropheophorbide a (PPa).

The strategy consists in three steps: 1) the synthesis of NDP-MSH conjugated with DBCO in a highly selective manner: at the lysine (Lys) or at the N-terminus site followed by the *in vitro* validation affinity of the ligands to MC1R, 2) the synthesis and characterization of the PPa conjugated with DBCO and 3) the surface functionalization of AuNPs-PEG-N<sub>3</sub> with NDP-MSH or PPa DBCO conjugates.

The results show that the incorporation of DBCO at Lys or N-terminus position of NDP-MSH does not modify their affinity to the MC1R receptor in comparison to the native peptide based on the IC<sub>50</sub> results (0,39 et 0,32 nM vs 0,10 nM respectively). The choice of PPa was made taking into consideration its excitation wavelength (660 nm) essential to avoid the maximum melanin absorption (strong between 200-400 nm and declining from 400 to 800 nm) and the possibility of a specific conjugation at the carboxylic terminal group. The conjugate PPa-DBCO was obtained in good yield (81%) and was confirmed by HRMS. The functionalization of gold nanoparticles by NDP-MSH-(Lys)-DBCO, or PPa-DBCO and their purification protocols have been optimized. The characterization demonstrated the success on the nanoparticle's functionalization.

## Synthesis and comparison of DOTA, NODAGA and 15-5 chelators for <sup>64</sup>Cu-labelling of immunoconjugates.

Maisonial-Besset A.,<sup>1</sup> Witkowski T.,<sup>1</sup> Besse S.,<sup>1</sup> Quintana M.,<sup>1</sup> Gaumet V.,<sup>1</sup>  
 Cordonnier A.,<sup>1</sup> Alliot C.,<sup>2</sup> Vidal A.,<sup>2</sup> Tarrit S.,<sup>1</sup> Briat A.,<sup>1</sup> Miot-Noirault E.,<sup>1</sup>  
 Chezal J-M.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, INSERM, UMR 1240, F-63000 Clermont-Ferrand,  
 France, 2 GIP Arronax, Saint-Herblain, France  
[aurelie.maisonial@uca.fr](mailto:aurelie.maisonial@uca.fr)

The development of <sup>64</sup>Cu-based immuno-PET radiotracers requires the use of copper-specific chelators, modified with functional groups allowing a convenient bioconjugation, and called bifunctional chelators (BFCs). However, the stability and kinetic inertness of copper-chelator complexes are highly important and challenging to limit *in vivo* bioreduction, transmetallation and/or transchelation with human copper-binding proteins. Another limiting factor is the radiochemical conditions required for copper chelation that can be incompatible with heat-sensitive biomolecules such as monoclonal antibodies (mAbs). Based on the excellent *in vivo* kinetic inertness of the [<sup>64</sup>Cu]Cu-15-5 complex<sup>1</sup> obtained under mild radiolabelling conditions, we explore herein the potential of this macrocycle for the <sup>64</sup>Cu-labelling of mAbs. For comparison, three BFCs including 15-5, NODAGA and DOTA azamacrocycles containing a pendant azadibenzocyclooctyne (ADIBO) moiety were synthesized and covalently linked to azide-functionalized trazimera, an anti-HER2 mAb, through strain-promoted azide-alkyne cycloaddition. After purification, MALDI-TOF MS analyses confirmed the conjugation of 3 to 4 BFCs per mAb (i.e. 3.74±0.18, 3.64±0.16 and 3.89±0.22 for 15-5, DOTA- and NODAGA-trazimera, respectively). Then, <sup>64</sup>Cu-labelling of the chelator-trazimera conjugates was optimised and quantitative <sup>64</sup>Cu-incorporation (>99%) was easily achieved for 15-5 and NODAGA-trazimera after 15 min at room temperature for molar activity as high as 102 GBq/μmol. Conversely, for DOTA-trazimera, a 5-fold higher amount of immunoconjugate, prolonged reaction time (60 min), and heating (37°C) were required to achieve radiochemical yields of 89%. PD-10 size-exclusion chromatography purification was then mandatory to reach a radiochemical purity >98%. The three radioimmunoconjugates were stable in phosphate buffer at room temperature over 24 h. However, the stability of <sup>64</sup>Cu-radiolabelled 15-5- and NODAGA-trazimera at 37 °C in mouse serum or in the presence of challenging EDTA was significantly higher than that of DOTA analogue (e.g. % unchanged radiotracer: 99.9% for 15-5; 99.8% for NODAGA and 86.2% for DOTA after 1 h incubation with 5 000-fold molar excess of EDTA). Finally, similar IRF values (ranging from 88 to 94%) were obtained for the three radioimmunoconjugates. To confirm these encouraging results, biodistribution and metabolism studies in HER-2 positive BT474 xenografts in Balb/c nude female mice are ongoing.

### References

1. Denis, C.; Gaumet, V.; Vidal, A.; Auzeloux, P.; Madelmont, J.C.; Miot-Noirault, E.; Chezal, J.M. WO2016016272, 2016.2.

## Automated one-pot two-step radiosynthesis of (S)-[<sup>18</sup>F]FETrp for PET imaging of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1).

Maisonial-Besset A.,<sup>1</sup> Kryza D.,<sup>2,3</sup> Kopka K.,<sup>4,5</sup> Moreau E.,<sup>1</sup> Wenzel B.,<sup>4</sup>  
Chezal J-M.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, INSERM, Molecular Imaging and Theranostic Strategies, UMR 1240, F-63000 Clermont-Ferrand, France

2 Imthernat, LAGEPP, CNRS UMR 5007, Université de Lyon, Hospices Civils de Lyon, F-69622, Lyon, France.

3 Lumen Nuclear Medicine group, Hospices Civils de Lyon et Centre Léon Bérard, F-69008 Lyon, France.

4 Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research, Research Site Leipzig, 04318 Leipzig, Germany.

5 Technische Universität Dresden, School of Science, Faculty of Chemistry and Food Chemistry, 01062 Dresden, Germany.

[aurelie.maisonial@uca.fr](mailto:aurelie.maisonial@uca.fr)

(S)-1-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)tryptophan ((S)-[<sup>18</sup>F]FETrp) is a promising PET radiotracer under clinical investigation for imaging indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) activity.<sup>1</sup> IDO1 is one of the main enzymes involved in the tryptophan metabolism, and plays a significant role in several diseases, including cancers. To date, the radiosynthesis of this tryptophan analogue remains highly challenging due to partial racemization occurring during the nucleophilic radiofluorination step and subsequent complicated purification processes. These issues result in prolonged reaction times and low radiochemical yields, which could ultimately impede the widespread use of this radiotracer. In this study, we develop a short, epimerization-free and efficient automated procedure for the radiosynthesis of (S)-[<sup>18</sup>F]FETrp under “low base” radiofluorination conditions. To this end, enantiomerically pure (S)- and (R)-FETrp references as well as their corresponding (S)- and (R)-tosylate precursors were obtained from *N*<sup>α</sup>-Boc-(L/D)-tryptophan in 2 and 4 steps, respectively. Manual optimisation of the radiolabelling conditions using tetrabutylammonium [<sup>18</sup>F]fluoride resulted in >90% radiochemical conversion with more than 99% enantiomeric purity. Then, the (S)-[<sup>18</sup>F]FETrp radiosynthesis was fully automated on a SynChrom R&D EVOI module to produce the radiotracer in 55.2 ± 7.5% radiochemical yield, 99.9% radiochemical purity, 99.1 ± 0.5% enantiomeric excess, and molar activity of 53.2 ± 9.3 GBq/μmol (n = 3). This optimised and robust production method could facilitate further investigations of this relevant PET radiotracer for imaging IDO1 activity.

### References

1. Song X, Si Q, Qi R, Liu W, Li M, Guo M, Wei L, Yao Z. *Front Immunol.* **2021**; *12*: 800630. doi: 10.3389/fimmu.2021.800630.
2. Maisonial-Besset A, Kryza D, Kopka K, Levesque S, Moreau E, Wenzel B, Chezal J-M. *EJNMMI Radiopharm Chem.* **2024** Apr 2;9(1):28. doi: 10.1186/s41181-024-00256-0.

## A 3<sup>rd</sup> generation antibody-drug conjugate with improved linker design to enhance biodistribution profile and *in vivo* efficacy

Auvert, E.;<sup>1</sup> Maisonial-Besset, A.;<sup>2</sup> Witkowski, T.;<sup>2</sup> Douez, E.;<sup>3</sup> Jolivet, L.;<sup>4</sup> Aubrey, N.;<sup>4</sup> Allard-Vannier, E.;<sup>3</sup> Chezal, J. M.;<sup>2</sup> Joubert, N.;<sup>1,\*</sup> Denevault-Sabourin, C.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>UMR 1100 CEPR (Team 2), INSERM, UT, 37200 Tours, France,

<sup>2</sup>UMR 1240 IMOST, INSERM, UCA, 63000 Clermont-Ferrand, France,

<sup>3</sup>UPR 4301 CBM (Team NMNS), CNRS, 45071 Orléans, France,

<sup>4</sup>UMR 1282 ISP (Team BioMAP), INRAE, UT, 37200 Tours, France,

\* Correspondence: [caroline.denevault@univ-tours.fr](mailto:caroline.denevault@univ-tours.fr), [nicolas.joubert@univ-tours.fr](mailto:nicolas.joubert@univ-tours.fr)

Antibody-drug conjugates (ADCs) combine a highly potent cytotoxic agent (drug or payload) conjugated through a suitably constructed linker onto a monoclonal antibody directed to a tumor-selective antigen. The aims of this approach are to reduce systemic toxicity of the payload while enhancing antitumor efficacy. There are currently 14 ADCs approved worldwide that are successfully implemented in clinical strategies, while more than 200 clinical trials involving ADCs are actually either recruiting or active. An important characteristic of ADCs is the drug-to-antibody ratio (DAR) defined by the average number of cytotoxic drugs conjugated onto the antibody.<sup>1</sup>

Despite their recent keen interest, one of the major drawbacks associated with ADCs targeting solid tumors is their insufficient activity at the maximum tolerated dose (MTD) upon repeated doses, leading many of them being discontinued after failing to progress beyond clinical phase 2. This suggests there are still unmet parameters needing to be optimized in order to reach further translational successes. One of these parameters is the control of the linker hydrophobicity, as it limits the number of payloads that can be conjugated onto an antibody without degrading severely its pharmacokinetic properties. To this purpose, we developed a new pegylated linker, allowing the site-specific conjugation of a payload onto trastuzumab to generate ADCs with a DAR of 8. While our prototype ADC was not optimized using monomethyl auristatin E (MMAE),<sup>2</sup> we managed to obtain a suitable 3<sup>rd</sup> generation ADC using exatecan (EXA), which presented similar properties in HER2-positive breast cancer models as the best 3<sup>rd</sup> generation ADC on market: trastuzumab deruxtecan (Enhertu<sup>®</sup>). We will present the design, synthesis of linkers and production of our immunoconjugates as well as their *in vitro* (cytotoxicity and internalization) and *in vivo* (biodistribution and antitumor efficacy) evaluations in several breast cancer models.

### References

1. Joubert, N.; Beck, A.; Dumontet, C.; Denevault-Sabourin, C. Antibody – Drug Conjugates : The Last Decade. *Pharmaceuticals* **2020**, 235.
2. Douez, E.; Allard-Vannier, E.; Amar, I. A. M.; Jolivet, L.; Boursin, F.; Maisonial-Besset, A.; Witkowski, T.; Chezal, J. M.; Colas, C.; Letast, S.; Auvert, E.; Denevault-Sabourin, C.; Aubrey, N.; Joubert, N. Branched Pegylated Linker-Auristatin to Control Hydrophobicity for the Production of Homogeneous Minibody-Drug Conjugate against HER2-Positive Breast Cancer. *J. Control. Release* **2024**, 366, 567–584.

## **A new fluorescent probe for the detection of acetylcholinesterase inhibitors using HPTLC Effect Directed Assay in complex matrixes.**

M. Gainche<sup>1</sup>, N. Delporte<sup>1</sup>, C. Michelin<sup>1</sup>, E. Jagu<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF, 63000 Clermont-Ferrand, France

*Mael.gainche@sigma-clermont.fr*

High Performance Thin Layer Chromatography (HPTLC) is a method allowing an effect-directive analysis that enables a separation and an identification of biologically active substances on a TLC plate and allows a high throughput screening for enzymatic inhibition activity. Bioautography became, in the last decades, a very efficient way to find out new active compounds in complex matrixes such as bacteria, plant or fungus extracts. This presentation/poster show a new bioautography method for the detection of Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors using a coumarin derivative fluorescent probe, 4-methylumbelliferyl acetate. Discovery of new AChE inhibitors could be a main target for the development of new treatment for Alzheimer disease. Our method combines advantages of bioautography and the high sensibility detection of a fluorescent probe. Accordingly, we managed to decrease y three times the limit of detection and quantification (between 0.3 and 1 ng per band for galantamine) usually obtained with a chromophore method on this enzyme activity detection. We validated this method analytically, as well as the evaluation of true and false positive. Therefore, our new method was applied on 14 mushroom extracts, and we highlight a new potential AChE inhibitor (variegatic acid) in an extract of *Xerocomellus chrysenteron*.

## Design and synthesis of TRIP8b-HCN inhibitors to prevent pain-related peripheral neuropathy

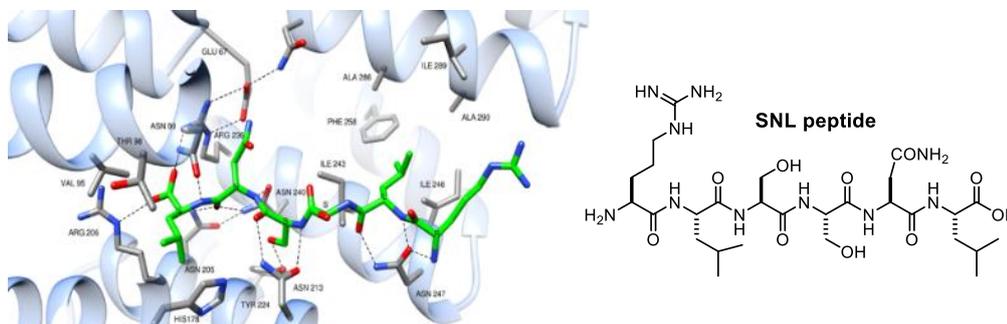
Sarr S.,<sup>1</sup> Bordas Z.,<sup>1</sup> Morez M.,<sup>2</sup> Aissouni Y.,<sup>2</sup> Prival L.,<sup>2</sup> Bourinet E.,<sup>3</sup> Nauton L.,<sup>1</sup>  
 Faure S.,<sup>1</sup> Wersinger E.,<sup>2</sup> Roy O.,<sup>1</sup> Busserolles J.,<sup>2</sup> Taillefumier C.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, ICCF, Clermont–Ferrand

2 Université Clermont Auvergne, INSERM U1107, NEURO-DOL, Clermont–Ferrand

3 Institut Génomique Fonctionnelle – CNRS UMR 5203 – INSERM U1191 – Montpellier  
*souleymane.sarr@uca.fr, zacharie.bordas@doctorant.uca.fr*

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common adverse side effect of several anticancer agents, such as oxaliplatin used in the treatment of solid tumors including colorectal cancer. These adverse effects may seriously affect the patients' quality of life which can lead clinicians to reduce the drug dosage and/or to opt for non-neurotoxic agents, with the risk of limiting the effective clinical outcome. HCN channels are widely distributed throughout pain pathways and play an important role in the development and maintenance of neuropathic pain.<sup>1</sup> Nonselective HCN blockers have been shown to alleviate pain symptoms in rodent neuropathic pain models. Their cardiac side effects, however limit the clinical translation of their use to treat neuropathic pain.<sup>2</sup> Interestingly, the function of HCN is tightly regulated by its auxiliary subunit, tetratricopeptide repeat-containing Rab8b interacting protein (TRIP8b), which is not expressed in the heart. In this context, targeting TRIP8b-HCN interaction opens an innovative strategy to modulate HCN over activity in pain states without affecting cardiac functions. Based on the cocrystal X-ray structure of the tetratricopeptide repeat region (TPR) of TRIP8b with the C-terminus sequence<sup>3</sup> and MD simulations we have designed peptidomimetic molecules targeting TRIP8b-HCN interaction. These are mimics of the SNL peptide corresponding to the C-terminus of the HCN channel. Among the synthesized compounds, a hit peptoid YC-55 demonstrated a dose-dependent analgesic effect in OIPN mice when administered either by i.t. or systemic routes.<sup>4</sup>



### References

1. (a) Dunlop, J. et al. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 1767. (b) Lewis, A. S. et al. *Mol. Cell Neurosci.* **2011**, *46*, 357.
2. (a) Descoeur, J. et al. *EMBO Mol. Med.* **2011**, *3*, 266. (b) Young, G. T. et al. *Pain* **2014**, *155*, 1708
3. Bankston, J. R. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2012**, *109*, 7899
4. Busserolles, J.; Bourinet, E.; Taillefumier, C.; Roy, O.; Nauton, L.; Aissouni, Y. **2022**, FR3114739.

## Synthèses et propriétés photocatalytiques d'oxyfluorure de bismuth de structure Aurivillius ( $\text{Bi}_2\text{TiO}_4\text{F}_2$ )

Lucas Pelat,<sup>1</sup> Kevin Lemoine,<sup>1</sup> Thomas Erbland,<sup>1</sup> Pierre Bonnet.<sup>1</sup>

1. Université Clermont Auvergne, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, 63178 Aubière, France;

*lucas.pelat@uca.fr*

L'augmentation de la pollution liée à l'industrialisation pousse la recherche à se pencher sur de nouveaux photocatalyseurs pour la dégradation des polluants. Dans ce contexte, les oxyfluorures de bismuth de formules  $\text{BiO}_x\text{F}_y$ <sup>[1]</sup> et  $\text{Bi}_2\text{TiO}_4\text{F}_2$ <sup>[2]</sup>, semi-conducteurs actifs en photocatalyse, à la fois stables et non toxiques, sont de bons candidats. Cependant, ces matériaux sont rarement utilisés seuls en raison de leur bande interdite dans l'UV et de la faible séparation des charges photogénérées<sup>[3]</sup>. De ce fait, le mélange de photocatalyseurs de manière intime permet d'aboutir à des hétérojonctions et d'améliorer la cinétique de dégradation. En effet, ce phénomène induit notamment une diminution de la recombinaison électron-trou et une augmentation de la gamme solaire absorbable<sup>[4]</sup>. Cette étude porte sur la synthèse du semi-conducteur  $\text{Bi}_2\text{TiO}_4\text{F}_2$  par deux voies de synthèse : solvothermale et céramique. La première citée permet d'aboutir à des particules nanométriques, contrairement à la voie céramique où des microparticules sont obtenues et caractérisées au microscope électronique à balayage (MEB). De plus, la variation des conditions expérimentales de la voie solvothermale permet d'obtenir des systèmes polyphasés (figure 1). Les morphologies observées au MEB laissent apparaître une intimité entre les particules de ces systèmes pouvant conduire à des hétérojonctions, dont les compositions peuvent être contrôlées, et déterminées par affinement Rietveld des données de diffraction des rayons X. Le système  $\text{Bi}_2\text{TiO}_4\text{F}_2/\text{Bi}_7\text{O}_5\text{F}_{11}$  est étudié sur deux mélanges, 72:28 et 98:2, et comparé aux composés purs, pour la photodégradation du méthyl orange, sous irradiation UV. Les mesures par spectroscopie UV-visible montrent une vitesse de dégradation plus élevée pour les mélanges, avec le meilleur résultat issu du plus faible taux d'hétérojonctions (98:2), par rapport aux phases pures.

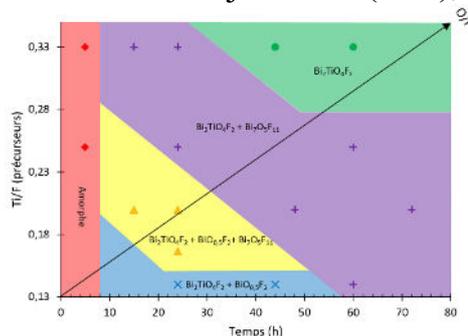


Figure 1 : Diagramme de prédominance des différents mélanges obtenus par voie solvothermale

1. Wang, C.; Ran, W.; Du, P.; Li, W.; Luo, L.; Wang, D. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (16), 11801–11813.
2. Lei, S.; Gao, X.; Cheng, D.; Fei, L.; Lu, W.; Zhou, J.; Xiao, Y.; Cheng, B.; Wang, Y.; Huang, H. A. *Eur J Inorg Chem* **2017**, *2017* (13), 1892–1899.
3. Vinoth, S.; Pandikumar, A. *Materials Today Chemistry* **2024**, *36*, 101924.
4. Chen, C.-C.; Fu, J.-Y.; Chang, J.-L.; Huang, S.-T.; Yeh, T.-W.; Hung, J.-T.; Huang, P.-H.; Liu, F.-Y.; Chen, L.-W. *Journal of Colloid and Interface Science* **2018**, *532*, 375–386.

## Synthèse de nanoparticules à base de Bi par pulvérisation sur liquides ioniques pour des applications en photocatalyse

Mathieu Adenot,<sup>1</sup> Jean-Michel Andanson,<sup>1</sup> Angélique Bousquet<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, 63178 Aubière, France

[mathieu.adenot@uca.fr](mailto:mathieu.adenot@uca.fr)

Dans un contexte de transitions énergétique et environnementale, les photocatalyseurs actifs sous irradiation solaire sont une technologie cruciale pour atteindre les objectifs mondiaux de durabilité. Les oxyhalogénures de bismuth BiOX sont étudiés en ce sens car ils possèdent une structure en couches alternées  $[\text{Bi}_2\text{O}_2]^{2+}$  et  $[\text{X}_2]^{2-}$  générant un champ électrique interne favorable à la séparation et à la mobilité des charges. Parmi ces composés, les oxyfluorures de bismuth ( $\text{Bi}_x\text{O}_y\text{F}_z$ ) présentent l'avantage d'une position de bande de conduction supérieure favorisant les réactions de réduction. Cependant, en raison d'une bande interdite élevée de l'ordre de 3,40 eV, il apparaît nécessaire d'élargir sa gamme d'absorption de lumière vers le visible, par exemple en l'associant à des nanoparticules de métal à effet plasmonique. De manière plus générale, la nanostructuration de composés à base de bismuth (oxyfluorures ou métal) apparaît comme une approche prometteuse permettant de former des hétérojonctions tout en augmentant les surfaces en contact avec le milieu à traiter, augmentant ainsi le rendement photocatalytique.

Dans cette étude, on s'intéresse à des nanoparticules obtenues par pulvérisation cathodique d'une cible de bismuth, en atmosphère inerte ou réactive de  $\text{Ar}/\text{O}_2/\text{CF}_4$ , sur différents liquides ioniques (IL). Le choix de ces liquides est avant tout conditionné par les contraintes de vide secondaire nécessaires à la pulvérisation cathodique car leurs faibles pressions de vapeur en limite suffisamment l'évaporation. Trois conditions de pulvérisation (50W, 3h, 30 sccm de mélanges  $\text{Ar}/\text{O}_2/\text{CF}_4$ ) ont été testées sur quatre liquides ioniques ( $[\text{C}_1\text{C}_4\text{Im}][\text{NTf}_2]$ ,  $[\text{C}_1\text{C}_4\text{Im}][\text{DCN}]$ ,  $[\text{C}_1\text{C}_4\text{Im}][\text{PF}_6]$ ,  $[\text{C}_1\text{C}_2\text{Im}][\text{NTf}_2]$ ) choisis selon la variabilité de leur tension de surface et/ou de leur viscosité. Toutes les conditions de pulvérisations ont produit des suspensions de nanoparticules stables à l'exception de deux conditions sur  $[\text{C}_1\text{C}_4\text{Im}][\text{DCN}]$  qui ont conduit à la formation d'un film en surface des suspensions. Des caractérisations élémentaires et structurales (DRX, SAXS, Raman, XPS, MET, DLS) devront permettre de déterminer quelles phases de  $\text{Bi}_x\text{O}_y\text{F}_z$ , quelle quantité de Bi métallique et quelles formes ont été obtenues. Des caractérisations fonctionnelles par UV-visible et photodégradation de méthylorange seront réalisées pour déterminer la valeur de la bande interdite et l'activité photocatalytique en dépollution des composés obtenus.

## ***Narcissus pseudonarcissus* L. and *Narcissus poeticus* L.: a source of antiviral compounds active against coronavirus**

Maël Gainche, Marie Chastanet, Estelle Trouvé, Pierre Chalard, Isabelle Ripoche

Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand.

*Isabelle.ripoche@sigma-clermont.fr*

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, for which the first cases were detected in China in 2019, has recently started its ninth pandemic waves. In a recent overview, the World Health Organization (WHO) estimated that this disease, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has infected over 640 million people and killed more than 6 million people over the world. Plants are considered as inexhaustible sources of novel bioactive compounds and recent reviews demonstrated that plants are rich in antiviral active compounds and particularly active against coronavirus. In this context we investigated the antiviral activity of plants growing in Auvergne, a region of France possessing a diversified flora, and we evaluated the chemical profile and the antiviral potency of two plants. Our study described the isolation, characterization of specific alkaloid derivatives from two plants of the *amaryllidaceae* family: *Narcissus pseudonarcissus* L. and *Nasricussus poeticus* L. We isolated two major alkaloids from *N. pseudonarcissus*. and four major compounds from *N. poeticus*. Among these six alkaloids, one was a new compound that was never been described and another one showed a similar antiviral activity on SARS-CoV-2 as Remdesivir, used as a control, with an  $IC_{50}$  of around  $1 \mu M$ . We also determined the selectivity index between cytotoxicity and antiviral activity which was around 4.7.

## **Surfactant mediated intercalation of piroxicam hydrophobic drug into layered double hydroxides: Probing the structural features by the photophysical behaviour of piroxicam**

Nawal Fodil Cherif <sup>1,2</sup>, François Réveret <sup>1</sup>, Vagner Magri <sup>3</sup>, Anthony Barros <sup>1</sup>, Fabrice Leroux <sup>1</sup>, Damien Boyer <sup>1</sup>, Vera Regina Leopoldo Constantino <sup>3</sup>, Christine Taviot Guého <sup>1,\*</sup>

1 Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, UMR-CNRS 6296, Université Clermont Auvergne, Campus des Cézeaux, 24 avenue des Landais, B.P. 800 26, 63171 Aubière, France.

2 Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC), B.P. 384, Zone Industrielle Bou-Ismaïl, Tipaza, Algeria.

3 Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, USP, Av. Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000, São Paulo, São Paulo, Brazil. christine.taviot-gueho@uca.fr

Piroxicam (PIR), a water-insoluble drug with ionisable properties, can adopt various prototropic forms and conformations which make its structural and dynamic properties highly dependent on its environment. In this study, PIR was entrapped on dodecyl sulphate (DS) micelles and subsequently incorporated it into Zn<sub>2</sub>Al layered double hydroxides using the coprecipitation method. The structural and chemical properties of the Zn<sub>2</sub>Al-DS@%PIR samples prepared at pH 8.5 with different PIR contents, were assessed by X-ray diffraction, Fourier transform infrared/ultraviolet-visible spectroscopies and thermal analysis. In addition, by exploiting PIR's photochemical properties in both solid-state and solution, we gained deeper insights into PIR molecular arrangement within the LDH interlayer space was investigated. FTIR results showed the stabilization of photochemically prototropic zwitterionic PIR, while thermal analyses revealed an improved thermal stability of PIR within the Zn<sub>2</sub>Al-DS@%PIR samples with a maximum PIR loading content of 2.05 wt%. Interestingly, under pH synthesis, fluorescence results clearly confirm the intercalation of PIR in LDH, both as global neutral and anionic forms, and allow us to infer their location in the interlayer space.

## Surface-engineered CuO microstructured particles for cavitation bubble assisted catalytic reactions

Valarmathi Mahendran,<sup>1</sup> Sabine Valange,<sup>1</sup> Prince Amaniampong,<sup>1</sup> François Jérôme,<sup>1</sup> Xie Zhangyu,<sup>2</sup> Wen (Paul) Liu,<sup>2</sup>

1 University of Poitiers, CNRS, IC2MP, B1, 1 rue Marcel Doré, 86073 Poitiers

2 Nanyang Technological University, SCCEB, 50 Nanyang Avenue, Singapore

*sabine.valange@univ-poitiers.fr*

The electrification of the chemical industry has spurred innovative approaches to activate and transform chemicals, with a particular focus on catalysis using cavitation bubbles. Our research addresses the key scientific question of selectively confining cavitation events on the catalyst surface to enhance energy transfer. We demonstrated this concept using the decomposition of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) as a model reaction, showcasing the efficiency of well-engineered CuO surfaces by properly designing a so-called multicavities CuO (CuO-MC).

In our study, we harnessed high-frequency ultrasound (496 kHz) under an Ar/O<sub>2</sub> gas mixture atmosphere to induce cavitation in neat water. The water vapor within cavitation bubbles undergoes pyrolysis, generating •OH and •H radicals that recombined to form H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>. After 60 min of irradiation, the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentration reached 5.1 mmol/L, with a rate of  $1.39 \times 10^{-6}$  mol/L s. Remarkably, the presence of CuO-MC led to an 88% reduction in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, resulting in 0.6 mmol/L (rate of  $1.68 \times 10^{-7}$  mol/L s). This reduction indicated the in-situ decomposition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> near the CuO-MC surface, highlighting the catalyst's role in catalyzing radical-generating cavitation events. A hot filtration test provided further evidence of CuO-MC's interaction with sonocatalytically generated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, demonstrating a notable increase in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation rate comparable to reaction with neat water. To emphasize the significance of surface engineering, CuO-DS (dense spheres) was synthesized as a benchmark. While CuO-DS exhibited no difference in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decomposition rate compared to CuO-MC under silent conditions, its rate lagged significantly behind CuO-MC under ultrasonic conditions. This underscores the pivotal role of CuO surface engineering in maximizing its interaction with cavitation bubbles and optimizing catalytic activity. In summary, our research establishes a novel approach to enhance catalytic reactions through controlled cavitation, exemplified by the selective confinement of cavitation events on well-engineered CuO surfaces, offering promising avenues for the future of sustainable chemical transformations.

This project is funded by the ANR-NRF Joint Research Project (ANR-20-CE09-0030 SonoNanoCat NRF2020-NRF-ANR066).

## Unraveling the mechanism of glycerol oxidation to dicarboxylic acids over a sonochemically synthesized copper oxide catalyst

Prince Amaniampong,<sup>1</sup> Quang Thang Trinh,<sup>2</sup> Ronan Behling,<sup>1</sup> Sabine Valange,<sup>1</sup> Samir H. Mushrif,<sup>3</sup> François Jérôme,<sup>1</sup>

1 University of Poitiers, CNRS, IC2MP, B1, 1 rue Marcel Doré, 86073 Poitiers

2 CARES, CREATE, 138602 Singapore

3 University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G1H9, Canada

*sabine.valange@univ-poitiers.fr*

A number of homogeneous and heterogeneous catalysts have been investigated to convert glycerol to value-added chemicals such as glyceric acid, lactic acid, propanediols, dihydroxyacetone, acrolein, among others. However, the conversion of glycerol to valuable dicarboxylic acids, particularly oxalic (OXA) and tartronic acids (TAR), has been less thoroughly investigated. To date, best yield in TAR and OXA were obtained over noble metals (Pd, Au) which poses significant problems as regards availability and cost. Replacing precious metals by cheap and accessible non-noble metals, while keeping high activity, selectivity and stability, is one of the biggest challenges faced by modern catalysis. To this end, the use of ultrasound as an unconventional tool for metal oxide synthesis has been attempted and the as-prepared catalyst used for the direct conversion of glycerol to dicarboxylic acid (OXA and TAR) in a base-free environment.

The catalytic performances of non-noble CuO prepared by a fast (5 min) and simple sonochemical approach is reported in the oxidation of glycerol to OXA and TAR, in base-free and mild conditions. A significant advantage of this sonochemical synthesis technique is the incredibly fast synthesis time along with *in-situ* pseudo-calcinations of the CuO nanostructured material. An overall dicarboxylic acids yield of 78 % (OXA; 56 %, TAR acid; 22%) at 95 % conversion of glycerol was obtained. Density Functional Theory (DFT) investigations revealed a synergy between the CuO catalyst and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in maintaining the structural integrity of the catalyst during the reaction, creating alternative efficient pathways for the selective formation of dicarboxylic acids. Isotope labeling experiments using H<sub>2</sub><sup>18</sup>O<sub>2</sub> further confirmed that oxygen from hydrogen peroxide, not from CuO, was preferentially incorporated into the dicarboxylic acid, significantly preserving the monoclinic structure of the CuO catalyst. The proposed CuO nanoleaves catalyst can eliminate disadvantages of using expensive noble metal catalysts for oxidation reactions and the results shown shed light, for the first time, on the synergistic role of CuO and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the oxidative conversion of glycerol to dicarboxylic acids and in maintaining the stability of the catalyst.

In conclusion, using CuO synthesized *via* an unconventional (sonochemical) approach in only 5-30 min, the addition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as a co-solvent opens up a novel reaction pathway for the catalytic oxidation glycerol (a biodiesel by-product). Unlike the classical Mars van Krevelen mechanism, the peroxide provides oxygen and the metal oxide remains extremely stable, thus obviating the need to regenerate the catalyst.

## **Conception, synthèse et évaluation *in vitro* de dérivés du diclofénac et du naproxène pour une prise en charge thérapeutique de la composante inflammatoire de l'arthrose *via* le ciblage du cartilage**

Iuliia Voitovich,<sup>1</sup> Nancy Ty,<sup>1</sup> Marion Couderc,<sup>1,2</sup> Emmanuel Moreau,<sup>1</sup> Caroline Peyrode,<sup>1</sup> Valérie Weber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UCA, Inserm, IMoST, UMR 1240, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> CHU Gabriel Montpied, Département de Rhumatologie, Clermont-Ferrand, France

[valerie.weber@uca.fr](mailto:valerie.weber@uca.fr)

L'arthrose impose un lourd fardeau socio-économique à la société, alors qu'on ne dispose actuellement d'aucun traitement de fond efficace, à l'exception de la chirurgie. Ainsi, les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits mais ne procurent qu'un soulagement à court terme de la douleur et de l'inflammation. Leurs effets secondaires et leur élimination rapide du compartiment synovial entravent leur développement. Une rémanence de l'AINS couplée à une délivrance contrôlée au niveau de l'articulation pourrait être amplifiée en utilisant un ligand cationique de forte affinité pour la matrice cartilagineuse, dotée d'une importante densité de charges négatives. Cette approche, grâce à l'augmentation de l'effet Donnan au niveau de l'interface cartilage/liquide synovial, permettrait au conjugué de diffuser profondément dans le cartilage et d'y résider plus longuement. Contrairement à des approches basées sur les nanotechnologies ou sur des formulations nécessitant des injections intra-articulaires contraignantes, nous avons souhaité développer de petites molécules anti-inflammatoires, en fonctionnalisant des AINS reconnus par une fonction cationique ammonium quaternaire (AQ).

Ainsi, une vingtaine de prodrogues du diclofénac ou du naproxène variant par le mode d'activation, le nombre et la position des fonctions AQ, ont été synthétisées puis évaluées en termes de stabilité *in tubo* (PBS et plasma) et d'effet anti-inflammatoire *in vitro*. Quatre dérivés fonctionnalisés du naproxène ont alors été sélectionnés pour une évaluation *in vivo* de leur efficacité anti-inflammatoire dans un modèle murin inflammatoire de la patte. Contrairement au naproxène, ces dérivés conduisent tous à une diminution de l'œdème articulaire au cours du traitement avec notamment deux d'entre eux qui induisent une baisse significative de 52 et 57 %, après un traitement de 14 jours. Ces deux dernières molécules sont actuellement étudiées *in vivo* afin d'évaluer leurs effets en termes d'inflammation, douleur et dégénérescence articulaire.

## Evaluation du potentiel des lignines papetières comme source de carbone pour une application dans les procédés de synthèse de céramiques non-oxydes

Juliette Degré<sup>1,2</sup>, Marion Gayot<sup>2</sup>, Hatim Saidi<sup>2</sup>, Nicolas Pradeilles<sup>2</sup>, Vincent Chaleix<sup>1</sup>, Alexandre Maître<sup>2</sup>

1 Faculté des Sciences et Techniques, Université de Limoges, Laboratoire LABCiS – UR 22722, Limoges, France

2 Faculté des Sciences et Techniques, Université de Limoges, CNRS, IRCER, UMR 7315, Limoges, France

*juliette.degre@etu.unilim.fr*

Dans cette étude, nous présentons une voie de valorisation originale des lignines, composant majoritaire des “liqueurs noires”, principal co-produit de l’industrie papetière. La “liqueur noire” constitue le résidu d’extraction par cuisson alcaline du bois, principale étape du procédé de production du papier Kraft, le plus répandu au niveau mondial. Cette liqueur noire est généralement recyclée actuellement sous la forme de combustible. Cependant, sa composition en lignines (de 25 à 35% en masse sèche) est prometteuse car ces dernières molécules sont constituées à plus de 60% de carbone. Dans ce travail, nous présentons la stratégie développée pour la récupération des lignines, leur conversion en carbone par traitement thermique, ainsi que les différentes analyses structurales et morphologiques menées sur les matières premières et produits de pyrolyse. Ainsi, les lignines sont récupérées par précipitation à l’acide chlorhydrique et purifiées par dialyse. Elles ont été caractérisées par spectroscopie infrarouge et résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P. L’étude de la distribution en masse moléculaire moyenne par chromatographie d’exclusion stérique a également été réalisée. Enfin, le potentiel en tant que source de carbone de ces lignines extraites a été évalué par différents traitements thermiques. Plusieurs carbonisations dans un four VAS sous vide ont été effectuées sur une plage de températures de 800 à 1000°C. Les poudres de carbone ainsi obtenues ont été analysées par microscopie électronique à balayage, spectroscopie Raman ainsi que par diffraction des rayons X.



### Références

1. Daeyeon Kim ; Jinsil Cheon ; Jeonghoon Kim ; Daekyun Hwang ; Ikpyo Hong ; Oh Hyeong Kwon ; Won Ho Park and Donghwan. *Carbon letters*. **2017**, 22, 81-88.
2. Wenwen Fang ; Marina Alekhina ; Olga Ershova ; Sami Heikkinen and Herbert Sixta. *Holzforschung*, **2015**, 69, 8, 943-950
3. Guillaume Marchand. *Thèse de doctorat*, Université de Limoges, **2018**

## Conception bio-inspirée d'architectures moléculaires amphiphiles pour combattre les infections bactériennes

Cassandra Guerinot,<sup>1</sup> Mélodie Malige,<sup>2</sup> Kathakali De,<sup>3</sup> Allison Faure,<sup>4</sup> Nicolas Charbonnel,<sup>2</sup> Claude Taillefumier,<sup>1</sup> Olivier Roy,<sup>1</sup> Frederic Laurent,<sup>4</sup> Jérôme Josse,<sup>4</sup> Christopher Aisenbrey,<sup>3</sup> Burkhard Bechinger,<sup>3</sup> Christiane Forestier,<sup>2</sup> Sophie Faure<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Clermont Auvergne INP, CNRS, ICCF, F-63000 Clermont–Ferrand, France

2 Université Clermont Auvergne, CNRS, LMGE, F-63000 Clermont–Ferrand, France

3 Université de Strasbourg, CNRS UMR 7177, Institut de Chimie, F-67008 Strasbourg, France

4 CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS Lyon, Univ Lyon, F-69007, Lyon, France

*cassandra.guerinot@doctorant.uca.fr*

Les peptides antimicrobiens (PAMs) sont considérés comme des composants clés du système immunitaire inné. Leur intérêt repose sur leur large spectre d'activités et leur faible propension à induire des résistances bactériennes, faisant d'eux une bonne alternative aux antibiotiques actuels. Malheureusement, leur utilisation thérapeutique est souvent entravée par une mauvaise pharmacocinétique et un coût élevé. Cependant, les PAMs sont une grande source de bio-inspiration pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens. En effet, divers peptidomimétiques ont été conçus pour reproduire le mécanisme d'action des PAMs tout en améliorant la stabilité protéolytique. Parmi eux, les peptoïdes (oligomères de glycine *N*-substitués) représentent une classe unique de peptidomimétiques avec un grand potentiel comme antimicrobiens.<sup>1</sup> Leur squelette composé d'une répétition d'amides *N,N*-disubstituées leur confère une bonne résistance à la dégradation enzymatique. Ils possèdent également une plus grande flexibilité grâce à l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire et à l'isomérisation *cis/trans* des amides. En contrôlant cette isomérisation, les peptoïdes peuvent adopter des structures secondaires hélicoïdales stables.<sup>2</sup> Cette communication présente la synthèse d'oligomères linéaires et cycliques avec des chaînes latérales hydrophobes et cationiques triazolium conçus pour mimer les structures amphiphiles cationiques de PAMs.<sup>3,4</sup> Nous présenterons ici la conception et la synthèse en phase solide d'oligomères linéaires et cycliques, l'étude des préférences conformationnelles et l'évaluation de leur activité et sélectivité sur un panel de souches bactériennes à Gram négatif et à Gram positif.

### Références

1. N.P. Chongsiriwatana, J.A. Patch, A. M. Czyzewski, M.T. Dohm, A. Ivankin, D. Gidalevitz, R. N. Zuckermann, A.E. Barron, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2794. 2. O. Roy, G. Dumonteil, S. Faure, L. Jouffret, A. Kriznik, C. Taillefumier, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13533. 3. R. Shyam, N. Charbonnel, A. Job, C. Blavignac, C. Forestier, C. Taillefumier, S. Faure *ChemMedChem* **2018**, *15*, 1513. 4. C. Guerinot, M. Malige, N. Charbonnel, K. Malosse, L. Jouffret, C. Taillefumier, O. Roy, C. Forestier, S. Faure *Organic Letters* **2024** *26*, 4088

## Screening of new molecules modulating Liver X receptors in prostate cancer

DELPORTE N.<sup>1,2</sup>, LAGARDE A.<sup>2</sup>, BARON S.<sup>2</sup>, CHALARD P.<sup>1</sup>, LOBACCARO J.-M. A.<sup>2</sup>, ABRUNHOSA-THOMAS I.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF

2 Université Clermont Auvergne, Institut GReD, CNRS 6293, INSERM 1103. F-63000 CLERMONT-FERRAND

*norberta.delporte@uca.fr*

Nuclear receptors LXR $\alpha$  (NR1H3) and LXR $\beta$  (NR1H2) are pivotal in managing physiological functions such as cell growth, immune response, and apoptosis. They can be activated by oxysterols—oxidized cholesterol derivatives [1]. They are potential pharmacological targets for treating metabolic disorders and cancers [2]. However, clinical progress in developing LXR-targeting drugs is hindered by the high sequence similarity between LXR $\alpha$  and LXR $\beta$ , leading to challenges in achieving receptor specificity and side effects like hypertriglyceridemia and neurological issues [3,4].

In our research, we employ a dual approach to discover selective LXR $\beta$  modulators derived from natural flavonoids. First, we use molecular modeling to map the LXR $\beta$  receptor binding pocket. This analysis allows to identify the crucial interactions to establish between our synthetic molecules and the active site in order to activate selectively LXR $\beta$  isoform. Second, we test these new synthetic molecules in vitro using HeLa cells transfected with the LXR $\beta$  receptor. Following the biological results on LXR $\beta$  activity and on isoform selectivity a SAR study will be established to optimize the molecular model and new ligands.

The first tested molecules show promising results that will guide further modifications. This study not only advances selective modulation of LXR $\beta$  but also deepens understanding of the distinctions between LXR $\alpha$  and LXR $\beta$ . The ongoing development of the next generation of these compounds aims to create more specific and effective therapeutic options.

### References

1. Janowski B. A et al. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR $\alpha$ . *Nature*. **1996**, vol 383, 728-731.
2. Buñay J. et al. Screening for liver X receptor modulators: Where are we and for what use? *Br. J. Pharmacol.* **2021**, vol 178, 3277–3293.
3. Schultz J. R. et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Gen. and dev.* **2000**, vol 14, 2831-2838.
4. Wrobel et al. Indazole-Based Liver X Receptor (LXR) Modulators with Maintained Atherosclerotic Lesion Reduction Activity but Diminished Stimulation of Hepatic Triglyceride Synthesis. *J. Med. Chem.*, **2008**, Vol. 51, 7161-7168.

## Nouveaux chélatants du Gallium(III) pour le ciblage des agrécanes du cartilage articulaire

Florent MAGOT,<sup>1</sup> Arnaud BRIAT,<sup>1</sup> Philippe AUZELOUX,<sup>1</sup> Emmanuel MOREAU,<sup>1</sup>  
Elisabeth MIOT-NOIRAULT,<sup>1</sup> Vincent GAUMET.<sup>1</sup>

1 Université Clermont Auvergne, Inserm, UMR 1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, 58 rue Montalembert, BP184, 63005 Clermont-Ferrand.  
*vincent.gaumet@uca.fr*

L'arthrose est une pathologie dégénérative du cartilage très répandue avec environ 10 millions de personnes touchées en France. Son incidence est en constante augmentation dans les pays développés à cause du vieillissement de la population et des problèmes de surpoids de plus en plus fréquents chez les plus jeunes.<sup>1</sup> Sa prise en charge actuelle est essentiellement symptomatique. De nouvelles stratégies et l'élaboration de nouveaux médicaments structuro-modulateurs sont en cours de développement avec pour objectifs de stopper et même d'inverser le processus de destruction du cartilage articulaire.<sup>2</sup> Ces études nécessitent de trouver une méthode d'analyse capable de rendre compte des infimes changements s'opérant dans la matrice extracellulaire du cartilage. La Tomographie d'Emission de Positons (TEP) pourrait permettre un suivi longitudinal efficace et précis avant, pendant et après l'administration d'un traitement d'intérêt.

Avec le double objectif de complexer efficacement le gallium-68 ( $\beta^+$ ,  $t_{1/2}=68$  min) et de cibler spécifiquement les agrécanes du cartilage, des chélatants basés sur un polyazamacrocyclophosphazène de type cyclène ont été synthétisés. Nos résultats préliminaires en imagerie *in vivo* montrent pour l'instant deux comportements :

- soit une élimination rapide par voie urinaire sans accumulation dans les autres organes, démontrant la très bonne stabilité des complexes formés et leur caractère hydrophile marqué. L'absence de fixation sur les agrécanes peut s'expliquer par la présence de groupements chimiques chargés négativement à pH physiologique dans la structure de ces complexes.

- soit un profil de distribution similaire à celui observé lors de l'injection d'une solution de gallium « libre » en solution tampon. Plusieurs hypothèses peuvent être émises, en particulier que ces complexes ne sont pas suffisamment stables vis-à-vis des réactions compétitives de transchélatation et/ou de transmétallation *in vivo*, le cation  $\text{Ga}^{3+}$  ayant des caractéristiques (taille, dureté) très proches de celles de l'ion ferrique.

Pour valider ces hypothèses, des études par imagerie TEP *ex-vivo* sur des articulations de mini-pig ont été entreprises. En particulier, nous avons démontré grâce à un modèle éprouvé au laboratoire qu'à l'instar du cuivre-64, le gallium-68 ne se fixe pas sur le cartilage s'il n'est pas au préalable pris en charge par un chélatant ciblant spécifiquement les agrécanes du cartilage articulaire.

1. Vina, E. R.; Kwok, C. K. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. *Curr Opin Rheumatol* **2018**, *30* (2), 160–167. 2. Rodriguez-Merchan, E. C. The Current Role of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs. *Arch Bone Jt Surg* **2023**, *11* (1), 11–22.

## Conception, synthèse et pharmacomodulation de traceurs fluorescents de protéines « Multidrug Resistance » (MDR)

Elodie Gay<sup>1</sup>, Maxime Dubois<sup>1</sup>, Manon Roux<sup>1</sup>, Antoine Goisnard<sup>1</sup>, Marie Depresle<sup>1</sup>,  
Frédérique Penault-Llorca<sup>1,2</sup>, Mahchid Bamdad<sup>1</sup>, Pierre Daumar<sup>1</sup> and Emmanuelle  
Mounetou<sup>1</sup>

1 . Université Clermont Auvergne, UMR INSERM-UCA, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, 63000 Clermont Ferrand, France

2 Centre de Lutte contre le Cancer Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France

*elodie.gay@uca.fr*

Les protéines « Multidrug Resistance » (MDR), sont des pompes d'efflux de xénobiotiques exprimées chez tous les organismes et sont localisées au niveau de la membrane cellulaire. En oncologie, ces protéines sont à l'origine du phénomène de « multirésistance » (MDR) conduisant à l'inefficacité des traitements par un efflux cellulaire massif de ces derniers. Le développement de traceurs fluorescents sélectifs permettant la détection et la quantification des protéines MDR, notamment par des approches d'imagerie, présente donc un réel enjeu. Dans ce contexte, nos travaux portent sur la conception, la synthèse et la pharmacomodulation de ces nouveaux traceurs dont la structure comporte : un ligand, garantissant le ciblage de la protéine, et un fluorochrome, permettant la détection/quantification par fluorescence. <sup>[1]</sup>

Ce projet est réalisé en différentes étapes :

- La conception, par le choix de ligands sélectifs pour la protéine MDR et les fluorochromes les plus pertinents.
- La mise au point et réalisation des synthèses organiques multi-étapes des traceurs fluorescents visés, ainsi que la caractérisation structurale de chaque composé synthétisé par différentes méthodes analytiques (Résonance magnétique nucléaire (RMN), spectrométrie de masse (HRMS), ou encore par chromatographie liquide (HPLC)). <sup>[2]</sup>
- L'évaluation biologique *in vitro* des traceurs, réalisée au sein du laboratoire, afin d'étudier leur efficacité et d'orienter les travaux de pharmacomodulation jusqu'à la preuve de concept. <sup>[3]</sup>

Une utilisation de ces traceurs innovants en pratique clinique pourrait permettre une meilleure prédiction de la réponse des patients aux traitements, et à terme l'optimisation des indications thérapeutiques en oncologie.

### Références

[1] Bamdad, M.; Daumar, P.; Gauthier, J.; Goisnard, A.; Dubois, C.; Mounetou, E.; Penault-Llorca, F.; Vidalinc, B. *LightSpot Patent*, **2020**, WO2021064191 (A1)

[2] Daumar, P.; Goisnard, A.; Dubois, C.; Roux, M.; Depresle, M.; Penault-Llorca, F.; Bamdad, M.; Mounetou, E. *RSC Adv* **2023**, *13* (39), 27016–27035.

[3] Goisnard, A.; Daumar, P.; Dubois, C.; Aubel, C.; Roux, M.; Depresle, M.; Gauthier, J.; Vidalinc, B.; Penault-Llorca, F.; Mounetou, E.; Bamdad, M.; *Cancers* **2021**, *13* (16), 4050-4069.

## Pharmacomodulation des AIMZs par homologation de la chaîne alkyle

Atziri Corin Chavez Alvarez<sup>1,2,3</sup>, Chahrazed Bouzriba<sup>1,2</sup>, Emmanuel Moreau<sup>4</sup>, Philippe Auzeloux<sup>4</sup>, Sophie Besse<sup>4</sup>, Vincent Ouellette<sup>1,2</sup>, Mitra Zarifi Khosroshahi<sup>1,2</sup>, Marie-France Côté<sup>2</sup>, Sylvie Pilote<sup>3</sup>, Elisabeth Miot-Noirault<sup>4</sup>, Jean-Michel Chezal<sup>4</sup>, Chantale Simard<sup>1,3</sup>, René C.-Gaudreault<sup>1,2</sup>, Sébastien Fortin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université Laval, Québec, Canada.

<sup>2</sup>Centre de Recherche du CHU de Québec-UL, Québec, Canada.

<sup>3</sup>Centre de recherche de l'IUCPQ-UL, Québec, Canada.

<sup>4</sup>INSERM U1240 IMoST, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

*atziri-corin.chavez-alvarez.1@ulaval.ca*

**Introduction :** Le cancer du sein (CS) est un enjeu majeur de santé publique et le développement de nouveaux traitements demeure essentiel. Dans ce contexte, une nouvelle famille d'agents antimétaboliques sélectifs envers les CS exprimant le CYP1A1 a été développée, les *N*-alkyle phénylimidazolidones (AIMZs). Parmi les AIMZs, le CEU-818 s'est démarqué comme « tête de série ». <sup>1</sup> Toutefois, ayant une faible demi-vie hépatique *in vitro* ( $t_{1/2} \leq 18$  min), <sup>2</sup> il est nécessaire de développer une stratégie pour pharmacomoduler les AIMZs. **Objectifs :** Les objectifs ont été d'évaluer la rétention du CEU-818 *in vivo*, préparer des AIMZs possédant une chaîne pentyle, hexyle ou octyle, évaluer l'activité antiproliférative, confirmer le mécanisme d'action et évaluer le  $t_{1/2}$  *in vitro*. **Méthodologie :** Des injections de [<sup>14</sup>C]CEU-818 ou [<sup>14</sup>C]CEU-602 à 1, 3, 6, 24 ou 72 h ainsi que de [<sup>14</sup>C]CEU-818 à 1, 3, 6 ou 24 h ont été administrées à des souris OF1 ou CD1-*Foxn1*<sup>nu</sup> porteuses de tumeurs MCF7, respectivement, pour mener des études biodistribution par autoradiographie et études de métabolisme. Ultérieurement, 45 nouveaux AIMZs porteurs de chaînes pentyles, hexyles et octyles ont été synthétisés selon la méthodologie présentée par Chavez *et al.* <sup>3</sup> Un essai antiprolifératif à la sulforhodamine B a été effectué selon le protocole du NCI/NIH sur des cellules MCF7, HT-29 et M21. Le mécanisme d'action a été évalué à 48 h sur des cellules MCF7 en immunofluorescence avec un anticorps anti- $\beta$ -tubuline monoclonal et avec un marquage au 4',6'-diamidino-2-phenylindole avec une quantification en cytométrie en flux. Finalement, les essais enzymatiques ont été réalisés avec des systèmes enzymatiques de souris, rat et humain à 0, 30 et 60 min et quantifiés au UHPLC-UV. **Résultats :** Le CEU-818 a subi une élimination rapide inférieure à 6 h et une captation tumorale inférieure à 6 h. D'autre part, les nouveaux AIMZs porteurs d'une chaîne pentyle ont démontré une activité antiproliférative dans l'ordre du nanomolaire envers les cellules CYP1A1<sup>+</sup> tandis que les AIMZs porteurs d'hexyles et octyles ont peu ou pas d'activité. Les AIMZs pentyles perturbent les microtubules et induisent un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M. Finalement, ils ont une meilleure stabilité hépatique *in vitro* (19-160 min) que les AIMZs à chaîne alkyle plus courte. **Conclusion :** Les AIMZs porteurs d'une chaîne pentyle sont des candidats avec un haut potentiel de développement pour une thérapie ciblée pour des CS qui expriment le CYP1A1.

### Références :

1. Fortin, S. *et al. J Med Chem.* **2017**, *60*, 4963-4982.
2. Zarifi Khosroshahi, M. *et al. J Pharm Pharmacol.* **2020**, *72*, 249-258.
3. Chavez Alvarez, *et al. J Med Chem.* **2023**, *66*, 2477-2497.