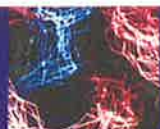


l'actualité chimique

enseignement - industrie - recherche

Janvier
1997

n° 1



SCIENCE AND
TECHNOLOGY TO
IMPROVE THE
QUALITY OF LIFE
IN EUROPE

Chemistry

*Europe &
the future*

- Chimie bio-
organo-
métallique (II)
- AllChemE :
le rapport
- Épreuves
sélectionnées
des Olympiades
(VII)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

Recommandations aux auteurs d'articles pour *L'Actualité Chimique*

I - Nature et contenu des articles

L'Actualité Chimique est un périodique qui vise essentiellement à assurer des **échanges** de connaissances, d'idées, de points de vue entre professeurs des enseignements supérieur et secondaire, chercheurs, industriels et étudiants.

En conséquence, la revue présente, outre des **articles scientifiques de haut niveau** relatifs, notamment, à des avancées importantes des connaissances ou des procédés industriels, des **textes relativement brefs** (au maximum, 10 à 15 pages dactylographiées avec double interligne), **actuels, accessibles à l'ensemble des lecteurs**, ne comportant que la bibliographie essentielle (15 à 20 références au maximum).

Les textes publiés dans *L'Actualité Chimique* sont destinés, en général, à être lus par des chimistes non spécialisés dans votre domaine. Il est donc indispensable :

- d'éviter toute rédaction ésotérique,
- d'expliquer toute abréviation,
- de commencer par une introduction de quelques lignes pour situer l'article,
- d'illustrer les articles par des figures et tableaux.

II - Recommandations d'ordre technique

Les manuscrits soumis à *L'Actualité Chimique* doivent nous parvenir sous deux formes :

• Sur trace papier, en 3 exemplaires

Tableaux, figures et références sont appelés dans le texte.

Les tableaux, figures et les photos sont présentés séparément et accompagnés d'une légende en français (comme le texte apparaissant dans les figures). L'original de ces documents doit nous être fourni pour pouvoir être directement cliché par l'imprimeur.

• Sur disquette

Système MAC, version Word 5 disquette 3"1/2.

A défaut, système PC, version Word 5 ou sauvegarder en code fichier TXT, ou MCW. Indiquer le logiciel utilisé.

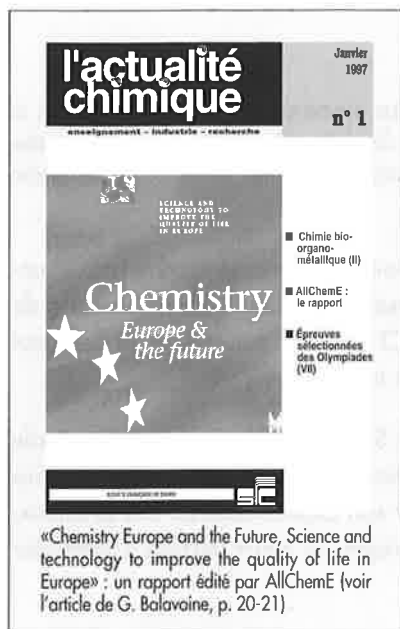
Important

Tout manuscrit doit être accompagné :

- D'un **résumé français** et d'un **résumé anglais** (pas plus de 10 lignes dactylographiées), pour une diffusion maximale de la revue,
- De la **traduction du titre en anglais**,
- De **mots clés** (maximum 5), en français et en anglais.
- Des renseignements suivants : le **nom**, le **prénom** des auteurs, leur **fonction** (professeur, ingénieur, etc.), l'**adresse** complète avec le **téléphone**, le **Fax** et l'adresse électronique (e.mail).

Les délais de publication sont appelés à être réduits et à tendre vers une moyenne de un à deux mois.

SOMMAIRE



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

L'Actualité Chimique

Revue
de la Société Française
de Chimie

250, rue St-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01.40.46.71.60 - Fax : 01.40.46.71.61.
e.mail : sfc@sfc.fr

ÉDITORIAL

- Faisons le point : confiance pour 1997, par M. Julia 2

RECHERCHE

- La chimie bioorganométallique en réceptologie et analyse. II - Les marqueurs métaux carbonyles en analyse, par G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, M. Salmain 4
- 1^{er} Symposium français sur la chimie combinatoire, Rennes, 29-30 octobre 1996, par R. Baudelle, L. Bourel, R. Poulain, S. Vendeville, A. Tartar 13

INDUSTRIE

- La chimie pour l'Europe et la qualité de la vie, par G. Balavoine 20

ENSEIGNEMENT

- Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie. Chapitre VII : L'analyse chimique médicale (I) 22

HISTOIRE DE LA CHIMIE

- Sir Geoffrey Wilkinson (1921-1996) par F.A. Cotton 30
- Mark E. Vol'pin (1923-1996) par H. Kagan 31

BRÈVES

NOUVEAUTÉS

LIVRES

FICHE CATALYSE

- N° 39 : l'alkylation aliphatique 39

Rédaction

Rédacteur en chef : Gérard Montel

Rédacteur en chef adjoint : Thérèse Chaudron

Secrétaire de rédaction, coordination, réalisation, mise en page : Évelyne Girard

Comité de rédaction : J. Buendia (Roussel Uclaf), P. Caro (Cité des Sciences), M. Carréga (div. Matér. polym.), J.-C. Depezay (com. inter. Ens.), J.-B. Donnet (SIM et ancien président de la SFC), D. Duprez (div. Cata.), N. El Murr (div. Chim. anal.), J.-P. Foulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), J.-F. Gruson (IFP), J.-P. Guetté (CNAM), B. Jacquet (SFC), C. Jeanmart (SFC), J.-M. Lefour (Polytechnique), J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem), P. Millié (div. Chimie physique), Th. Ortega (clubs de jeunes), R. Ouliac (Rhône-Poulenc), G. Ourisson (ULP, Strasbourg), A. Picot (Prévention des risques chimiques), M. Quarton (div. Chim. solide), E. Samuel (div. Chim. coord.), G. Schorsch (SFC), J.-N. Verpeaux (div. Chim. orga.), C. Viel (club Histoire)

Publication analysée ou indexée par : Chemical abstracts, la base de données PASCAL.

Édition

Société Française de Chimie.
Directeur de la publication : le président de la Société Française de Chimie.

Imprimerie : SPEI - 54425 Pulnoy

ISSN 0151 9093

Commission paritaire : en cours

Publicité : EDF, Le Clémenceau, 102, avenue Georges Clémenceau, 94700 Maisons-Alfort.
Tél. : 01.43.53.64.00. Fax : 01.43.53.48.00.

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

Tarifs 1997

L'Actualité Chimique
(11 numéros par an)

- Particuliers/Institutions
 - France 1 050 FF
 - Étranger 1 260 FF

- Étudiants*
 - France 420 FF
 - Étranger 630 FF

* Sur présentation de la carte d'étudiant

- Membres de la SFC
Tarif préférentiel (voir p. 38)

Abonnement :
Société Française de Chimie, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61

Prix de vente au numéro : 100 FF

© SFC, 1997 - Tous droits réservés - Dépôt légal : janvier 1997

Index des annonceurs

- | | | | |
|-----------------------------|------------|---|-------------------------|
| • CFPI..... | p. 19 | • SFC..... | III de couv |
| • Flamel Technologies..... | p. 12 | • SFC 97..... | IV ^e de couv |
| • L'Actualité Chimique..... | II de couv | • Université Catholique de Louvain..... | p. 3 |
| • La Mesta Chimie Fine..... | p. 19 | | |

Faisons le point : confiance pour 1997

J'adresse mes vœux les plus sincères et les plus cordiaux à tous les membres de notre Société. Que cette nouvelle année leur apporte la réussite professionnelle et le bonheur dans leur vie personnelle.

Pour évaluer les possibilités qui s'ouvriront en 1997, il est bon de faire le point sur le passé récent. La restructuration des laboratoires de recherche publique, en relation avec le ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MENESR), et la Direction du CNRS, s'est poursuivie, et l'on peut espérer que nous pourrons tous bientôt nous consacrer complètement à nos travaux.

Parmi les événements favorables, il faut signaler le soutien apporté à notre Société par la Direction Générale de la Recherche et de la Technologie pour encourager son effort en direction des enseignements du premier cycle. Nous sommes très reconnaissants de ce soutien, non seulement pour son aspect matériel très précieux, mais aussi parce qu'il montre que notre action est appréciée. D'autres projets en cours verront s'intensifier ces précieuses relations entre notre Société et le ministère.

Avec le CNRS et le nouveau directeur du département Chimie, la concertation est à l'ordre du jour et une valorisation des efforts est attendue.

Un point très important est l'intensification de la concertation entre les « universitaires » au sens large et les industriels. D'une part, l'Union des Industries Chimiques (UIC) a pris l'initiative de dialogues entre ces deux groupes de professionnels (L'Actualité Chimique, 1996, 2-3, p. 5). Il s'agit de préciser des domaines d'intérêt industriel où les connaissances fondamentales demandent à être avancées pour une meilleure action. L'atmosphère est très encourageante en ce sens que chacun fera son métier.

D'autre part, deux programmes où des moyens matériels viendront aider les recherches communes, sont d'ores et déjà lancés : le programme Reactif, par le MENESR, le ministère de l'Industrie, de la Poste et des Télécommunications et l'Anvar d'une part, et le programme « 50 Technologies clés » d'autre part, par le ministère de l'Industrie et les Drire (L'Actualité Chimique, 1996, 6, p. 23).

Sur le plan national, nous nous efforçons de développer la concertation avec d'autres organisations : sociétés savantes, associations, etc.

Au plan européen, la fusion entre l'ancienne FECS (Federation of European Chemical Societies) et l'ECCC (European Community Chemistry Council) a été signée à Athènes en septembre 1996. Le nom de FECS a été conservé pour la nouvelle entité, les questions concernant les rapports avec la Communauté (maintenant l'Union) européenne restant du ressort de l'ECCC. Mon prédécesseur, J.-B. Donnet, a été élu au Conseil. Trois des anciennes « working parties » de l'ancienne FECS sont transformées en divisions de la nouvelle FECS : Éducation, Analyse et Chimie alimentaire.

D'autres objectifs sont poursuivis, soit par démarche européenne, soit par démarches bilatérales :

- Production et diffusion d'un « magazine européen » qui prendra la forme d'un supplément aux magazines nationaux.
- Extension aux membres des sociétés sœurs de certains des avantages consentis aux membres propres : réductions pour les manifestations scientifiques, abonnements, etc., en vue de la constitution progressive d'un « espace européen » où les membres des sociétés participantes seraient « chez eux ».
- Production en commun de journaux primaires européens ; Chemistry, an European Journal, sera séparé de Angewandte Chemie dès le début de 1997 ; il sera produit par un consortium de sociétés chimiques européennes. Les membres de la SFC bénéficieront de conditions d'abonnement privilégiées (SFC Info, octobre-novembre 1996, p. IV).

Pour pouvoir participer dans de bonnes conditions à ces opérations qui devraient être très bénéfiques, il

importe que les voix françaises s'accordent ; c'est pourquoi, tous les efforts seront faits en vue de coopérations fécondes avec tous ceux qui le voudront aussi.

1997 sera l'année de notre prochain congrès général. « SFC 94 » à Lyon avait connu un grand succès ; il est fort important qu'il en soit de même pour « SFC 97 » (8-12 septembre) à Bordeaux. L'affaire est bien engagée grâce à la compétence et au dévouement de tous, particulièrement des membres de la section régionale Aquitaine. Un programme très riche a été établi ; de nombreux colloques composants sont interdisciplinaires. Tout le monde déplore l'excès de spécialisation, voici une merveilleuse occasion d'élargir son horizon et de féconder sa propre recherche par des apports venant d'ailleurs.

Les divisions et sections régionales continueront, bien entendu, leurs activités propres qui constituent la vie même de notre Société.

Vous savez, par ailleurs, que notre rythme de parution de L'Actualité Chimique et SFC Info sera maintenant mensuel, ce qui devrait permettre de vous apporter une information de meilleure qualité (L'Actualité Chimique, 1996, 6, p. 3).

Merci d'avoir été si nombreux à répondre au questionnaire qui a été envoyé aux membres et aussi à de nombreux non (encore) membres. Les résultats en seront analysés avec la plus grande attention pour une plus grande efficacité.

Si tout n'est pas rose, tout n'est pas noir non plus et je suis sûr que, dans la concertation, l'année 1997 sera meilleure que l'année 1996.

Bonne année à toutes et à tous,

Marc Julia
Président de la SFC



Université catholique de Louvain Département de Chimie

Le Département de Chimie de l'Université catholique de Louvain recherche des candidats à un poste académique à temps plein dans le domaine de la chimie organique et/ou bioorganique. La fonction comporte une participation à l'enseignement de la chimie organique et la direction de recherches dans les domaines précités.

Le Département recherche des candidats créatifs susceptibles d'ouvrir de nouveaux domaines en chimie organique et/ou bioorganique. Le Département est constitué de 40 académiques et scientifiques permanents et est très bien équipé (RMN 500 MHz, 3 RMN 200 MHz, spectrométrie de masse, diffractomètre RX, etc...).

Le niveau de recrutement dépendra de la qualification et de l'expérience de la personne retenue.

Les candidats sont invités à envoyer un curriculum vitae et un projet de recherche au Professeur Marcel CROCHET, Recteur de l'Université catholique de Louvain, Halles universitaires, place de l'Université 1 à B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique. Ces documents et trois lettres de recommandation sont à envoyer à l'U.C.L. avant **le 15 mars 1997**.

Des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès du : Professeur J. MARCHAND-BRYNAERT, U.C.L., laboratoire de chimie organique de synthèse, place Louis Pasteur 1, B - 1348 LOUVAIN-LA-NEUVE (BELGIQUE) - Tél. : 32-10-47.27.40 ou 46 Fax : 32-10-47.41.68 - E-mail: delaet@chor.ucl.ac.be.

La chimie bioorganométallique en réceptorologie et analyse

II - Les marqueurs métaux carbonyles en analyse

Gérard Jaouen* professeur, **Anne Vessières*** directeur de recherche, **Siden Top*** directeur de recherche CNRS, **Michèle Salmain*** chargée de recherche CNRS

Summary : *Bioorganometallic chemistry : a burgeoning area. Examples in receptorology and analysis. The metal carbonyl tracers in analysis.*

*Bioorganometallic chemistry appears as a new pluridisciplinary domain of research. It is based on the combination of biological species (bioligands) with organometallic compounds, such an association taking advantage of the particular physical and chemical properties of the latter species. In the second part of this review**, we present its contribution to analytical biochemistry. Metal carbonyls' spectral features in the mid-IR region open the way to a new family of analytical probes with applications in the area of mono- and multi-immunoassays. An example in the antiepileptic drug series is described. Eventually, several tracks concerning the organometallic chemistry of proteins, an area still at an embryonic state, are discussed.*

Mots clés : *Bioorganométallique, infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF), dosages immunologiques, multi-immunosages, protéines.*

Key-words : *Bioorganometallic, Fourier transform infrared (FT-IR), immunoassay, multi-immunoassay, proteins.*

Modification des stéroïdes pour l'analyse par IR-TF

Synthèse des complexes

Pour un chimiste spécialiste des complexes métaux carbonyles, la position la plus évidente pour marquer une molécule d'œstradiol est la complexation directe du cycle aromatique A, ligand à 6 électrons, par une entité telle que $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

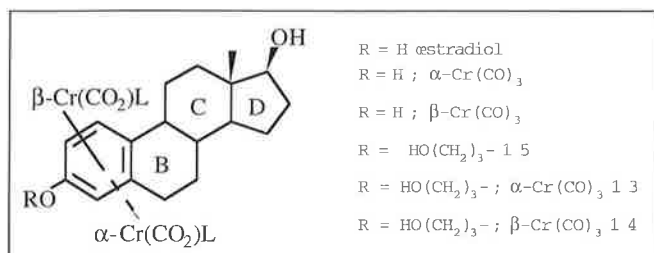


Schéma 18.

* École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05. Tél. : 01.43.26.95.55. Fax : 01.43.26.00.61.
 E-mail : jaouen@ext.jussieu.fr

** Partie I : Étude du récepteur des œstrogènes, *L'Actualité Chimique*, octobre-novembre 1996, p. 9-15.

Par chauffage à reflux d'œstradiol (E_2) en présence de $\text{Cr}(\text{CO})_6$, on obtient deux diastéréoisomères selon que le trépied $\text{Cr}(\text{CO})_3$ se trouve complexé sur la face α ou β du stéroïde. Les deux diastéréoisomères ainsi obtenus peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice et caractérisés. En raison de la présence du groupe phénolique, ces complexes se décomposent rapidement en solution alcoolique ce qui les rend inutilisables pour des études biochimiques. Les fonctions 3-OH et 17-OH étant essentielles pour la reconnaissance de l'œstradiol par son récepteur spécifique (RE), nous avons choisi d'éloigner la fonction 3-OH par addition d'une chaîne $\text{HO}(\text{CH}_2)_3$ qui, par effet de repliement, permet au OH de retrouver une position très proche de celle du 3-OH dans l'œstradiol. On prépare ainsi le dérivé **15** qui par complexation conduit aux deux diastéréomères **13** et **14** (schéma 18).

La détermination de la structure des diastéréoisomères a été élucidée grâce à la structure rayons X du complexe **16** dont l'ORTEP est représenté sur le schéma 19. On y voit clairement que le trépied métal carbonyle $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{CS}$ se trouve sur la face α de la molécule, c'est-à-dire la face opposée à la face β qui contient le C (18).

Ces complexes sont stables en solution alcoolique plusieurs semaines à la seule condition d'être conservés au froid et à l'abri de la lumière solaire. Ils peuvent donc être utilisés pour des études biochimiques. Comme nous l'avons

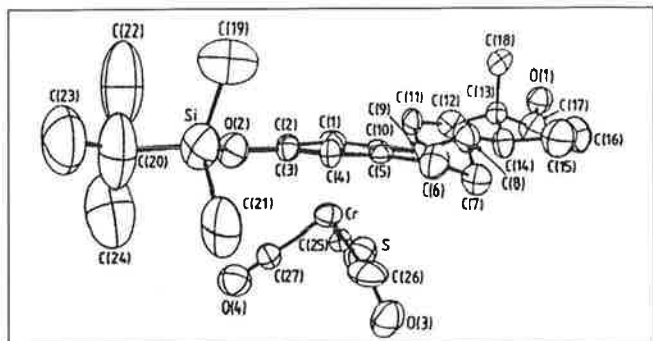


Schéma 19 - Vue ORTEP du complexe 16 avec l'entité $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{CS}$ attachée sur la face α du stéroïde.

déjà signalé, le premier point à étudier est de savoir si ces complexes sont toujours reconnus par le récepteur de l'œstradiol, c'est pourquoi l'on détermine en premier lieu leur valeur d'affinité relative de liaison (ARL) pour le récepteur de l'œstradiol (RE)

Il est intéressant de noter (tableau IV) que les hormones complexées sont encore reconnues par le RE, cependant les valeurs d'ARL des complexes α et β sont très différentes. En effet, alors que le complexe α **13** a une valeur d'ARL de 28 % très proche de celle du dérivé non complexé **15** (ARL = 38 %), le complexe β **14** voit sa valeur d'ARL chuter de façon spectaculaire (ARL = 1,8 %). Ce résultat indique que la face β du stéroïde sur laquelle se trouve le 17-OH et le 18- CH_3 ne tolère pas d'encombrement alors que la face α s'en accommode plutôt bien. A notre connaissance, l'addition d'un greffon métal carbonyle est le seul moyen permettant de faire la discrimination entre les faces α et β du cycle A de l'œstradiol [30].

Tableau IV - Les dérivés œstradiol-chrome et leurs valeurs d'affinité relative de liaison (ARL) pour le récepteur de l'œstradiol.

Produit	R	$\text{Cr}(\text{CO})_2\text{L}$	ARL (%)
1	H	-	100
15	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3$	-	37
13	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3$	$\alpha\text{-Cr}(\text{CO})_3$	28
14	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3$	$\beta\text{-Cr}(\text{CO})_3$	1,8
16	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$	$\alpha\text{-Cr}(\text{CO})_2\text{CS}$	1,5

Des fractions de cytosol d'utérus de brebis contenant le RE sont incubées en présence d'une quantité fixe de $[\text{^3H}]\text{-E}_2$ et de quantités croissantes d' E_2 froid ou d'un des stéroïdes à tester. On détermine pour chaque produit la concentration d'hormone nécessaire au déplacement de 50 % de la liaison de $[\text{^3H}]\text{-E}_2$ à son récepteur. La valeur d'ARL est le rapport ($\times 100$) de la valeur de la concentration trouvée pour l' E_2 froid sur la concentration trouvée pour le produit testé. Par définition, la valeur trouvée pour l' E_2 est donc égale à 100.

Synthèse d'hormone organométallique radioactive

Afin d'étudier de façon plus approfondie l'interaction de ce complexe **13** avec le récepteur de l'œstradiol, nous

l'avons synthétisé sous forme radioactive par réduction de la cétone complexée correspondante par du $\text{NaB}[\text{^3H}]_4$ (schéma 20) [31].

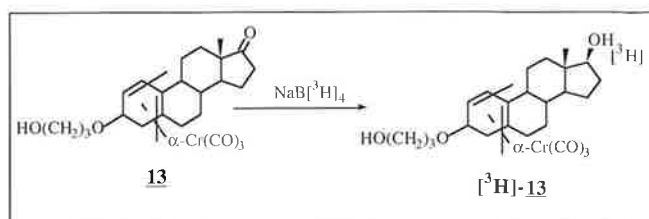


Schéma 20 - L'hormone ainsi préparée a une activité spécifique de 4,3 Ci/mmmole qui lui permet d'être utilisée pour des études biochimiques.

Études des interactions $[\text{^3H}]\text{-13}$ -récepteur de l'œstradiol

Pour cette étude, on incube de quantités croissantes $[\text{^3H}]\text{-13}$ (comprises entre 0,5 et 25 nM) en présence d'une quantité fixe de RE contenus dans un cytosol d'utérus de brebis préparé comme indiqué dans la référence [30]. A la fin de la période d'incubation, on mesure la quantité d'hormone liée au RE et l'on obtient la courbe représentée sur le schéma 21A.

On peut souligner les trois points suivants : (1) la liaison de $[\text{^3H}]\text{-13}$ au RE est saturable (on atteint un maximum de liaison pour une molarité d'incubation d'environ 10 nM), (2) cette liaison est réversible (elle est déplacée par un excès d'hormone non radioactive), (3) le taux de liaison non spécifique, c'est-à-dire celui qui correspond à une liaison de l'hormone radioactive non déplaçable par un excès d'hormone froide, est faible. Nous avons également montré que la liaison de $[\text{^3H}]\text{-13}$ au RE est spécifique des œstrogènes, c'est-à-dire qu'elle n'est déplacée que par les dérivés œstrogéniques (œstradiol et le diéthylstilbestrol) mais pas par les autres hormones stéroïdes (progestérone, testostérone, dihydrotestostérone). De plus, la valeur de la constante d'affinité déterminée à l'aide de la droite de Scatchard (schéma 21B) pour $[\text{^3H}]\text{-13}$, $K_D = 0,85$ nM, est très proche de celle trouvée pour E_2 lui-même ($K_D = 0,67$ nM). Nous avons donc à notre disposition une hormone organométallique dont le comportement vis-à-vis des récepteurs est proche de celui de l'œstradiol.

Utilisation des hormones organométalliques pour la détection par infrarouge à transformée de Fourier (IR-FT) des récepteurs de l'œstradiol

Il est bien connu depuis les travaux de Cotton, dans les années 60, que les métaux carbonyles possèdent en infrarouge des vibrations $\nu(\text{CO})$ caractéristiques dans la région 1850 - 2200 cm^{-1} . Comme le montre le spectre du schéma 22A, le complexe **13** possède dans cette région deux bandes à 1960 cm^{-1} (a_1) et 1876 cm^{-1} (e) caractéristiques de la symétrie C_{3v} du complexe. L'intérêt de ces bandes est qu'elles sont très intenses, 3 à 5 fois plus intenses que toutes les autres bandes du spectre et qu'elles apparaissent dans une région dans laquelle les protéines n'absorbent pas. On voit

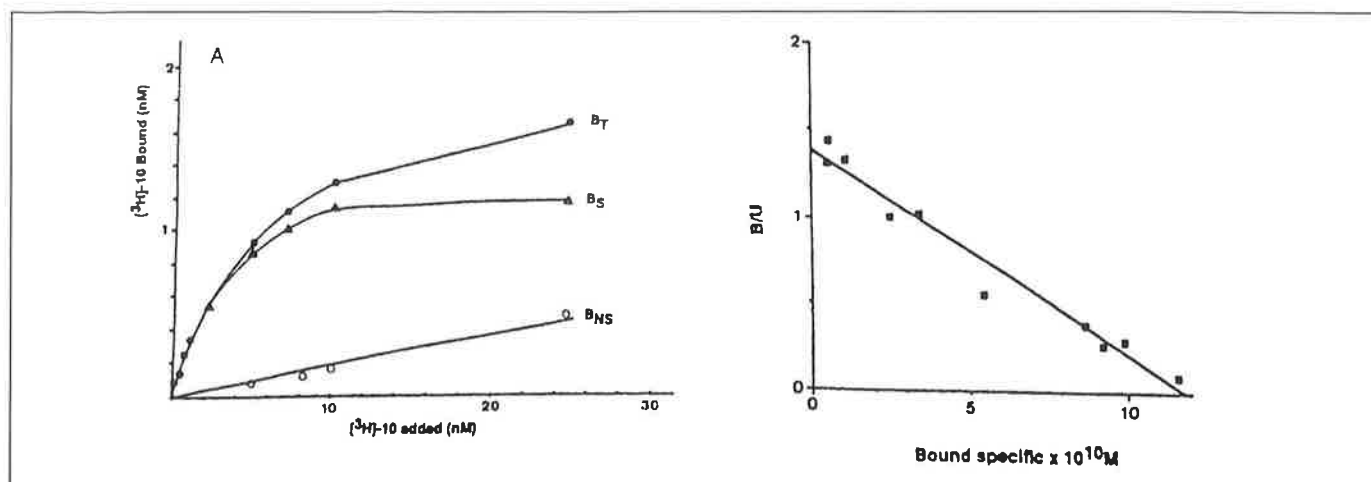


Schéma 21 a et b - Interaction de [³H]-13 avec les RE contenus dans un cytosol d'utérus de brebis.

A : Des fractions de cytosol d'utérus de brebis (1,5 mg/mL) sont incubées à 4 °C pendant 3 h en présence des concentrations croissantes de [³H]-13 seul ou en présence d'un excès (100 fois) d'œstrogène (DES) non radioactif qui permet de déterminer le taux de liaison non spécifique (BNS). Les taux de liaisons totales (BT) et non spécifique (BNS) sont mesurés par précipitation des protéines acides (dont le RE) au sulfate de protamine [3]. On en déduit le taux de liaison spécifique BS = BT-BNS.

B : Représentation selon Scatchard de la quantité de [³H]-13 liée (bound specific) en fonction du rapport [³H]-13 liée/[³H]-13 libre (B/U).

en effet, sur le spectre du schéma 22B qui est celui de protéines de cytosol d'utérus de brebis précipitées, qu'il existe une fenêtre spectrale dans cette région. Après incubation de ces protéines qui, rappelons-le, contiennent les RE, en présence de **5** puis précipitation, on obtient le spectre du schéma 22C sur lequel on voit apparaître deux petits pics entre 1850-2200 cm⁻¹. Après expansion de cette région, on obtient le schéma 22D₁ sur lequel on peut identifier les pics caractéristiques du complexe **13** à 1960 et 1876 cm⁻¹. Ces pics disparaissent lorsque le cytosol est incubé en présence de **13** et d'un excès d'œstrogènes (DES ; schéma 22D₂). Ce qui confirme que cette liaison **13** - RE est réversible. Nous avons donc montré qu'il est possible d'utiliser les hormones organométalliques couplées à une détection par IR-TF pour effectuer une détection non isotopique des RE. Il s'agit d'une grande première pour la spectroscopie infrarouge qui reste une technique très peu utilisée dans le domaine biomédical. Il faut cependant noter que le choix de l'étude des récepteurs des hormones stéroïdes pour démontrer la faisabilité de notre approche plaçait la barre excessivement haut pour ce qui concerne la sensibilité de la détection des traceurs : en effet, la quantité de RE présent dans un cytosol d'utérus de brebis est de seulement quelques dizaines de femtomoles par mg de protéines (1 fmol = 10⁻¹⁵M) ce qui explique que les pics correspondants à l'hormone complexée soient aussi peu intenses et il est clair que, en l'absence d'une amélioration significative de la sensibilité, l'étude quantitative des récepteurs est hors de portée de la technique. Par contre, les sensibilités requises pour les dosages immunologiques sont nettement moins élevées surtout lorsqu'on s'intéresse au dosage de substances exogènes telles que les médicaments ou les drogues ; c'est pourquoi, nous avons recentré ce travail sur la mise au point d'un immunodosage inédit que nous avons baptisé Carbonyl Metallo Immuno Assay (CMIA).

Utilisation des complexes métaux carbonyles comme traceurs du dosage immunologique non isotopique CMIA

Étude quantitative des complexes métaux carbonyles par IR-TF

Jusqu'à un passé récent, la spectroscopie infrarouge souffrait de deux handicaps qui la rendait inutilisable en analyse clinique. Tout d'abord, l'IR n'était pas considéré comme une technique utilisable pour des études quantitatives [32] et, d'autre part, la sensibilité atteinte avec les spectromètres dispersifs était incompatible avec celle requise pour les analyses biologiques et qui se situe, au minimum, dans la gamme des picomoles (10⁻¹² M). L'apparition, dans les années 80, d'appareils IR-TF de paillasse de conception totalement nouvelle, d'un prix abordable et faciles à utiliser pour un non-spectroscopiste a radicalement modifié les données du problème. En effet, ces appareils autorisent pour la première fois, des études quantitatives infrarouge dans une zone de sensibilité compatible avec celle requise en chimie clinique [33]. La conception première des appareils IR-TF n'étant pas axée sur les contraintes spécifiques de l'analyse clinique qui sont l'étude avec un maximum de sensibilité de fluides biologiques (sang par exemple) accessibles en petites quantités, nous avons tout d'abord cherché à optimiser la sensibilité des appareils existant en étudiant les paramètres suivants : les conditions de l'analyse par IR-TF et la nature du greffon organométallique.

Optimisation des conditions d'analyse par IR-TF (détecteur et cellule)

Nous avons choisi de travailler sur un appareil IR-TF de paillasse et, pour améliorer la sensibilité de cette appareil-

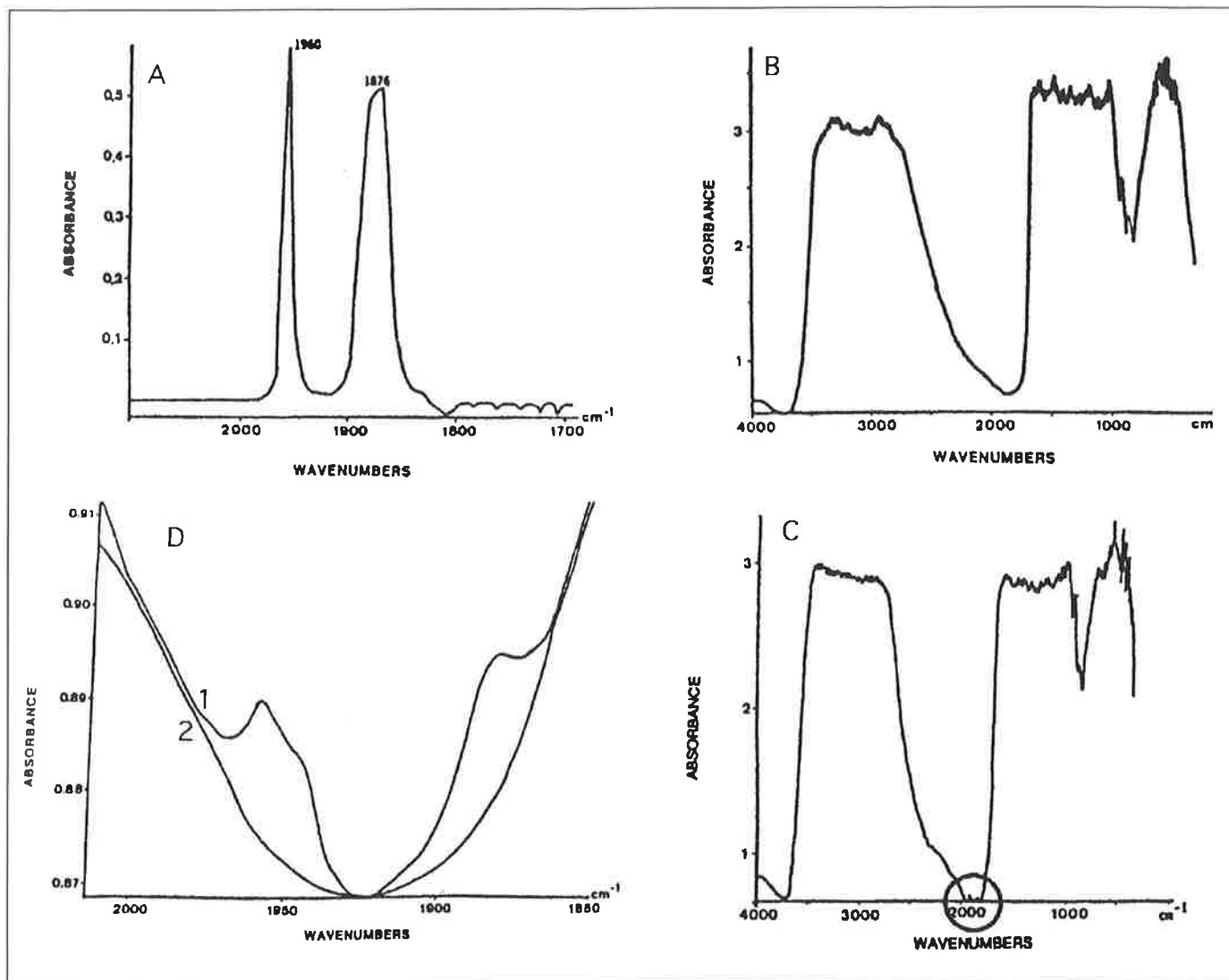


Schéma 22 - Spectres infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF) de 13 et de protéines d'utérus de brebis précipitées en présence ou en absence de 13 (expansion de la région 1850-2200 cm^{-1}).

Schéma 22A - Spectre de 13 en solution dans le benzène.

Schéma 22B - Spectre IR-TF d'un cytosol d'utérus de brebis précipité au sulfate de protamine.

Schéma 22C - Spectre d'un cytosol d'utérus de brebis incubé en présence de 5 et précipité au sulfate de protamine.

Schéma 22D - Spectre d'un cytosol d'utérus de brebis incubé en présence de 13 (D1) ou en présence de 13 + un excès de l'hormone œstrogène DES (D2).

lage, on peut jouer sur deux paramètres : la nature du détecteur et sur la cellule d'analyse.

En ce qui concerne le détecteur, il est indispensable de travailler avec un détecteur constitué d'un matériau semi-conducteur refroidi à l'azote liquide dont la sensibilité est beaucoup plus grande que celle d'un détecteur thermique (DTGS, par exemple). Pour l'étude des bandes $\nu_{(\text{CO})}$ des greffons métaux carbonyles, le meilleur choix nous semble être un détecteur InSb puisque sa sensibilité est maximale dans la région des 2000 cm^{-1} qui nous intéresse. Un autre choix possible est un détecteur MCT à condition de le sélectionner sur des critères de sensibilité.

Le choix de la cellule de mesure est également un maillon essentiel pour l'amélioration de la sensibilité. En effet, lorsque l'on travaille en solution, la valeur d'absorbance obéit à la loi de Beer-Lambert ($A = \epsilon \times l \times c$), elle est donc directement proportionnelle à la longueur du trajet optique. Dans notre cas, il est donc nécessaire de disposer d'une cellule ayant un faible volume (quelques dizaines de microlitres) et de long trajet

optique. Il n'existait pas sur le marché de cellule de ce type, c'est pourquoi nous avons adapté le principe des cellules de type « light pipe » (utilisées dans le couplage chromatographie gazeuse/IR-TF) à nos exigences en faisant construire une cellule constituée d'un tube d'or enchassé dans une pièce d'acier et percé d'un trou de 1 mm de diamètre qui constitue l'intérieur de la cellule. Cette cellule a un volume interne de 23 μl pour un trajet optique de 20 mm [34]. C'est elle qui nous a permis d'obtenir les analyses les plus sensibles [33].

Choix des entités métaux carbonyles utilisables comme traceurs en IR-TF

Différentes entités métal carbonyles peuvent être fixés sur des molécules organiques ayant un intérêt potentiel en analyse clinique. Il s'agit, par exemple, des entités $\eta^5(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Mn}(\text{CO})_3$, $\eta^6(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cr}(\text{CO})_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3/\text{CO}_2(\text{CO})_6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3/-\text{Mo}_2\text{Cp}_2(\text{CO})_4$ que nous avons greffées sur des dérivés d'hormones stéroïdes et de médicaments (schéma 23).

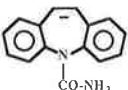
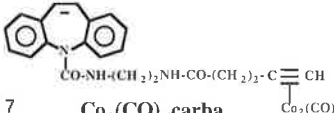
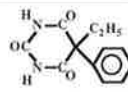
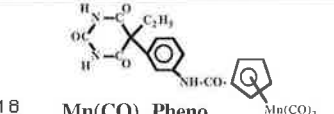
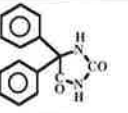
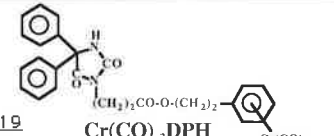
Médicament antiépileptique	Traceur organométallique
 carbamazépine	 17 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ carba
 phenobarbital	 18 $\text{Mn}(\text{CO})_3$ Pheno
 DPH	 19 $\text{Cr}(\text{CO})_3$ DPH

Schéma 23 - Les traceurs organométalliques des médicaments.

Nous avons déterminé pour chacun d'eux les quantités minimales détectables. Pour chaque complexe, la meilleure sensibilité est toujours obtenue pour la bande la plus fine et la plus intense, et c'est le complexe **17** porteur de l'entité acétylène dicobalt hexacarbonyle qui permet d'atteindre la plus grande sensibilité. Il est intéressant de noter que les limites de détection ne sont pas proportionnelles au maximum d'absorbance, par exemple la limite de détection du complexe du chrome **19** est 10 fois plus élevée que celle du cobalt alors que les intensités maximales des bandes sont les mêmes. Ceci peut s'expliquer par le positionnement de ces bandes par rapport aux bandes de vibration-rotation de la vapeur d'eau qui perturbent la bande à 1961 cm^{-1} du complexe du chrome carbonyle. La meilleure sensibilité est donc obtenue avec le complexe du cobalt hexacarbonyle. Lorsque celui est étudié avec la cellule « light pipe » spécialement construite pour notre application, la limite de détection est de 300 fmoles ($3 \times 10^{-13}\text{M}$). Il s'agit, à notre connaissance, de la meilleure sensibilité jamais obtenue en solution. Nous avons également montré que, pour ce complexe, la loi de Beer-Lambert est vérifiée dans la gamme 0,3- 300 pmoles, ce qui les rend utilisables en biologie clinique.

On sait, d'autre part, que les bandes $\nu(\text{CO})$ des entités métal carbonyles, que nous venons de décrire, sont peu influencées par l'entité organique sur laquelle elles sont fixées ; les résultats obtenus nous ont donc permis d'orienter les choix des traceurs des médicaments antiépileptiques auxquels nous nous sommes intéressés.

Mise au point du mono-immunos dosage CMIA

Nous nous sommes intéressés au dosage immunologique des médicaments et plus particulièrement au dosage des médicaments antiépileptiques suivants : phénobarbital, diphénylhydantoïne (DPH), carbamazépine. Ce choix est motivé par les raisons suivantes (1) les concentrations sanguines de ces médicaments se situent dans une gamme de sensibilité compatible avec celle de l'analyse IR-TF en solution telle que nous l'avons mise au point, (2) les doses efficaces et toxiques de ces médicaments sont proches et, comme leur métabolisme varie beaucoup d'un individu à

l'autre, leur dosage est effectué à grande échelle en milieu hospitalier, (3) il s'agit de substances fréquemment administrées simultanément, elles apparaissent donc comme un exemple de choix pour les multi-immunos dosages qui constituent le but ultime de ce travail. Un immunodosage fait appel aux trois protagonistes suivants représentés sur le schéma 24 : (1) l'analyte qui est la substance à doser, (2) des anticorps spécifiques de cette substance, (3) un traceur qui est une molécule d'analyte sur laquelle on a greffé une sonde détectable en très faible quantité.

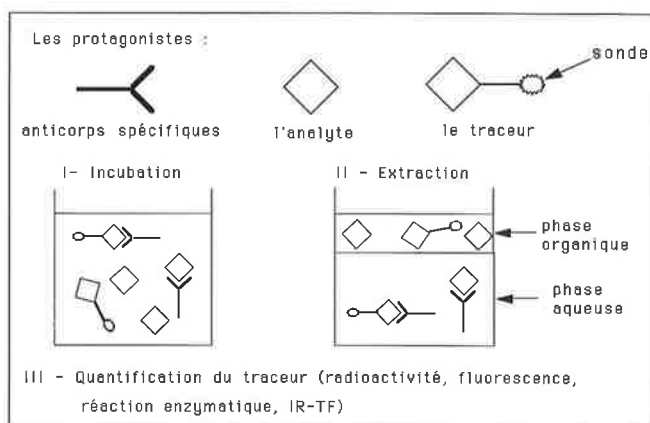


Schéma 24 - Principes d'un immunodosage.

Les premiers immunodosages ont été mis au point dans les années 60 avec des traceurs radioactifs, comme par exemple les traceurs marqués à l'iode-125 ou ^{131}I , le ^3H , qui sont encore utilisés aujourd'hui car ils permettent des dosages extrêmement fiables et sensibles. Par contre, l'utilisation de ces traceurs posent des problèmes d'exposition aux radiations et de traitement des déchets. Leur utilisation est maintenant très réglementée et limitée à quelques centres spécialisés. On a donc assisté, depuis le début des années 70, à l'apparition et au développement de méthodes non isotopiques qui utilisent des traceurs non radioactifs dont les plus répandus sont les traceurs enzymatiques et les traceurs fluorescents. Cependant, il n'existe pas encore à l'heure actuelle de traceur idéal, c'est pourquoi nous avons cherché à explorer le potentiel offert dans ce domaine par les complexes métaux carbonyles. L'immunodosage mis au point au laboratoire est un immunodosage de type compétitif qui est réalisé en trois étapes : (I) l'étape d'incubation au cours de laquelle une quantité fixe de traceur et une quantité d'anticorps en défaut sont mises à incuber en présence de l'analyte à doser, (II) l'étape de séparation des fractions libres et liées de traceur. Dans notre cas, cette séparation est une extraction par un solvant organique (l'éther isopropylique, par exemple) de la fraction libre du traceur, (III) quantification du traceur par une méthode adaptée au traceur. Il peut s'agir d'une mesure de radioactivité ou d'activité enzymatique, de fluorescence où, dans notre cas, de spectroscopie infrarouge. La première étape à franchir est la préparation de traceurs métaux carbonyles spécifiques de chaque substance à doser. En ce qui concerne les trois médicaments antiépileptiques que nous souhaitons étudier, nous avons retenu les trois complexes métaux carbonyles représentés sur le schéma 23 puisque nous avons montré que l'on savait les doser de

façon quantitative dans la gamme des picomoles qui est celle utilisée pour le dosage des médicaments. Il nous faut également disposer d'anticorps spécifiques des trois substances que l'on cherche à doser. Il s'agit de petites molécules dépourvues de propriétés immunogéniques (leur injection à un animal n'entraîne pas la production d'anticorps spécifiques, car ces substances ne sont pas reconnues comme des corps étrangers par l'animal auquel on les injecte). Pour obtenir des anticorps il faut donc, dans un premier temps, préparer un immunogène en couplant l'analyte que l'on cherche à doser avec une protéine, la Bovine Serum Albumine (BSA) par exemple. Pour préparer un immunogène, on commence par fixer sur la molécule un bras porteur d'une fonction réactive. On utilise ensuite un agent de couplage pour le fixer sur les résidus libres NH_2 ou COOH de la protéine. Le nombre de résidus fixés sur la BSA varie en fonction des conditions expérimentales utilisées. Si ce nombre est trop élevé, on obtient un produit insoluble qui ne peut être injecté mais, si ce nombre est trop faible, la quantité d'anticorps obtenue l'est généralement aussi. Les immunogènes nous ayant servi à obtenir les anticorps spécifiques des médicaments antiépileptiques sont représentés sur le schéma 25.

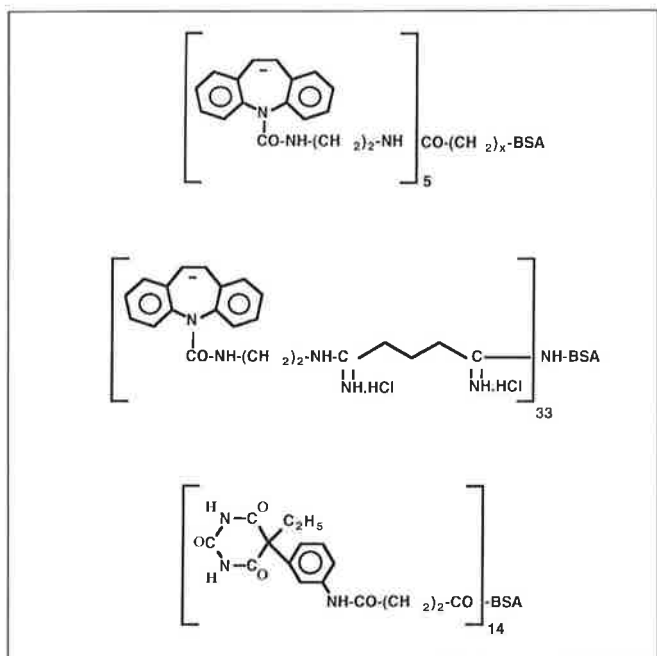


Schéma 25 - Les immunogènes de la carbamazépine et de la DPH.

Après injection à des lapins sous forme de primo-injection puis de rappels mensuels pendant au moins six mois, ils nous ont permis d'obtenir des anticorps spécifiques des trois substances que l'on cherche à doser. Pour suivre l'apparition des anticorps spécifiques dans le sérum de lapin, on réalise une courbe de titration par notre technique CMIA. Une courbe de ce type est représentée sur le schéma 26. Elle est obtenue en incubant des fractions contenant une quantité fixe de traceur métal carbonylé (ici 30 pmoles) en présence de dilutions croissantes du sérum à tester et l'on mesure pour chaque fraction la quantité de traceur fixée. Dans le cas d'un dosage CMIA, chaque point de la courbe correspond à un spectre infrarouge qui permet de quantifier le traceur présent

dans chaque fraction. La valeur du titre est par définition l'inverse de la dilution qui fixe 50 % de la quantité de traceur. Dans le cas représenté sur le schéma 26, la valeur du titre est de 800. Cette valeur du titre reflète la quantité d'anticorps présent dans le sérum mais ne donne pas d'indications sur la faculté de ces anticorps à reconnaître la substance que l'on cherche à doser.

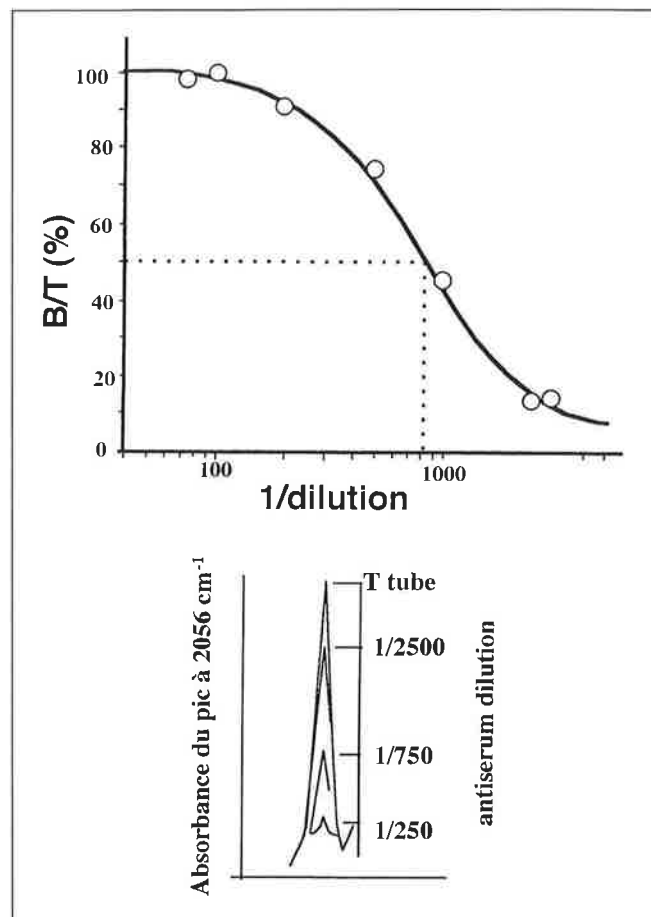


Schéma 26 - Courbe de titration des anticorps anti-carba par CMIA.

Ces résultats sont fournis par la courbe standard qui est représentée sur le schéma 27. Cette courbe est obtenue en incubant des fractions contenant des quantités fixes de traceur et d'anticorps (égale à la valeur du titre) et des quantités croissantes de la substance que l'on cherche à doser (ici la carbamazépine). On mesure ensuite pour chaque fraction le pourcentage de traceur lié représenté par B sur la valeur B_0 qui correspond à la quantité de traceur lié en l'absence de carbamazépine. On obtient donc des valeurs comprises entre 100 % et 0 %. Lorsque la quantité de substance à doser augmente, la quantité de traceur lié à l'anticorps diminue donc également la valeur de B/ B_0 .

Une courbe telle que celle représentée sur le schéma 27 avec une valeur de B/ B_0 qui tend vers zéro pour des valeurs de substance à doser élevées, indique que les anticorps utilisés ont une bonne spécificité et permettront de réaliser un dosage immunologique sensible. Lorsque l'on analyse un échantillon inconnu, on détermine une valeur de B/ B_0 à partir de laquelle on déduit la quantité d'analyte présent dans l'échantillon. Dans le cas d'un échantillon sanguin contenant de la carbamazépine, il faut seulement quelques micro-

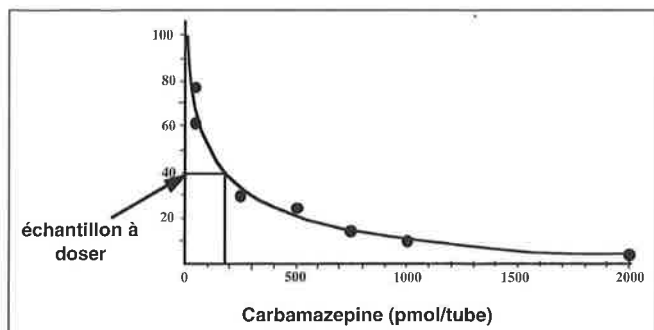


Schéma 27 - Courbe standard CMIA de la carbamazépine.

litres de sérum pour réaliser ce dosage. L'allure de cette courbe standard obtenue par CMIA est totalement identique à celle obtenue pour les autres méthodes, ce qui démontre la faisabilité du dosage CMIA de la carbamazépine [35]. La mise au point du dosage mono-CMIA a également été réalisée pour deux autres médicaments le phénobarbital [36] et la diphenyl hydantoïne [37], mais aussi pour le cortisol [38] une substance endogène qui est présente dans le sang à des doses environ 1 000 fois plus faibles que les médicaments. Les avantages spécifiques de la méthode CMIA par rapport aux autres techniques nous semblent être les suivants : l'absence de signal non spécifique qui est un avantage important par rapport à une technique comme la fluorescence. En effet, les métaux carbonyles sont des substances artificielles qui n'existent pas dans la nature et les signaux intenses observés en infrarouge autour de 2 000 cm^{-1} ne peuvent que leur correspondre. Un autre point fort est qu'il est possible de synthétiser un traceur pour n'importe quelle molécule, il suffit pour cela de s'inspirer des synthèses mises au point pour la préparation des immunogènes et enfin, point le plus important, chaque sonde possède des bandes caractéristiques ce qui permet d'envisager l'analyse simultanée de plusieurs substances et permet d'aborder le multidosage CMIA.

Mise au point d'un multi-dosage CMIA

L'idée des multi-immunosages est apparue très tôt dans la littérature car elle correspond à des besoins bien définis comme, par exemple, les bilans thyroïdiens, la recherche d'allergènes, le suivi de malades polymédicamentés et la toxicologie d'urgence. Cependant, à ce jour, seules quelques solutions ponctuelles ont été publiées. La pierre d'achoppement de leur mise au point est la difficulté d'accès à des combinaisons de traceurs émettant des signaux analysables simultanément. Il existe dans la littérature quelques combinaisons de deux marqueurs telles que des traceurs radioactifs [^{125}I et ^{131}I] [39] ou [^{125}I et ^{57}Co] [40], des marqueurs fluorescents [europium et terbium ou europium et samarium] [41] ou des enzymes [β -galactosidase et phosphodiesterase] ou [β -galactosidase et alkaline phosphatase] [42], mais la seule voie décrite comme prometteuse dans le domaine est celle offerte par les lanthanides fluorescents qui devraient, à terme, permettre l'analyse d'un mélange de quatre traceurs [43]. Très récemment, plusieurs auteurs ont noté qu'il s'agissait là d'un des défis majeurs dans le domaine des immunodosages [44] et nous avons cherché à étudier les

potentialités offertes dans le domaine par les traceurs métaux carbonyles. Le problème essentiel à résoudre est celui de l'analyse simultanée des traceurs. Si on s'intéresse tout d'abord au cas du mélange de deux traceurs, les trois cas de figure possibles sont représentés sur le schéma 28.

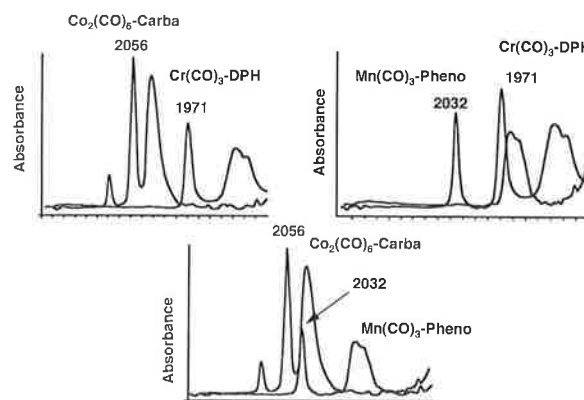


Schéma 28 - Superposition des spectres IR-TF correspondant aux trois mélanges de deux traceurs.

Le cas le plus simple est celui du mélange des complexes $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Carba et $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -DPH ; en effet, dans ce cas, il n'y a aucun recouvrement des pics des deux traceurs et une simple mesure des valeurs d'absorbance des pics à 2 056 et 1 971 cm^{-1} permet de quantifier chacun des traceurs. Les deux autres cas sont un peu plus compliqués car nous avons recouvrement partiel (cas du mélange $\text{Mn}(\text{CO})_3$ -Phéno + $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -DPH) ou total (cas du mélange $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Carba + $\text{Mn}(\text{CO})_3$ -Phéno) d'un des pics servant à l'analyse quantitative du traceur. La quantification des produits se fait alors grâce à un calcul en cascade ou en utilisant un calcul matriciel [45]. Nous avons ainsi montré que l'analyse des deux composantes du mélange se fait avec une erreur qui ne dépasse pas 5 %. Nous avons ainsi pu aborder le problème du double dosage CMIA et montrer que les courbes standard obtenues en mono et double CMIA sont superposables (schéma 29) ce qui en montre la faisabilité.

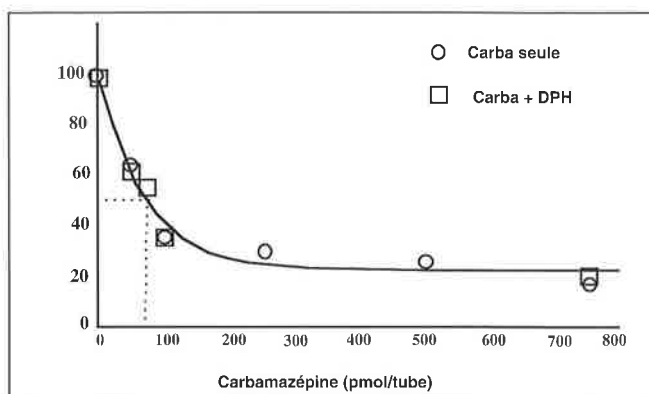


Schéma 29 - Courbes standard en mono et double CMIA.

Si on s'intéresse maintenant au dosage simultané des trois médicaments, l'étape d'analyse du mélange des trois traceurs devient plus compliquée. En effet, dans ce cas, seule la bande analytique de $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Carba est indépendante alors

que nous avons un recouvrement partiel des bandes analytiques de deux autres traceurs (schéma 30).

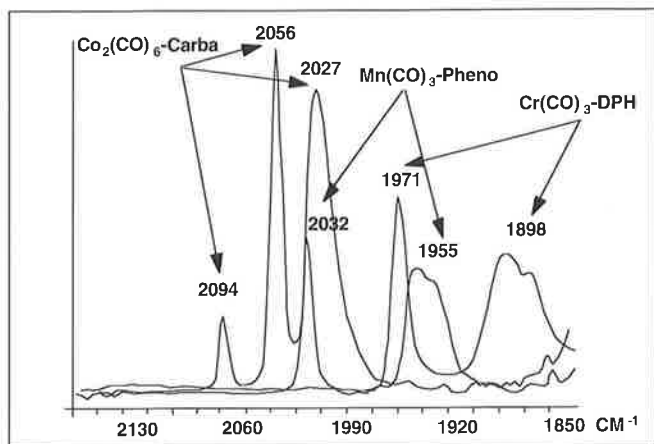


Schéma 30 - Spectres IR-TF des 3 marqueurs organométalliques.

Dans ce cas, nous avons montré qu'il est préférable d'utiliser un calcul matriciel telle que la matrice K ou l'algorithme PLS pour analyser de façon quantitative les mélanges de traceurs. Avec ces méthodes, la quantification du traceur peut se faire avec une erreur inférieure à 5 %.

Comme dans le cas du double-CMIA, nous avons montré que les courbes standard obtenues en mono et triple CMIA sont superposables.

Il semble donc que le dosage CMIA ait une carte à jouer dans le domaine des multi-immunosages simultanés.

Perspectives et conclusion : La chimie organométallique des protéines. Résultats préliminaires

Au cours des études tant des récepteurs que des anticorps, il est apparu clairement le manque d'une chimie organométallique des protéines. Or celle-ci pourrait induire d'autres domaines d'application, tant en microscopie électronique (utilisation de clusters de métaux lourds comme agents de contraste) qu'en radiocristallographie (méthode du remplacement isomorphe multiple sur des dérivés de métaux lourds) ou en radio-immunodiagnostic/immunothérapie (radio-isotopes ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re).

Nous avons donc entamé des recherches dans ce sens. Toutefois, le marquage des protéines doit prendre en compte des contraintes supplémentaires liées aux caractéristiques physico-chimiques propres à ce type de molécule (solubilité, stabilité à la chaleur, au pH, aux solvants organiques, caractère polyfonctionnel), ce qui nécessite la mise au point de méthodes de marquage appropriées. Il est, de plus, souhaitable de pouvoir marquer sélectivement des sites judicieusement choisis.

La stratégie générale que nous avons choisie consiste à préparer des composés bifonctionnels possédant une entité organométallique stable et une fonction capable de se coupler sélectivement avec les fonctions amines primaires des protéines qui sont portées par les chaînes latérales des résidus lysine (et par le résidu N-terminal). Le choix particulier

des fonctions amines est lié à leur caractère à la fois nucléophile et hydrophile et au fait que toutes les protéines possèdent à peu près 10 % de résidus lysine dans leur structure primaire. Leur caractère hydrophile implique que la majorité des résidus sont dirigés vers l'extérieur de la protéine donc accessibles aux réactifs chimiques. A partir de cette voie, plusieurs familles de composés ont été préparées, comme nous allons le décrire maintenant.

Réactifs préparés

La préparation des trois séries de réactifs suivants a été réalisée au laboratoire ou en collaboration avec des laboratoires extérieurs.

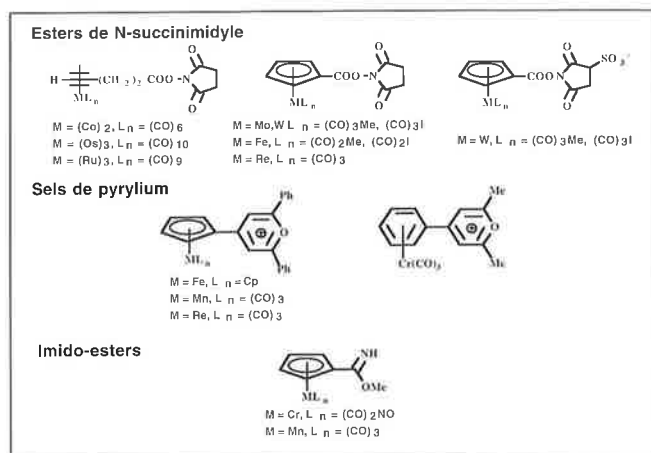


Schéma 31 - Structure des réactifs organométalliques de marquage de protéines.

Étude de la réactivité des complexes vis-à-vis de modèles

Les complexes ont été alors systématiquement testés avec des aminoacides simples (β -alanine, lysine) et les produits obtenus caractérisés par les techniques spectroscopiques usuelles [46]. Dans tous les cas, leur structure a correspondu aux produits attendus (schéma 32).

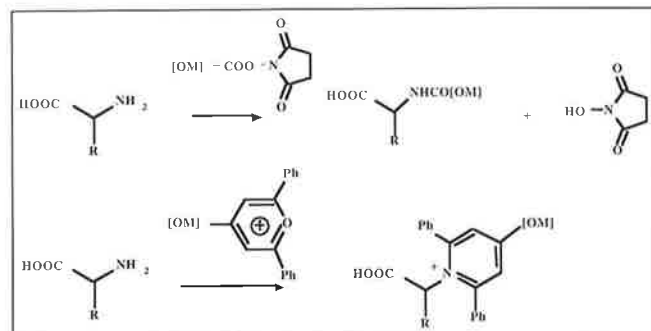


Schéma 32 - Réaction des complexes organométalliques avec un aminoacide.

La réactivité des esters de N-succinimidyle a été, par la suite, mesurée vis-à-vis d'une protéine modèle en solution aqueuse. Nous avons observé que des paramètres tels que le pH, la quantité de réactif et le temps de réaction influençaient le rendement de couplage. Avec la BSA (albumine de sérum de bœuf) comme protéine modèle qui possède 60 sites de couplage potentiels, nous avons mesuré un taux de couplage croissant avec le pH et l'existence d'un nombre

maximal de 30-35 entités métalliques conjugables par protéine [47].

L'intérêt majeur des esters de N-succinimidyle est leur facilité de préparation à partir des acides carboxyliques correspondants (qui peuvent être activés en ester *in situ*) et leur bonne réactivité en milieu aqueux. Leurs désavantages sont : leur très faible solubilité dans l'eau et le fait que leur couplage entraîne une diminution de la charge globale de la protéine. Ce point est relativement crucial surtout si on cherche à introduire un grand nombre d'entités métalliques sur la protéine. L'augmentation de l'hydrophobicité entraîne une diminution de la solubilité de la protéine qui peut être préjudiciable.

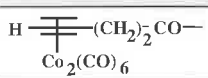
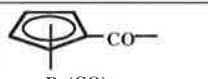
Les sels de pyrylium [48] pallient ce dernier inconvénient mais sont insolubles dans l'eau. Nous avons montré que leur mécanisme de couplage avec les protéines était identique à celui avec les amines simples.

Les imido-esters, qui sont préparés à partir des nitriles correspondants [49], sont eux relativement solubles dans l'eau et forment des amidines qui sont chargées positivement à pH physiologique.

Marquage d'un anticorps monoclonal et étude de son immuno-réactivité

En collaboration avec la société Clonatec (Paris), nous avons effectué le marquage d'un anticorps monoclonal anti-hTSH (JOSS 2-2) et la société Clonatec a effectué des mesures d'immuno-réactivité de l'anticorps marqué vis-à-vis de hTSH radiomarquée. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Tableau V - Couplage d'un anticorps monoclonal anti-TSH (JOSS 2-2) avec des complexes métal-carbonyles. Mesure du taux de couplage et de l'immuno-réactivité de l'anticorps marqué vis-à-vis de son antigène.

Complexe	Taux de couplage	Immuno-réactivité (JOSS 2-2 natif = 100 %)
 Co ₂ (CO) ₆	31	80
 Re(CO) ₃	15	64

Pour les deux complexes testés, l'anticorps monoclonal marqué conserve une reconnaissance acceptable vis-à-vis de son antigène [50]. On voit que la chimie organométallique des protéines est riche en débouchés à la fois dans les

domaines biophysique et biomédical, ceci grâce à l'exploitation des propriétés originales des métaux de transition et de leurs complexes.

La chimie bioorganométallique ne saurait se limiter aux quelques aspects décrits ci-dessus et que nous avons défrichés. Ils justifieraient déjà, à eux seuls, un redoublement d'efforts et une concentration de moyens. Mais on entrevoit cependant d'autres axes d'intérêt majeur comme la découverte de biosenseurs inédits ou l'analyse rapide d'ADN.

Références

- [30] Vessières A., Top S., Ismail A. A., Butler I. S., Lotier M., Jaouen G., *Biochemistry*, **1988**, 27, p. 6659-6666.
- [31] Top S., Vessières A., Jaouen G., *J. Label. Comp.*, **1987**, vol. XXIV, n° 10, p. 1257-1263.
- [32] Hirschfeld T., Quantitative FT-IR : a detailed look at the problems involved. In : *Fourier transform infrared spectroscopy. Applications to chemical systems* (Ferraro J. R., Basik L. J.), eds AP, NY 193-242 **1979**.
- [33] Salmain M., Vessières A., Jaouen G., Butler I. S., *Anal. Chem.*, **1991**, 63, p. 2323-2329.
- [34] Vessières A., Jaouen G., Salmain M., Butler I. S., *Appl. Spectrosc.*, **1990**, 44, p. 1092-1094.
- [35] Varenne A., Vessières A., Salmain M., Brossier P., Jaouen G., *J. Immunol. Methods*, **1995**, 186, p. 195-204.
- [36] Salmain M., Vessières A., Brossier P., Butler I. S., Jaouen G., *J. Immunol. Methods*, **1992**, 148, p. 65-75.
- [37] Varenne A., Vessières A., Brossier P., Jaouen G., *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **1994**, 84, p. 81-92.
- [38] Philomin V., Vessières A., Jaouen G., *J. Immunol. Methods*, **1994**, 171, p. 201-210.
- [39] Morgan C. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1966**, 123, p. 230-233.
- [40] Wians F. H., Dev J., Powell M. M., Heald J. I., *Clin. Chem.*, **1986**, 32, p. 887-890.
- [41] a) Hemmilä I. A., Holttinen S., Pettersson K., Lövgren T., *Clin. Chem.*, **1987**, 33, p. 2281-2283.
b) Saarna M., Jarvekulg L., Hemmilä I., Siitari H., Sinjarv R., *J. Virol. Methods*, **1989**, 23, p.
- [42] a) Dean K. J., Thompson S. G., Burd J. F., Buckler R. T., *Clin. Chem.*, **1983**, 29, p. 1051-1056.
b) Blake C., Al Bassam M. N., Gould B. J. *et al.*, *Clin. Chem.*, **1982**, 28, p. 1469-1473.
- [43] Xu Y. Y., Petterson K., Blomberg K., Hemmilä I. A., Likola H., Lövgren T., *Clin. Chem.*, **1992**, 38, p. 2038-2043.
- [44] a) Kricka L. J., *Clin. Chem.*, **1992**, 38, p. 327-328.
b) Ekins R., Chu F. W., *Clin. Chem.*, **1993**, 39, p. 369-370.
- [45] Varenne Anne, thèse de l'université Paris VI, **1994**.
- [46] Gorfti A., Salmain M., Jaouen G., McGlinchey M. J., Bennouna A., Mousser A., *Organometallics*, **1996**, 15, p. 142-151.
- [47] Salmain M., Gunn M., Gorfti A., Top S., Jaouen G., *Bioconjugate Chem.*, **1993**, 4, p. 424-433.
- [48] Salmain M., Malisza K. L., Top S., Jaouen G., Senechal-Tocquer M. C., Caro B., *Bioconjugate Chem.*, **1994**, 5, p. 655-659.
- [49] Blanalt S., Salmain M., Malézieux B., Jaouen G., *Tetrahedron Let.*, **1996**, 37, p.6561-6564.

FLAMEL TECHNOLOGIES

Parc Club du Moulin à Vent
33, avenue du Docteur-G.-Lévy
69693 VÉNISSIEUX CEDEX
Tél. : 78.77.68.04 - Fax : 78.01.18.59

1^{er} Symposium français sur la chimie combinatoire

Rennes, 29-30 octobre 1996

Romuald Baudelle* ingénieur doctorant, **Line Bourel*** pharmacien doctorant,
Rebecca Poulain* ingénieur doctorant, **Sandrine Vendeville**** ingénieur doctorant, **André Tartar** *^{et**} professeur

Summary : *1st French Symposium on combinatorial chemistry
Rennes, 29th-30th October 1996*

The first French symposium on combinatorial chemistry took place in Rennes the 29th and 30th October 1996, on the subject « combinatorial chemistry : a challenge for chemists ? ». Famous researchers introduced the efficiency of combinatorial chemistry in the field of drug discovery (F. Bellamy) and described some current applications in peptide synthesis (F. Clerc, G. Jung, J. Boutin) or in solid phase heterocyclic chemistry (M. Kurth, R. Armstrong). The latest technological advances were also presented : tagging methods (M. Gallop), synthesis of new solid supports and miniaturization (K. Janda, W. Rapp), tools for analysis (G. Lippens, P. H. Lambert) and finally evaluation of diversity (A. Tartar).

Mots clés : *Chimie combinatoire, supports solides, drug discovery, diversité, automatisation.*
Key-words : *Combinatorial chemistry, solid supports, drug discovery, diversity, automatization.*

L'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR) et l'université de Rennes I ont organisé ensemble le premier Symposium français sur la chimie combinatoire, à Rennes, les 29 et 30 octobre 1996 [1]. Pendant deux jours, des spécialistes internationaux de la chimie combinatoire ont exposé leurs travaux et leurs idées sur le thème « la chimie combinatoire : un défi pour les chimistes ? ».

Au nom du comité d'organisation, René Gree, de l'ENSCR, souhaite la bienvenue à quelque 300 participants parmi lesquels se trouvaient des responsables des organismes publics (CNRS, ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche), des industriels (80), des universitaires (110), des exposants et de nombreux étudiants.

Le premier jour a été consacré à une présentation générale des différentes facettes de la chimie combinatoire ainsi qu'à des exemples concrets développés par les industriels. Au cours de la deuxième journée, l'accent a davantage été mis sur les techniques analytiques, informatiques ainsi que sur les polymères et les robots employés.

* Cerep, rue Calmette, 59000 Lille.
Tél. : 03.20.16.91.30. Fax : 03.20.58.07.36.

** Chimie des biomolécules, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex.
Tél. : 03.20.87.77.47. Fax : 03.20.87.73.77.

Une nouvelle approche pour la recherche de nouveaux médicaments

Le premier conférencier, François Bellamy, de la société Fournier à Dijon, a replacé la chimie combinatoire dans l'histoire de la découverte des médicaments. En partant de la plus ancienne utilisation empirique de remèdes jusqu'à la conception rationnelle des médicaments, il a passé en revue les trois règnes (animal, végétal, minéral) où les médicaments ont jusqu'ici été puisés et il en a ajouté un quatrième, celui du laboratoire qui ne s'est développé qu'aux XIXe et surtout XXe siècles, parallèlement aux progrès considérables de la chimie. Alors que, traditionnellement, on passait d'un remède à la connaissance du principe actif, on désire aujourd'hui avec le développement du drug design et du QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) avoir une approche rationnelle des molécules et prévoir leur activité. Malgré tous ces efforts de compréhension, le criblage systématique d'un grand nombre de molécules a été et reste

encore aujourd'hui une technique très efficace pour la découverte de nouvelles têtes de série.

A l'heure actuelle, les capacités du criblage ont augmenté (grâce aux progrès de la biologie moléculaire, de la robotique et de l'informatique) et 10 000 à 100 000 molécules peuvent être testées par jour. Pour alimenter les tests de criblage, les sociétés pharmaceutiques ont eu recours aux produits naturels, puis à leurs collections de produits chimiques « maison », mais tout ceci s'est révélé rapidement insuffisant. Les chimistes ont alors proposé le concept de chimie combinatoire : il s'agit de synthétiser rapidement un grand nombre de molécules sans les purifier, puis de les tester et de ne faire intervenir la purification et la caractérisation que sur les produits actifs (figure 1).

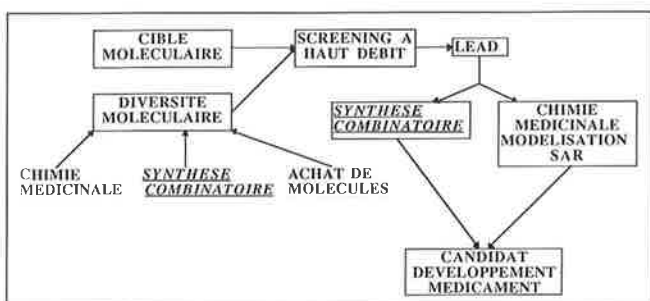


Figure 1 - Le rôle de la synthèse combinatoire dans la découverte d'un médicament.

Voilà pourquoi, selon M. Bellamy, la chimie combinatoire est une révolution technique et culturelle puisque le chimiste « classique » consacre environ 70 % de son temps à purifier et caractériser ses molécules.

Il a rappelé les différentes techniques qui se sont multipliées depuis quelques années (pins, tea-bags, tags...), ainsi que les différentes générations qui ont marqué la chimie combinatoire : d'abord la synthèse en mélange et en phase solide de peptides ou pseudo-peptides, ensuite la préparation de molécules organiques, toujours en mélange et en phase solide et, enfin, la synthèse parallèle en phase solide ou homogène de produits un par un, ce qu'il a appelé la synthèse organique à haut débit (HTOS : High Throughput Organic Synthesis).

Dans un tableau synthétique, il nous a présenté les avantages et inconvénients de toutes ces techniques. Il nous a aussi révélé l'immense part de travail restant à faire puisque « sur les 10^{180} molécules imaginables de masse inférieure à 750, seulement 10^7 sont décrites dans les *Chemical Abstracts* », ce qui nous laisse, comme l'a fait remarquer un participant, environ 10^{160} années de travail devant nous.

Il a terminé en rappelant aux chimistes les besoins fondamentaux de la synthèse de la combinatoire (avoir de nouvelles réactions efficaces en phase solide, des synthons multi-fonctionnels originaux, de nouveaux outils de codage, de nouveaux linkers, des supports solides adaptés...). Il a terminé en faisant remarquer que la chimie combinatoire ne se limite pas à la chimie thérapeutique mais peut être adaptée à de nombreux autres domaines : matériaux (alliages, supraconducteurs, matériaux luminescents...), catalyseurs, chimie supramoléculaire...

Intégration de la chimie combinatoire dans un processus de recherche pharmaceutique

François Clerc, Rhône-Poulenc-Rorer (RPR), nous a donné l'exemple d'une société pharmaceutique face à la nécessité de trouver de nouvelles têtes de série (ou hits) et qui a choisi la chimie combinatoire comme source de diversité et de multiplicité.

Il nous a rappelé les enjeux financiers à savoir que le test biologique automatisé d'un produit coûte 10 fois moins cher que sa caractérisation en RMN.

M. Clerc nous a parlé des différentes phases d'identification d'un candidat médicament : d'abord, la caractérisation initiale d'une tête de série obtenue d'un mélange, sans purification, puis l'optimisation de plus en plus précise de cette molécule au moyen de produits purifiés et caractérisés.

A l'aide d'exemples choisis parmi les travaux de son laboratoire, il a présenté des molécules issues de cette démarche : des ligands hexapeptidiques, d'affinités micromolaires, du récepteur de la galanine et un pseudopeptide qui est un puissant antagoniste du récepteur à la neurotensine.

Il nous a enfin montré des photos de son installation robotique et développé les techniques utilisées : la phase solide, la synthèse peptidique et la déconvolution itérative selon les techniques développées par Houghten.

Intégration de l'automatisation et des techniques de codage à la chimie organique combinatoire pour la découverte de médicaments

Une autre approche a été présentée par Mark Gallop, de la société Affymax. Il nous a indiqué la différence entre une bibliothèque primaire où la diversité est optimisée (qui sert à découvrir une tête de série) et une bibliothèque focalisée ou biaisée dont le but est d'optimiser la tête de série pour obtenir une molécule plus active, qui puisse être un bon candidat médicament.

Pour identifier la structure du produit actif à l'intérieur d'un mélange, il a choisi, parmi les différentes techniques existantes, les chimiothèques codées (figure 2) : une bille de polymère porte un seul type de molécule (one bead-one compound) qui est « codée » par une « étiquette chimique » qui retrace l'historique de sa synthèse. Ceci n'est possible qu'en utilisant la technique du « split-mix » où le polymère est divisé à chaque étape en autant de parties qu'il y a de

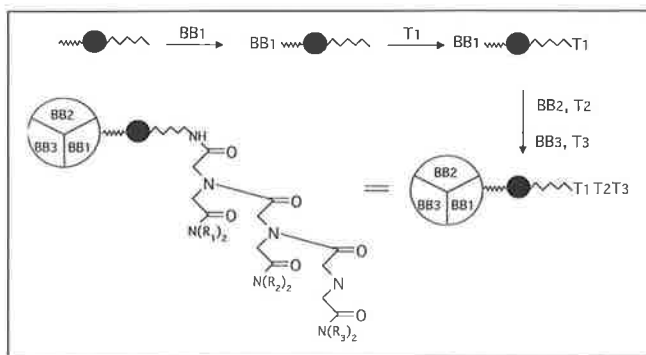


Figure 2 - Stratégie du tag.

réactifs à coupler. On couple l'étiquette (ou tag) avant de coupler le réactif sur une petite partie des sites réactifs et on remélange après avoir couplé le réactif. L'intérêt est que, si une activité est détectée sur une bille, on la sépare du mélange, on en « coupe » l'étiquette, on l'analyse et on peut ainsi identifier la structure de la molécule active portée par la bille.

Mark Gallop nous a donné des exemples concrets de synthèse de pyrrolidines en phase solide par action d'un éthylénique sur un ylure d'azométhine. Cet ylure est généré par action d'une base sur une imine d'acide aminé. Dans ce cas, les étiquettes chimiques sont des amines secondaires enchaînées à chaque étape. Le maillon est obtenu en ouvrant un anhydride iminodiacétique (dont la fonction amine est protégée) par une amine secondaire. L'acide amique obtenu est alors greffé sur le polymère. Pour enchaîner le maillon suivant, il suffit de déprotéger la fonction amine et d'y coupler un autre acide amique. Le clivage des « étiquettes » a lieu avec HCl 6N et permet de libérer les amines secondaires. Après leur dansylation, ces amines sont séparées par CLHP. Au moyen d'un code binaire, la lecture du chromatogramme permet de retrouver la structure de la pyrrolidine active.

Un inhibiteur de l'enzyme de conversion a été obtenu grâce à cette technique.

Selon Mark Gallop, cette méthode de tagging est huit fois plus performante que la méthode de déconvolution de composés testés en solution.

Définition des règles de reconnaissance pour les lymphocytes T et des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) par des chimiothèques synthétiques de peptides

Gunther Jung de l'Institut de Chimie Organique de Tübingen, en Allemagne, nous a présenté une autre application des chimiothèques peptidiques. Celles-ci permettent une définition exacte des positions d'ancrage du MHC et des résidus impliqués dans le contact du récepteur des lymphocytes T. Il faut connaître les motifs de la séquence du MHC impliquée dans le contact avec la cellule T pour pouvoir concevoir des vaccins entièrement synthétiques ou des inhibiteurs de la réactivité des cellules T au cours des réponses auto-immunes inappropriées. Il s'agit de chimiothèques de 220 undécapptides notées « OX₁₀ » comprenant 10 positions dégénérées (en mélange) « X » et une position déjà fixée « O ». Ces chimiothèques ont permis de définir des résidus favorables à la liaison MHC/cellule T et ceux qui, au contraire, l'empêchent.

Un deuxième type de chimiothèques présenté est composé de cyclopeptides dont certains ont donné des applications dans le domaine de la sélection chirale pour l'électrophorèse capillaire.

Synthèse combinatoire robotisée de chimiothèques polyamides

J. Boutin de l'Institut de Recherche Servier (Suresne) distingue, quant à lui, la synthèse parallèle de la synthèse combinatoire. Dans le premier cas, on obtient des composés

individuels, entièrement identifiés, alors qu'en synthèse combinatoire, il s'agit de mélange de produits. Pour la synthèse peptidique, il a opté parmi les techniques de déconvolution possibles (iterative deconvolution et positionnal scanning, chimiothèques orthogonales et étiquetage chimique), pour la méthode de déconvolution itérative.

L'originalité de son travail consiste en la modélisation des acides aminés impliqués : des 20 acides aminés naturels redondants, il en sélectionne 8 représentatifs auxquels il ajoute beaucoup d'acides aminés exotiques.

Il nous a aussi détaillé son installation robotique capable de déprotéger et coupler des réactifs en appliquant la technique du split-mix (figure 3) et qui peut être adaptée, à la chimie non peptidique (avec par exemple des réactions de

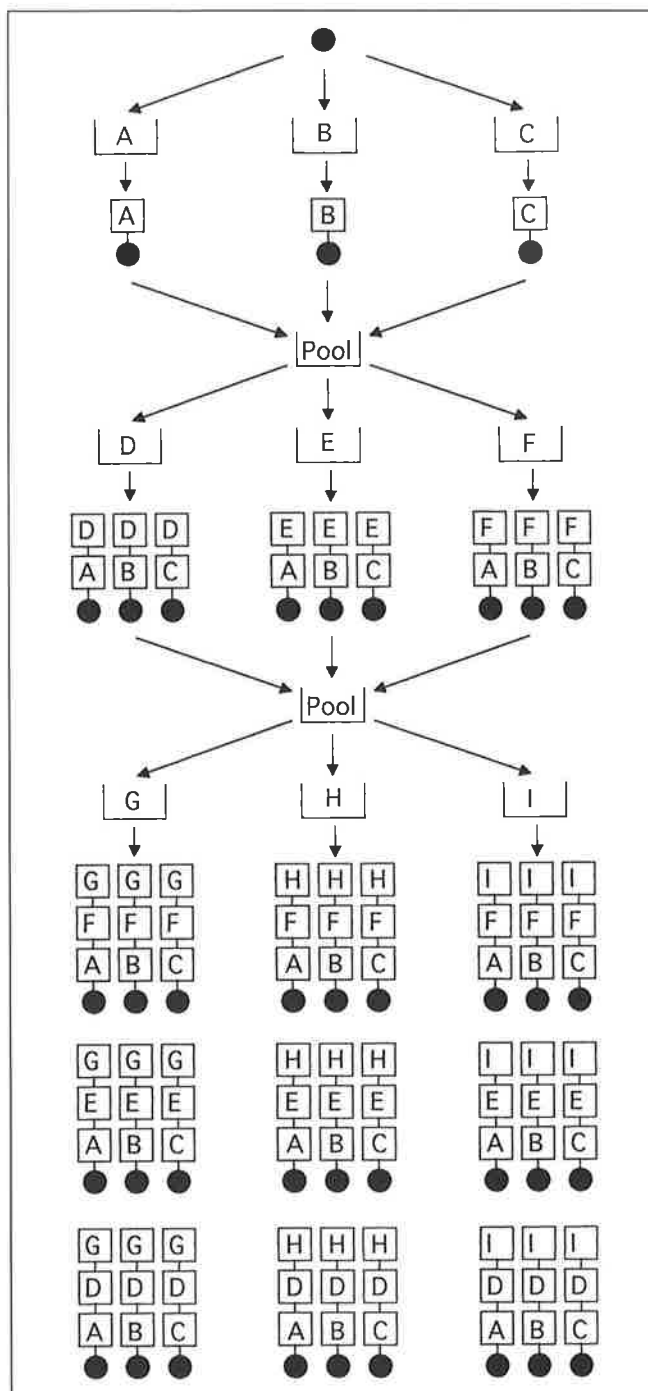


Figure 3 - Méthodes de synthèse « split and mix ».

type Mitsunobu, Still, Suzuki...). Selon lui, les chimiothèques de polyamides sont une bonne source de nouvelles têtes de série (chimie automatisable, bien connue, excellents rendements) mais les chimiothèques non peptidiques doivent aussi être développées afin de pouvoir pleinement apprécier les mérites respectifs de ces 2 types de collections de composés. Une approche pragmatique combinant les deux stratégies pourrait être aussi intéressante.

Synthèse combinatoire et synthèse en phase liquide

Kim Janda, du Scripps Research Institute en Californie a retracé les avantages et inconvénients de la synthèse en phase solide et de la synthèse en solution. Ce sont les limitations de la synthèse en phase solide qui l'ont conduit à développer la synthèse combinatoire sur polymère soluble (LPCS) pour éviter les désavantages de la phase solide (notamment les problèmes de gonflement dans les solvants) tout en gardant ses avantages. Il utilise des polymères à base de polyéthylène glycol (PEG) comme support. Dans de nombreux solvants organiques, ces PEG sont solubles, et les réactions se font en phase homogène et peuvent être suivies par RMN, IR... Ensuite, pour éliminer les excès de réactifs, les PEG sont précipités par addition d'éther et filtrés.

Il a ensuite donné des applications de la LPCS à la préparation de chimiothèques pentapeptidiques criblées pour évaluer leur capacité à se lier à un anticorps anti- β -endorphines. Une autre chimiothèque utilisant la même technique a été faite à partir d' α -aza-amino acides ou azatides.

Il a aussi construit des chimiothèques de sulfonamides par synthèse parallèle pour vérifier la capacité de sa technique à générer des non-peptides (figure 4). Les réactions ont été suivies par RMN et ont permis d'obtenir plusieurs milligrammes de chaque sulfonamide. Ces résultats montrent que la LPCS devrait être utile pour la synthèse de chimiothèques de petites molécules de grande diversité chimique et en quantité suffisante pour les essais de criblage à haut débit.

Enfin, il a présenté de nouveaux types de supports pour la LPCS : des copolymères fonctionnalisés qui présentent des propriétés de solubilité plus intéressantes que le PEG qui est lui-même soluble dans l'eau, ce qui empêche les purifications en phase aqueuse. Ces nouveaux copolymères peuvent aussi avoir d'autres applications, telles que la fabrication de nanostructures et l'utilisation comme élastomères, thermoplastiques, émulsifiants...

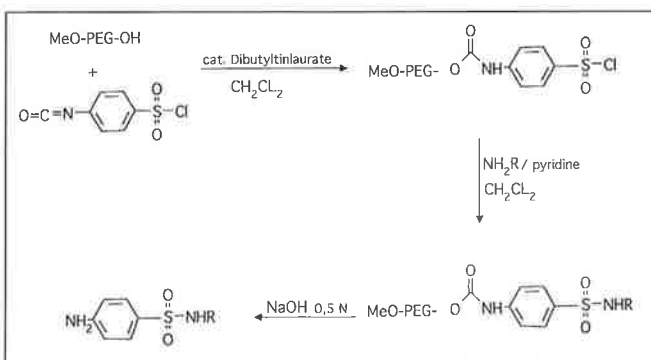


Figure 4 - Construction d'une librairie de sulfonamides.

Synthèse de polyisoxazolines

Mark Kurth (University of California, Davis) présente, dans un premier temps, la synthèse itérative de polyisoxazolines sur phase solide. Sa stratégie nécessitant une résine originale, il exposa la fonctionnalisation d'une résine polystyrène par un chlorure d'acyle. Une estérification par le but-3-ène-1-ol (suivie par FT-IR) permet de générer une oléfine sur le polymère. La synthèse du motif isoxazoline se fait par une cycloaddition 1,3 dipolaire classique de cette oléfine avec un dérivé 4-nitro-sélénioéther. Ce dernier régénérant une oléfine par oxydation, le système itératif est ainsi mis en place. Le processus s'achève par un piégeage avec un nitroalcane (figure 5).

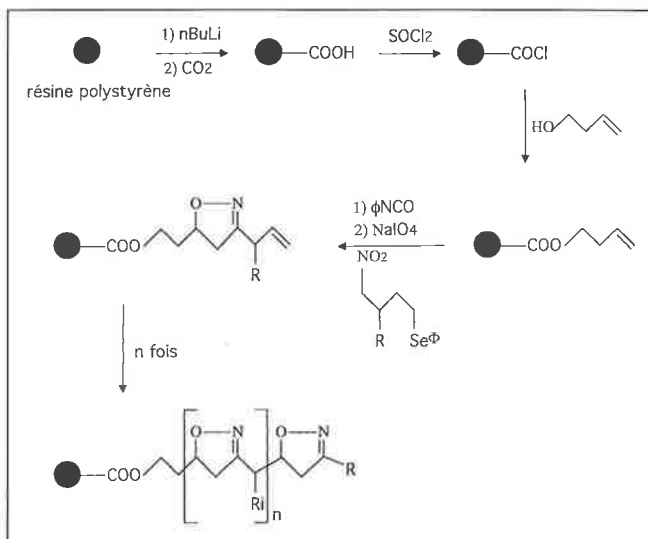


Figure 5 - Synthèse de polyisoxazolines sur phase solide.

Par cette méthode, Mark Kurth a aussi synthétisé une petite chimiothèque de 64 triisoxazolines en faisant varier les dérivés nitrés utilisés (quatre nitrosélénioéthers et quatre nitroalcanes). La synthèse conduit à des mélanges complexes de diastéréoisomères. L'utilisation d'alcynes, au lieu des oléfines, aboutit à la synthèse de polyisoxazoles sans centre d'asymétrie. Dans ce cas, on peut également diversifier la chaîne carbonée par l'incorporation d'hétéroatomes et de branchements. La complication due aux diastéréoisomères qui se forment peut être contournée par une autre stratégie itérative. L'utilisation d'alcynes, au lieu des oléfines, aboutit à la synthèse de polyisoxazoles sans centre d'asymétrie. Dans ce cas, on peut également diversifier la chaîne carbonée par l'incorporation d'hétéroatomes et de branchements.

Dans une deuxième partie, Mark Kurth présente une autre application de cette réaction. A partir d'une isoquinoléine, dont on forme le complexe de Reissert attaché à la résine, il réalise une alkylation sélective en position C1 par l'iodure d'allyle, précurseur du cycle isooxazoline. Par hydrolyse, il aboutit à des hétérocycles isoquinoléines-isooxazolines.

Spectrométrie de masse et RMN : deux outils de détermination structurale

La détermination des structures de composés synthétisés par la chimie combinatoire en phase solide avait jusqu'à pré-

sent nécessité leur clivage de la résine, ce qui n'est pas sans poser de nombreux problèmes. Guy Lippens (CNRS, Institut Pasteur de Lille) présenta l'utilisation de la MAS RMN (Magic Angle Spinning) pour l'identification de molécules liées à leur support solide. En RMN, la résolution est d'autant meilleure que l'échantillon est homogène. Le gonflement de la résine par un solvant approprié permet de se rapprocher des conditions normales en augmentant la mobilité des molécules en surface. Les études menées dans le laboratoire de Guy Lippens ont conduit au choix de la pyridine comme meilleur solvant. Ainsi, les spectres RMN peuvent être pris dans des conditions « pseudo-liquides ». Les protons de la résine ne bénéficient pas de cette solvation partielle, leurs spins ne sont donc pas moyennés ce qui entraîne des bandes de plusieurs centaines de hertz invisibles à l'échelle d'un spectre. Le tube RMN incliné d'un angle de 54° par rapport à la direction du champ magnétique de l'appareil permet d'obtenir des bandes très fines pour les protons intéressants et rend ainsi l'analyse possible. Guy Lippens présenta élégamment le suivi RMN 2D ^{13}C - ^1H COSY et TOCSY d'une série de réactions sur support solide : déprotection du Fmoc d'une Fmoc-Lysine greffée sur polymère, couplage par un dérivé aromatique iodé puis réaction de Heck (figure 6). Cette technique fut ainsi validée pour une probable utilisation systématique dans le futur.

Tout comme la RMN, les méthodes de spectrométrie de masse ont connu ces dernières années de grandes évolutions, qui sont propices à l'analyse de produits issus de la chimie combinatoire (figure 7). Pierre Hervé Lambert de l'Institut de Recherches Servier a fait une synthèse des applications de celles-ci à la chimie combinatoire.

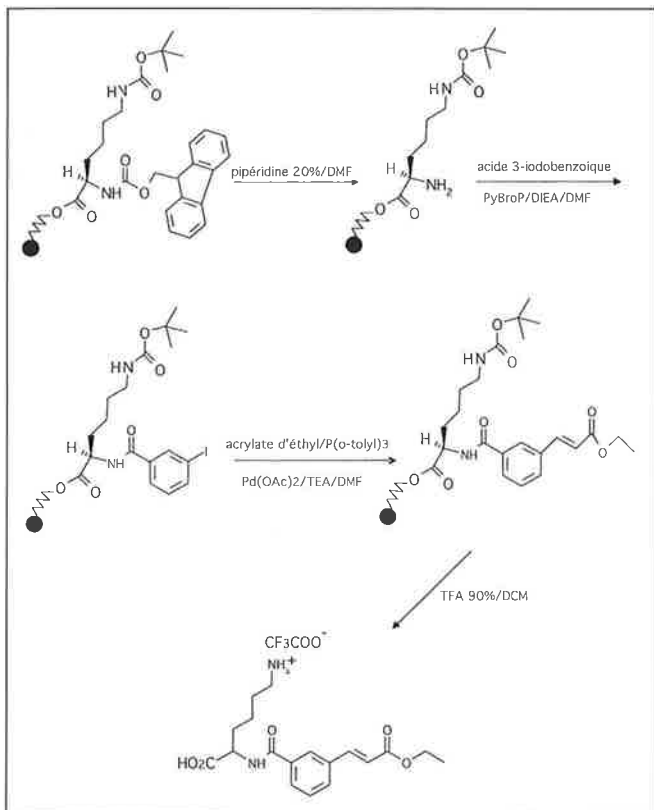


Figure 6 - Synthèse sur phase solide en trois étapes : déprotection d'une Fmoc-Lysine, couplage par un dérivé aromatique iodé et réaction de Heck.

	Synthèse une bille-une molécule	Synthèse en mélange
L.SIMS, ESI, MALDI	Information sur le poids moléculaire	Distribution des poids moléculaires
SIMS imaging	Information spatiale et sur le poids moléculaire	non adapté
MS/MS	Information structurale	Recherche d'une classe de composés
LC/MS	non adapté	Recherche d'un composé particulier ou d'une classe de composés

Figure 7 - Utilité des différentes techniques de spectrométrie de masse dans la synthèse combinatoire.

Il est ainsi possible d'analyser les peptides fixés sur une seule bille de résine (ce qui représente quelques dizaines à quelques centaines de picomoles) issue de la méthode de synthèse « mix and split », ce qui dispense alors de l'étiquetage. L'analyse par MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of flight) permet, par exemple, la détermination de la masse du greffon et surtout de sa séquence sous réserve d'avoir bloqué avant chaque couplage une très petite quantité des sous-peptides intermédiaires. L'imagerie ionique TOF-SIMS (Secondary Ion Mass Spectroscopy) grâce à la précision d'un faisceau d'ions donne une « carte » de localisation des masses recherchées sur la bille de résine. La sensibilité des appareils du commerce rend aujourd'hui possible l'analyse MS/MS d'une seule bille. L'utilisation d'un lien photosensible, entre les molécules synthétisées et le polymère, permet en outre le suivi en temps réel d'une synthèse sur phase solide.

De plus, de nombreuses informations sont aussi accessibles grâce à ces techniques pour les bibliothèques de molécules en mélange. En général, la recherche des ions multi-chargés m/z et la comparaison avec un spectre calculé donne une bonne vision de l'efficacité de synthèse de la banque. Le balayage MS/MS par perte de fragments neutres peut s'appliquer sur les mélanges sous réserve d'une certaine homogénéité de structure des molécules. Un exemple développé à l'Institut de Recherches Servier utilise l'élimination en phase gazeuse du résidu C-terminal d'un peptide protoné contenant une arginine.

Sur le même principe, en LC/MS, le mode de détection SIM (Selected Ion Monitoring) donne une information beaucoup plus précise sur l'homogénéité de la synthèse car le balayage d'un nombre limité d'unités de masse atomique implique une meilleure sensibilité. Une comparaison quantitative devient cependant nécessaire quand le nombre de molécules du mélange est important. Enfin, la méthode d'ionisation « Electrospray » conservant certains complexes en phase gazeuse permet de déterminer les meilleurs ligands associés à un récepteur, validant ainsi la possibilité d'un criblage spectrométrique de chimiothèques.

Gestion de la diversité

Avec les capacités robotiques actuelles, les chimistes sont capables de générer un très grand nombre de molécules. En général, la valeur d'une banque se mesure à la diversité qu'elle apporte (figure 8). Ainsi il devient nécessaire de définir cette diversité par rapport aux molécules existantes et au sein de la banque elle-même. Vu le grand nombre de composés impliqués, cette évaluation passe obligatoirement par l'informatique et la modélisation moléculaire. André

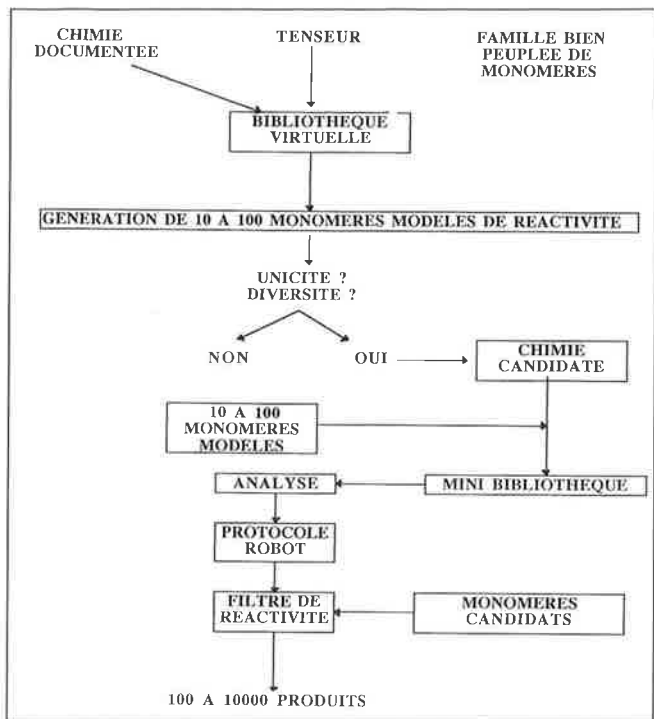


Figure 8 - Choix d'une chimie candidate pour la synthèse combinatoire.

Tartar (CEREP - Institut Pasteur de Lille), qui a décidé dans son groupe de se spécialiser dans la synthèse parallèle, a présenté son approche du problème, et le logiciel mis au point dans son équipe.

La chimie choisie doit impliquer la diversité (originalité au sein de la banque) et l'unicité des produits (originalité vis-à-vis des molécules commerciales). Cependant, elle n'est valorisée que par un choix de « building-blocks » d'environnements électronique et stérique différents. Ensuite, la synthèse d'une « mini banque » avec des représentants des synthons permet d'établir un filtre de réactivité.

Pour évaluer la diversité des monomères, il faut être capable d'établir des descripteurs et des règles de comparaison. André Tartar a développé un système de modélisation tridimensionnelle qui par minimisation d'énergie permet de retenir les conformères les plus stables. Il en déduit une matrice de 63 paramètres pharmacochimiques qui sont des distances entre les groupes aryles, alkyles, donneurs et accepteurs de liaison hydrogène et les groupes chargés. La comparaison des molécules est alors celle des matrices.

On peut appliquer cette stratégie pour un petit nombre de molécules comme les synthons, mais ce serait fastidieux sur une bibliothèque. La solution est alors de reprendre la minimisation d'énergie des building-blocks en leur imposant un « space-keeper » qui assurera un espace suffisant pour le couplage. On effectue ensuite un couplage virtuel qui consiste à ajouter le lien chimique entre les deux molécules et à minimiser son énergie. La diversité peut ainsi être évaluée en un temps raisonnable.

En dehors du filtre de réactivité, il faut se rendre compte que ces étapes sont réalisables avant toute expérience chimique. Cette bibliothèque virtuelle valide le lancement du projet.

Miniaturisation

Bien que la synthèse en phase solide soit le premier et le plus connu des domaines de la chimie combinatoire, des chimistes continuent à optimiser avec succès ces méthodes. Dans ce cadre, Wolfgang Rapp (Rapp Polymere, Tübingen, Allemagne) a présenté une étude fournie sur les capacités de gonflement des résines polystyrènes par rapport aux résines TentaGel dans différents solvants. Grâce à une haute teneur en polyoxyéthylène (figure 9), cette dernière a d'excellentes propriétés de gonflement dans les solvants organiques courants ainsi que dans les systèmes aqueux. Le volume est indépendant du solvant utilisé.

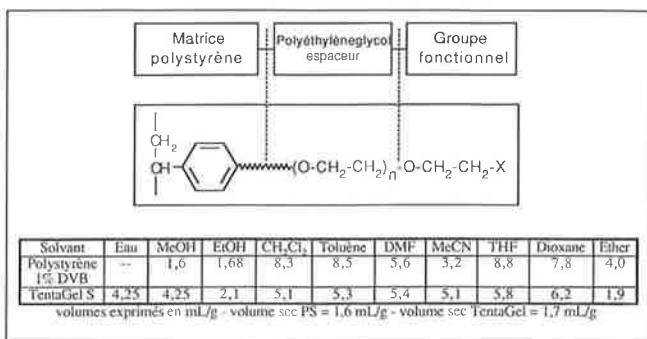


Figure 9 - Structure de la résine TentaGel et sa capacité de gonflement comparée.

Un nouvelle génération de billes de polymère a été présentée. Plus grosses, elles peuvent être utilisées en tant que micro-réacteurs dans des capillaires. Leur charge maximale est supérieure à celle de billes normales. Ainsi, les coûts de synthèse sont considérablement réduits (solvants, building blocks). Une synthèse d'hydantoïnes a été présentée ainsi que son suivi en ¹³C et ¹H MAS RMN. Wolfgang Rapp pré-senta également un système de réacteurs équipés de condenseurs permettant des synthèses au reflux.

Nouvelles stratégies

Pour terminer ces deux jours, Robert Armstrong (UCLA, CA) présenta la synthèse de chimiothèques combinatoires permettant la formation de liaisons carbone-carbone et l'utilisation de la résine pour piéger le produit. Le premier

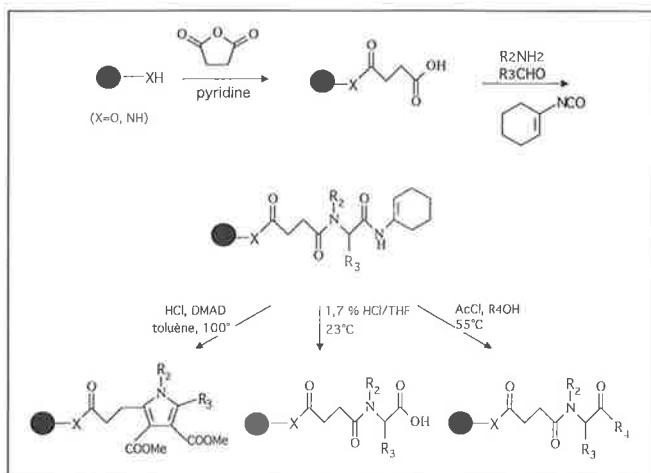


Figure 10 - Réaction de UGI.

exemple exposé fut la synthèse de douze analogues triphényléthylène du Tamoxifène (antitumoral). L'utilisation du réactif de Suzuki en milieu homogène et le piégeage par un iodure d'aryle greffé permet tous les avantages de la synthèse en phase solide quant aux rendements et la pureté.

Le deuxième point de l'exposé mettait l'accent sur l'exploitation de réactions impliquant plusieurs réactifs (Mannich, Hantzsch...). L'exemple abordé fut une réaction de Ugi qui en une étape apporte autant de diversité qu'une chimiothèque de térapeptides (*figure 10*). Plusieurs autres exemples de chimie complexe furent présentés également. Enfin, l'utilisation de puces électroniques pour le codage des chimiothèques par Robert Armstrong a suscité un grand intérêt dans l'auditoire. Ceci est une alternative à des méthodes de déconvolution itérative ou d'étiquetage.

De l'avis de tous, ce premier congrès français est une réussite puisqu'il a rappelé les bases et l'historique de la chimie combinatoire et présenté des techniques apparues plus

récemment. Il a contribué à sensibiliser la communauté des chimistes aux nouveaux défis proposés par la chimie combinatoire.

Il a permis aux néophytes de rencontrer les spécialistes et aux universitaires de côtoyer les industriels. La présence des exposants a permis de découvrir les appareils et les logiciels utilisés dès aujourd'hui dans les sociétés pharmaceutiques. Ce congrès nous a fait mieux comprendre les enjeux industriels, technologiques et commerciaux de la chimie combinatoire. Cette discipline évolue tellement rapidement que nous espérons que le symposium de Rennes sera le premier d'une longue série.

Références

- [1] L. Bourel, X. Williard, I. Pop, R. Baudelle, D. Horvath, B. Déprez, P. Melnyk, A. Tartar, Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité, L'Actualité Chimique, 1995, 7, p. 33-40.



LA CHIMIE APPLIQUÉE AU SERVICE DE LA VIE QUOTIDIENNE

- Spécialités industrielles,
- Protection des cultures et des espaces verts,
- Intermédiaires pour pharmacie et photographie.

28, boulevard Camélinat - BP 75 - 92233 GENNEVILLIERS Cedex France - Tél. : 01 40 85 50 50 - Télécopie : 01 47 92 25 45



La Mesta

LA MESTA CHIMIE FINE

Pont Charles Albert,
06830 GILETTE

Fabrication à façon d'intermédiaires
et principes actifs

Industries pharmaceutiques, cosmétiques
phytosanitaires, polymères, arômes, parfums
Commercialisation de produits chimiques

La chimie pour l'Europe et la qualité de la vie

Gilbert Balavoine* professeur, président du comité technique Cost-Chimie

L'an dernier, nous annonçons la création de l'Alliance « AllChemE » (Alliance for Chemical Sciences and Technologies in Europe) qui rassemble les associations et organisations représentatives de la communauté des chimistes européens des milieux académiques et industriels (*L'Actualité Chimique*, juin-juillet 1995, p. 31). Cette Alliance vient d'éditer un document de présentation de la chimie européenne préfacé par les professeurs J.-M. Lehn, R. Ernst (lauréats du prix Nobel de chimie) et Lord Lewis of Newnham, ainsi que S. de Brée (président du Cefic).

Ce rapport intitulé *Chemistry Europe and The Future*, et sous-titré *Science and technology to improve the quality of life in Europe*, a été rédigé par un comité éditorial ayant pour membres : Pr. G. Balavoine (Cost), Pr. H. Koenig et Dr D. Bricknell (Cefic), Pr. J. McCleverty (Cerc-3), Mme E. K. Ewan (ECCC/FECS), D. Farrar, Dr W. Meier, Dr K. Wagemann (EFCE).

Sigles utilisés

AllChemE : Alliance for Chemical Sciences and Technologies in Europe

Cefic : Conseil Européen de l'Industrie Chimique

Cerc 3 : Chairmen of the European Research Councils Chemistry Committees

Cost : Coopération européenne dans le domaine de la recherche Scientifique et Technique

ECCC : Conseil des Communautés Européennes de Chimie

EFCE : European Federation of Chemical Engineering

EFTA : European Free Trade Association

FECS : Fédération des Sociétés Chimiques Européennes

L'industrie chimique européenne occupe la position de leader au plan mondial. Le chiffre d'affaires de l'industrie chimique de l'Union européenne représente 29 % du volume mondial. Si l'on y ajoute les pays de l'EFTA (European Free Trade Association) et les pays d'Europe centrale et orientale, on atteint 38 %. L'industrie chimique des États-Unis ne représente que 26 % et, l'industrie chimique japonaise, 18 %. L'industrie chimique européenne contribue pour plus de 30 milliards d'Ecu à la balance commerciale de l'Europe, elle emploie plus de 1,65 million de salariés auxquels il faut ajouter les emplois des secteurs d'activités en relation directe avec l'industrie chimique. Cette industrie chimique florissante est un des piliers essentiels de l'Union européenne. Cette situation est le résultat de plus d'un siècle d'interactions fructueuses entre les secteurs industriels et académiques. Cette coopération a permis le développement d'une recherche fondamentale de grande qualité qui a contribué à faire avancer les connaissances, à apporter les idées et les innovations au secteur industriel et à former, par cette recherche d'excellence, les ingénieurs et techniciens nécessaires à son fonctionnement.

Au plan de la prospective, les recherches en cours et les résultats obtenus dans les laboratoires de recherche et dans l'industrie conduiront, sous réserve que les investissements nécessaires puissent être réalisés, à de nouveaux produits, à d'importants nouveaux procédés, et aussi à la création de nouveaux emplois.

Le rapport comprend plusieurs chapitres de présentation du rôle de la chimie dans les activités qui concernent le développement économique et la qualité de la vie : la santé et l'agriculture dans « *Life processes* », la production de nouveaux matériaux et les activités manufacturières dans « *Mastering*

molecular matter », la recherche, la maîtrise et l'utilisation rationnelle de l'énergie dans « *Energy and processing* », les procédés s'inscrivant dans une politique de développement durable, le contrôle de la pollution, la protection de l'environnement dans « *Caring for our planet* ». Pour conclure, le dernier chapitre est consacré au rôle global de la chimie dans la société, compte tenu de sa situation centrale en tant que discipline scientifique et en tant qu'activité industrielle, en interaction avec de nombreuses autres sciences et activités humaines.

Aujourd'hui, notre industrie chimique est performante et sa contribution à l'économie des pays européens est essentielle, mais l'horizon n'est hélas pas sans nuages. Dans le dernier chapitre, les auteurs du rapport attirent l'attention sur les mesures qu'il convient d'adopter pour permettre à la chimie de continuer à occuper la place qui est la sienne aujourd'hui et qui risque d'être rapidement affaiblie si l'on ne réagit pas comme il convient. En effet, si l'Europe devient de moins en moins attractive pour l'implantation et le développement industriels, l'industrie chimique européenne risque de se délocaliser. Le nombre d'emplois déclinera dans ce secteur industriel, la chimie et le génie chimique deviendront ainsi moins attractifs pour les jeunes qui s'engagent dans des études et dans une formation à un métier, la recherche dans les laboratoires universitaires et dans les instituts en souffrira et nous risquons alors de nous engager irréversiblement dans une spirale de déclin. Nous aurons moins d'innovation, moins de créativité et, pour finir, une dégradation de la qualité de la vie.

La chimie est la science qui permet de comprendre les lois qui régissent les transformations de la matière et c'est aussi la science qui permet de maîtriser ces transformations. De par sa nature, la chimie est ainsi un élément de base de

* Éditeur du rapport *Chemistry Europe and the future*. Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS, 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex.
Tél. : 05.61.33.31.69. Fax : 05.61.33.31.31.
E-mail : balavoine@lectou.lcc-toulouse.fr

l'éducation dans les autres sciences comme, entre autres, la biologie, la médecine et la science des matériaux.

Les institutions éducatives, les universités et leurs laboratoires de recherche sont financés essentiellement par les fonds publics. Il appartient aux gouvernements nationaux des pays de l'Union européenne de maintenir ce soutien tout en continuant à stimuler et à favoriser les interactions fortes et fructueuses entre une recherche de base de grande qualité et l'industrie, parce que cela constitue la source de l'innovation et du succès. L'échange et la mobilité des scientifiques en Europe, la coopération entre la recherche académique et l'industrie dans le domaine de la chimie doivent être fortement soutenus par la Commission européenne. Ces actions nationales et communautaires sont indispensables pour le maintien et le renforcement de la solidité du pilier

que représente la chimie au plan scientifique et économique et qui constitue un élément essentiel de la stratégie économique européenne.

Le document a été largement diffusé en Europe en direction des instances gouvernementales et communautaires. J.-M. Lehn, R. Ernst, Lord Lewis et S. de Brée concluent leur préface en indiquant que, si le document donne un signal d'alarme, il offre aussi un message d'espoir. *Il est urgent de le lire écrivants, parce que nous sommes convaincus qu'il y a beaucoup à gagner en acceptant les défis que représentent les recommandations qui y sont présentées.*

- On peut se procurer le rapport en s'adressant au secrétariat de l'une des organisations associées au sein d'AllChemE :
- Cost Chemistry Secretariat, Dr B. Reichert/Dr S. Bénédice, CEC DG XII B1, SDME 1/53, 200, rue de la Loi, B-1049 Bruxelles, Belgique
Tél. : +32 (2) 295 4617.
Fax : +32 (2) 296 4289.

E-mail : mcewane@rsc.org ou bernd.reichert@mhsgecec.be

- Cefic, Dr D.-J. Bricknell, avenue E. van Nieuwenhuyse 4, bte 1, B-1160 Bruxelles, Belgique.
Tél. : +32 (2) 676 72 21. Fax : +32 (2) 676 73 30. E-mail : ceficmail.be@mcimail.com
- Cerc 3, Dr A. E. A. Rose, EPSRC, Polaris House, North Star Avenue, Swindon SN2 1ET, Royaume Uni. Tél. : +44 1793.444.310. Fax : +44 1793.444.007.
E-mail : alasdair.rose@epsrc.ac.uk
- ECCC/FECS, Ms E.K. McEwan, The Royal Society of Chemistry, Burlington House, Piccadilly, London W1V 0BN, Royaume Uni. Tél. : +44 (171) 437.8656. Fax : +44 171 437.8883.
E-mail : mcewane@rsc.org
- EFCE, Dr W. Meier, Dechema eV, Postfach 15 01 04, D-60061 Frankfurt, Allemagne. Tél. : +49 69.75.64.149. Fax : +49 69 75 64 201.
E-mail : meier@dechema.de
- IChemE, Ms D. Farrar, Davis Building, 165-189 Railway Terrace, Rugby CV21 3HQ, Royaume Uni. Tél. : +44 1788.578.214. Fax : +44 1788.560.833.
E-mail : dfarrar@icheme.org.uk

Les 13 recommandations d'AllChemE

1. L'industrie chimique européenne est un leader mondial. Parmi les dix premières entreprises chimiques, six sont localisées en Europe. Cette industrie, qui ne perçoit aucune subvention, regroupe de petites et moyennes entreprises, ainsi que de grandes multinationales, ayant toutes un esprit créatif développé.
2. L'industrie chimique européenne contribue pour plus de 30 milliards d'Ecu à la balance commerciale de l'Europe. Elle permet, également, un rendement de plus de 300 milliards d'Ecu provenant de petites, moyennes et grandes entreprises. Ceci représente presque 1 000 Ecu par habitant. Cette industrie consacre environ 20 milliards d'Ecu pour la recherche et le développement et emploie 1,65 million de personnes, sans compter les nombreux employés dans les activités économiques qui en découlent.
3. Une industrie chimique mondialement compétitive est vitale pour la prospérité future de l'Europe. Les gouvernements sont donc chargés d'établir et de maintenir le climat de soutien nécessaire pour faire de l'Europe un pôle attractif. Le rôle prépondérant de l'Union Européenne dans ce domaine repose sur un maintien continu de l'excellence de l'éducation et de la recherche, aussi bien en chimie qu'en génie chimique.
4. L'appui du gouvernement est essentiel au niveau national ou européen pour favoriser l'innovation dans l'industrie. Cette aide doit être ciblée sur deux objectifs importants.
Tout d'abord, les autorités doivent développer un secteur public solide pour la recherche et l'éducation, ce qui permettra à l'industrie d'y puiser la compétence en recherche de pointe et la main-d'œuvre hautement qualifiée indispensables pour un secteur fondé sur la technologie.
Ensuite, les gouvernements doivent consacrer tous leurs efforts pour que les entreprises évoluent dans un environnement (légal, réglementaire, fiscal et social) qui encourage les innovations et stimule la créativité.
5. La chimie et le génie chimique, disciplines à part entière, constituent des partenaires essentiels pour de nombreux autres domaines scientifiques. Les

sciences chimiques sont enseignées dans les universités et les instituts de recherche de la Communauté européenne, qui sont depuis longtemps sources d'idées nouvelles et innovantes pour l'industrie. Ces idées proviennent majoritairement de la recherche, parfois en collaboration avec l'industrie. L'accent est mis sur la qualité et l'excellence dans le domaine de la recherche. Pour une future prospérité de l'industrie, des fonds doivent être engagés pour la formation et la recherche dans les universités.

6. Les laboratoires de chimie des universités et des instituts de recherche demandent la disponibilité d'un matériel dans les infrastructures locales, nationales et supranationales. Ils ont donc besoin de laboratoires modernes, équipés de moyens de sécurité modernes, pour se placer dans les meilleures conditions pour la formation des chercheurs.
7. Le soutien aux projets de haute qualité en recherche fondamentale est décidé par des personnes compétentes et les crédits sont accordés aux sujets les plus prometteurs, la variété des sujets étant stimulée par la curiosité des chercheurs. Cette diversité engendre la flexibilité dans le développement de nouvelles capacités technologiques aux niveaux national et supranational.
8. La mobilité des chercheurs à l'intérieur de l'Europe encourage avec succès les collaborations inter et multidisciplinaires, améliore la formation et facilite le développement des compétences scientifiques. Cela permet le dépassement des frontières en reliant les diverses pratiques nationales. Ainsi, la cohésion de l'Europe est renforcée. Les programmes, tels que *Socrates* et *Training and Mobility of Researchers*, pourraient être étendus et devraient être généreusement financés.
9. Une aide financière du secteur public pour la collaboration en recherche et développement (R & D) est indispensable pour encourager celle-ci selon les besoins de la société. Dans ce but précis, l'industrie chimique a mis au point des programmes qui ont stimulé avec succès des projets de collaboration en R & D. La commission européenne doit développer la

base scientifique de l'Europe par la promotion de la coopération entre industrie et université. Ceci doit prendre en compte les besoins de l'industrie chimique et renforcer l'intégration d'infrastructures européennes en chimie et sciences dérivées.

10. Nous accueillons avec plaisir la décision de la Commission de faire connaître et d'améliorer l'image de marque de *Framework Programme* par la création de *Task Forces* répondant aux besoins spécifiques de la R & D. Les partenaires AllChemE s'attendent à utiliser de telles structures pour renforcer la contribution des R & D industrielle et universitaire par la réalisation de projets d'importance stratégique.
11. L'industrie chimique considère les *Framework Programmes* de l'Union européenne comme un soutien important à ses efforts de collaboration en R & D. L'industrie contribue efficacement au 4^e *Framework Programme* et souhaite prendre pleinement part à l'élaboration du 5^e programme et des suivants.
12. Les gouvernements nationaux et l'Union européenne doivent prendre part à la promotion de l'éducation scientifique et à l'accroissement de la reconnaissance publique du rôle positif de la chimie dans la création de richesses et dans l'amélioration de la qualité de vie. Il serait utile d'initier de tels programmes après consultation des partenaires de AllChemE, plate-forme commune à l'industrie chimique européenne et aux universités.
13. Les écoles et les enseignants, les universités qui forment les professeurs et les institutions de formation continue doivent tous apporter une importante contribution à l'amélioration des connaissances scientifiques et technologiques de la société. Ceci doit être mieux reconnu par les gouvernements nationaux. L'enseignement de la science doit être mieux financé et renforcé par une meilleure formation afin d'atteindre un plus haut niveau dans notre éducation scientifique. L'éducation de notre main-d'œuvre doit se poursuivre pendant la vie professionnelle. L'éducation doit être considérée comme une affaire européenne, un élément fondamental pour une société moderne.

Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie

Chapitre 7 : L'analyse chimique médicale

La chimie est utilisée en analyse médicale et vétérinaire pour contrôler le bon fonctionnement des organismes vivants. La chimie a permis de faire l'inventaire des constituants de la matière vivante et de mesurer leurs rapports ; elle donne aussi des moyens de comprendre, de freiner ou de provoquer leurs transformations, enfin elle peut fournir des substituts de ces constituants.

A - Dosage de la propanone dans l'urine (protocole expérimental), ou dans une solution aqueuse (manipulation)

I - Documentation

I.1 - Références : Caen 1990, Lille 1990, Clermont-Ferrand 1990, Pau 1990, Orléans-Tours 1991, Nancy-Metz 1991

I.2 - Index thématique : dosage rédox, iodométrie, extraction, méthylcétones

I.3 - Utilisation : classes de première et terminale scientifiques

I.4 - Données : les ions iodures I^- et iodates IO_3^- sont incolores

acétone : liquide de densité 0,798, T_b 56,2 °C sous pression atmosphérique, soluble dans l'eau, l'éther, l'éthanol...

diiode : solide noir-violet, brun en solution concentrée, jaune par dilution, peu soluble dans l'eau pure, soluble dans une solution d'iodure de potassium

iodoforme : solide jaune, T_f 123 °C, densité 4, soluble dans l'éther, insoluble dans l'eau

dichlorométhane : liquide incolore, de densité 1,34

Masses molaires atomiques en g/mol : H = 1 ; C = 12 ; O = 16 ; Na = 23 ; S = 32 ; I = 127

* Extrait du 2e Recueil d'épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie (5e, 6e et 7e Olympiades). Début de la publication dans le n° 6 d'octobre-novembre 1995 de *L'Actualité Chimique*, p. 41-49.

Potentiels standard d'électrode (en V) : I_2/I^- 0,54 ; IO_3^-/I_2 1,195 - 0,072 pH ; $S_4O_6^{2-}/S_2O_3^{2-}$ 0,08 (tétrathionate/thiosulfate)

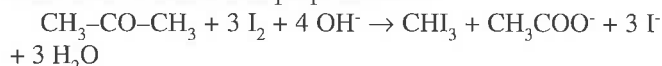
pK du couple CH_3COOH/CH_3COO^- = 4,8

Formule du thiosulfate cristallisé : $Na_2S_2O_3 \cdot 5 H_2O$

II - Intérêt et principe

L'urine de certains malades peut contenir de l'acétone. On se propose de la mettre en évidence et de déterminer sa concentration. L'acétonurie traduit des troubles du métabolisme des lipides et des glucides.

En milieu fortement basique, la propanone réagit de manière quantitative avec le diiode. On utilise du diiode en excès. L'excès est dosé par une solution de thiosulfate de sodium de concentration connue. L'équation bilan de la réaction du diiode sur la propanone est :



L'iodoforme ou triiodométhane est un précipité jaune. En milieu fortement basique, le diiode subit une dismutation :



Pour doser le diiode en excès, il faut repasser en milieu acide.

III - Matériels et produits

Certains produits ne sont pas les mêmes, ou leurs concentrations sont différentes dans le protocole et les manipulations. Ils sont signalés dans cette liste par "P" ou "M".

- Erlenmeyer de 200 cm³ muni d'un bouchon rodé
 - Bain-marie
 - Dessicateur
 - Büchner, trompe à eau et fiole à vide
 - Pipettes jaugées de 10 et 25 cm³ (P) ou 20 cm³ (M)
 - Pipette graduée, bécher, burette
 - Fioles jaugées de 100 cm³ et 1 L
 - Ampoule à décanter (P)
 - Urine à doser (P) ou solution aqueuse d'acétone (M)
 - Solution de diiode de concentration C (I₂) voisine de 0,05 mol.L⁻¹ (M)
 - Solution d'hydroxyde de sodium de concentration 2,5 mol.L⁻¹
 - Dichlorométhane, méthanol
 - Solution de thiosulfate de sodium à 0,1 mol.L⁻¹
 - Solution d'acide sulfurique à 2 mol.L⁻¹ (P)
 - Acide chlorhydrique à 10 % (M)
- La solution aqueuse d'acétone (M) sera préparée de la façon suivante : verser 10 à 14 cm³ d'acétone dans une fiole jaugée de 1 litre. Ajuster au trait de jauge avec de l'eau distillée. Prélever 10 cm³ de cette solution mère et ajuster à 100 cm³ dans une autre fiole jaugée. On obtient ainsi une solution qui contient 1,0 ± 0,2 g/L d'acétone.

Première partie (P)

IV - Mode opératoire (P)

4.1 - Formation d'iodoforme

On réalise cet essai deux fois. L'un sert pour caractériser l'iodoforme, l'autre pour réaliser le dosage. On introduit dans un erlenmeyer 10 cm³ d'urine et 25 cm³ d'une solution de diiode de concentration C(I₂). On ajoute 5 cm³ de la solution de soude à 2,5 mol.L⁻¹. On bouche, on agite énergiquement pendant quelques minutes. Il se forme un précipité d'iodoforme. On laisse la réaction se poursuivre pendant 15 minutes.

4.2 - Caractérisation de l'iodoforme

Sur le produit de l'un des essais, on ajoute 3 cm³ de dichlorométhane. On bouche, on agite énergiquement. Après repos, on obtient deux phases ; on transvase la phase organique inférieure dans un bécher et on évapore au bain-marie. On recristallise l'iodoforme dans un mélange équimolaire de méthanol et d'eau. Le produit est passé au dessicateur, puis pesé : m = 48,9 mg.

4.3 - Dosage

4.3.1 - Dosage préliminaire de la solution de diiode

On prélève 20 cm³ de solution de diiode qu'on dose par la solution de thiosulfate de sodium. Le volume versé à l'équivalence est V = 12,0 cm³.

4.3.2 - Dosage du diiode en excès

On acidifie le produit du second essai (4.1) par addition de 15 cm³ de solution d'acide sulfurique à 2 mol.L⁻¹. On dose ensuite le diiode en excès par la solution de thiosulfate de sodium. Le volume versé à l'équivalence est V' = 6,7 cm³.

V - Résultats et questions (P)

5.1 - Décrire la verrerie utilisée à chaque étape

R : En 4.1, les prélèvements d'urine et de diiode se feront avec une pipette jaugée, la soude peut être prélevée avec moins de précision à l'aide d'une pipette graduée.

En 4.2, le dichlorométhane est prélevé avec une pipette graduée munie d'une propipette. On verse le contenu de l'erlenmeyer dans une ampoule à décanter pour séparer la phase organique de la phase aqueuse. Pour la recristallisation, on ajoute à l'iodoforme juste le volume nécessaire de méthanol et d'eau pour le dissoudre à chaud. L'iodoforme précipite par refroidissement. On filtre sur büchner.

Au § 4.3.1, on prélève la solution de diiode avec une pipette jaugée, la solution de thiosulfate est placée dans la burette.

Au § 4.3.2, l'acide sulfurique est mesuré à l'aide d'une éprouvette.

5.2 - Quel rôle a le dichlorométhane ?

R : Il sert à dissoudre l'iodoforme.

5.3 - Pourquoi sépare-t-on la phase organique ? Comment ?

R : On obtient l'iodoforme dans un solvant volatil facile à éliminer par évaporation. On utilise une ampoule à décanter pour la séparation. On peut aussi prélever la solution inférieure dans l'erlenmeyer à l'aide d'une pipette plongeant dans cette phase et d'une propipette.

5.4 - A quoi sert un dessicateur ? Quel produit peut-on utiliser pour dessécher l'iodoforme ? Pourquoi ?

R : On conserve dans un dessicateur les produits à l'abri de l'humidité. On dépose une substance hygroscopique, ne réagissant pas avec lui, dans une coupelle à côté du produit à protéger de l'humidité, par exemple P₄O₁₀.

5.5 - Comment peut-on caractériser l'iodoforme ?

R : Par sa température de fusion mesurée à l'aide d'un banc de Köfler.

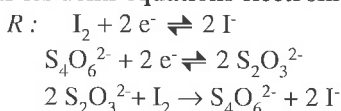
5.6 - Comment préparer 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium de concentration 0,1 mol.L⁻¹ à partir du produit cristallisé ?

R : On pèse exactement 2,48 g de produit qu'on dissout dans une fiole jaugée de 100 cm³ par de l'eau distillée. On ajuste le volume d'eau au trait de jauge. On bouche, on homogénéise en retournant plusieurs fois la fiole.

5.7 - Comment peut-on caractériser l'équivalence dans le dosage du diiode par le thiosulfate de sodium ?

R : La solution de diiode est brune, elle s'éclaircit. On ajoute alors une pointe de spatule de thiodène ou 1 cm³ d'empois d'amidon ; l'empois d'amidon forme avec le diiode un complexe bleu violacé dont la coloration disparaît à l'équivalence.

5.8 - Écrire l'équation-bilan du dosage en commençant par les demi-équations électroniques



5.9 - En déduire la concentration de la solution de diiode

$$R : 0,1 \times 10^{-3} \times 12,0 = 2 \times C(I_2) \times 10^{-3} \times 20 \\ C(I_2) = 0,03 \text{ mol.L}^{-1}$$

5.10 - Au cours de l'addition de l'acide sulfurique, comment peut-on s'assurer que l'on est rendu en milieu acide ?

R : En touchant un morceau de papier pH avec un agitateur en verre préalablement trempé dans la solution homogénéisée.

5.11 - Calculer la concentration en acétone en mol.L⁻¹ et en g.L⁻¹

R : L'échantillon contenait 25 cm³ de solution de diiode à 0,03 mol.L⁻¹, soit 0,75.10⁻³ mol de diiode ; on trouve n mol de diiode après réaction :

$$n = 1/2 \times 0,1 \times 10^{-3} \times 6,7 = 0,335.10^{-3} \text{ mol}$$

Le nombre de moles de diiode consommées par la réaction avec la propanone est :

$$(0,75 - 0,335) 10^{-3} = 0,415.10^{-3} \text{ mol.}$$

Il y avait donc : 1/3 x 0,415 x 10⁻³ = 0,138.10⁻³ mol de propanone dans 10 cm³ d'urine. La concentration de l'acétone dans l'urine est donc :

$$C_M = 0,014 \text{ mol.L}^{-1} \quad C_P = C_M \times 58 = 0,800 \text{ g.L}^{-1}$$

5.12 - Depuis 1978, les laboratoires d'analyses médicales expriment les concentrations en millimolarités (mM) ; dans certains services hospitaliers, on continue à exprimer les résultats en mg pour 100 cm³ de solution. Exprimer les résultats avec ces unités.

$$R : C' = 14 \text{ mM et } C'' = 80 \text{ mg}/100 \text{ cm}^3$$

5.13 - A partir de la masse d'iodoforme (4.2), en supposant que la réaction (II) soit totale, déterminer le rendement de la suite des opérations décrites en 4.2.

R : Si la réaction est totale, on doit obtenir 0,138.10⁻³ mol d'iodoforme, soit en mg 0,138 x M (iodoforme) = 0,138 x 394 = 54,4 mg ; le rendement des opérations de purification est donc 48,9/54,4 = 90 %.

Deuxième partie (M)

VI - Mode opératoire (M)

6.1 - On dose une solution d'acétone dans l'eau, simulant l'urine. On réalise deux essais. Pour chacun, prélever 10 cm³ de solution à doser, ajouter 10 cm³ de soude à 10 %, puis 20 cm³ d'une solution de diiode de concentration voisine de 0,05 mol.L⁻¹.

6.2 - Attendre 10 minutes en agitant de temps en temps, puis ajouter de l'acide chlorhydrique à 10 % par fractions successives de 1 cm³ jusqu'à l'apparition d'une coloration brune. Continuer d'ajouter de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que la solution présente un pH voisin de 1 (vérifié à l'aide de papier pH).

6.3 - Doser la solution au moyen d'une solution titrée T de thiosulfate de sodium donnée par le professeur, de concentration 0,1 mol.L⁻¹.

6.4 - Doser la solution de diiode fournie, par le même moyen.

6.5 - Variante

Prendre 3 erlenmeyers de 250 cm³ munis de bouchons. Dans l'un, verser 10 cm³ d'eau distillée, 20 cm³ d'une solution de diiode à environ 0,05 mol.L⁻¹ et 15 à 20 cm³ de lessive de soude.

Remarque : on utilisait autrefois la normalité pour exprimer le titre d'une solution. Une solution oxydante normale (N = 1) correspondait à une solution dont 1 litre pouvait consommer une mole d'électron dans la réaction considérée. Si on considère la réaction entre une solution de diiode et une solution de thiosulfate de sodium, la première absorbe une mole d'électron quand sa concentration est 0,5 mol.L⁻¹. Une solution de diiode à 0,05 mol.L⁻¹ était donc décimale (0,1 N). La normalité changeait avec le type de réaction considérée : dans la réaction d'oxydation du diiode en iodate IO₃⁻, la même solution libérerait (10 x 0,05) = 0,5 mol d'électron, elle serait 0,5 N.



Dans les deux autres erlenmeyers, remplacer l'eau distillée par 10 cm³ de solution à doser. Boucher, agiter sans mouiller les bouchons, attendre 20 minutes ; l'iodoforme précipite. Ajouter environ 20 cm³ de solution d'acide sulfurique jusqu'à réaction acide vérifiée à l'aide de papier pH. Doser le diiode contenu dans chaque erlenmeyer par une solution de thiosulfate de concentration connue C. Ajouter une pointe de spatule de thiodène en fin de dosage pour mieux repérer le volume à l'équivalence. Calculer la concentration de la solution à doser.

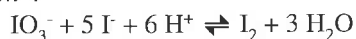
R : V₀ est le volume de thiosulfate à l'équivalence versé dans la solution témoin, V₁ est la moyenne des volumes versés dans les deux autres erlenmeyers (répéter la manipulation jusqu'à l'obtention de deux résultats concordants). C x 10⁻³ (V₀ - V₁) x 1/2 = n(I₂), quantité de diiode consommé par la solution à doser, la quantité de propanone dans la prise d'essai est donc n = 1/3 n(I₂).

VII - Résultats et questions

7.1 - Questions sur le mode opératoire proposé

7.1.1 - Par addition d'acide chlorhydrique, on voit apparaître une coloration brune. A quoi est-elle due ? Quelle réaction doit-on invoquer ? On appellera D le corps apparu.

R : C'est du diiode. L'addition d'ions H_3O^+ qui consomment des ions OH^- déplace l'équilibre de dismutation :



7.1.2 - Au moyen de quelle solution le dose-t-on habituellement ? Écrire l'équation-bilan de ce dosage.

R : Une solution de thiosulfate de sodium (voir 5.8).

7.1.3 - Un indicateur de fin de réaction est-il nécessaire ?

R : La solution de diiode passe du brun à l'incolore, mais, dans la solution d'acétone, il s'est formé de l'iodoforme. L'iodoforme contribue avec I_2 à colorer la solution en jaune. Il faut donc utiliser un indicateur.

7.1.4 - Au cas où on utiliserait un indicateur, lequel prendre ? Quel changement de couleur observera-t-on ? Justifier cet usage.

R : Le passage du jaune clair à l'incolore est difficile à apprécier. On utilise l'empois d'amidon qui forme un complexe bleu violet avec le diiode, le mélange devient incolore à l'équivalence avec la solution du diiode (6.4), ou jaune paille avec la solution qui contient l'iodoforme (6.3).

7.1.5 - Que mettra-t-on dans la burette, et dans le bécher ? Où placera-t-on l'indicateur ?

R : dans le bécher : la solution à doser,
dans la burette : la solution T.

L'indicateur sera ajouté au bécher (1 cm^3 environ) quand la solution est presque décolorée. On verra ainsi disparaître la couleur bleu-violet, ce qui est en général plus aisé que de noter l'apparition d'une coloration.

7.1.6 - Pourquoi demande-t-on de faire deux essais ?

R : Pour réduire le risque d'erreur accidentelle sur le résultat. On prend la moyenne de deux mesures dont l'écart ne dépasse pas 3 %.

7.1.7 - Préciser la verrerie utilisée pour mesurer les volumes.

R : SOLUTIONS	PIECES DE VERRERIE
acétone	pipette jaugée
soude	éprouvette ou pipette graduée
diiode	pipette jaugée
acide chlorhydrique	burette

7.2 - Résultats

Exprimer en cm^3 les volumes mesurés à l'équivalence. Noter V_0 le volume retenu

R : V_1 et V_2 ; $V_0 = 1/2 (V_1 + V_2)$

7.3 - Calculs

7.3.1 - Déterminer la concentration exacte de la solution de diiode C_0

R : D'après l'équation du dosage (5.8) : $0,1 \times 10^{-3} \times V_0 = 2 C_0 \times 10^{-3} \times 20$

7.3.2 - Quelle est la quantité de matière q_1 de diiode présente dans 20 cm^3 de solution ?

R : $C_0 \times 20 \cdot 10^{-3} = q_1$

7.3.3 - Quelle est la quantité de matière q_2 de D dans la solution après acidification

R : D est le diiode (7.11). $q_2 = 1/2 V \times 0,1 \times 10^{-3}$

7.3.4 - Calculer la quantité de matière q_3 de diiode qui a réagi sur l'acétone contenue dans la prise d'essai de 10 cm^3 . Justifier.

R : $q_1 - q_2$

7.3.5 - Calculer la quantité de matière d'acétone q_4 dans la prise de 10 cm^3 .

R : $q_4 = 1/3 q_3$

7.3.6 - Calculer la concentration de la solution d'acétone en $mol.L^{-1}$ et en $g.L^{-1}$

R : $C_M = 10^2 \times q_4$ $C_P = 58 \times C_M$

7.4 - Questions complémentaires

7.4.1 - Nommer les corps obtenus dans la réaction du diiode sur l'acétone

R : CH_3COO^- = acétate ou éthanoate
 CHI_3 = iodoforme ou triiodométhane

7.4.2 - Préciser leurs caractéristiques physiques (couleur, état physique).

R : CH_3COO^- est en solution, incolore ; CHI_3 est un solide jaune, insoluble dans l'eau.

7.4.3 - Le diiode est peu soluble dans l'eau. Quelle astuce utilise-t-on pour en "dissoudre" des quantités appréciables ? Sous quelle forme chimique le diiode est-il présent dans la solution ?

R : I_2 forme un complexe avec l'iodure I. On dissout I_2 dans une solution de KI. Le diiode est sous la forme du complexe I_3^- .

7.4.4 - Écrire les équations des demi-réactions rédox qui interviennent dans la dismutation du diiode.

R : $I_2 + 2e^- \rightleftharpoons 2 I^-$
 $6 H_2O + 2 IO_3^- + 10 e^- \rightleftharpoons I_2 + 12 OH^-$

7.4.5 - T peut subir, en milieu acide, une réaction semblable qui peut être réalisée dans un tube à essais, en ajoutant à environ 5 cm^3 de solution T, 1 cm^3 d'acide chlorhydrique à 10 %.

a) Noter vos observations. Interpréter.

R : Le contenu du tube devient opalescent, il s'est formé un solide jaune pâle insoluble (soufre colloïdal).

b) Donner les demi-équations électroniques relatives au couples mis en jeu, puis l'équation-bilan.

R : $HS_2O_3^- + 5 H^+ + 4e^- \rightleftharpoons 2 S + 3 H_2O$ à $0,6 < pH < 1,7$
 $HS_2O_3^- + H_2O \rightleftharpoons 2 SO_2 + 3 H^+ + 4 e^-$
 $HS_2O_3^- + H^+ \rightleftharpoons SO_2 + S + H_2O$

c) Cette réaction peut-elle se produire au cours des dosages précédents ?

R : HS_2O_3^- est en très petite quantité et réagit avec I_2 plutôt qu'avec lui-même.

7.4.6 - Placer dans un tube à essais une petite quantité de solution de diiode, ajouter un peu de soude. Noter vos observations. Ajouter goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré, observer, ajouter à nouveau de la soude, conclure.

R : La solution se décolore en milieu basique par dismutation et redevient jaune en milieu acide car le système est renversable.

7.4.7 - Pourquoi doit-on agiter et attendre pendant 10 minutes avant de doser le diiode (4.1) ?

R : La précipitation d'un solide qui se forme de plus au cours d'une réaction multi-étapes, n'est pas instantanée ; en agitant, on améliore le contact entre les réactifs.

7.4.8 - Pourquoi le dosage direct de l'acétone par une solution de diiode de molarité connue n'est-il pas possible ?

R : La réaction du diiode sur la propanone est lente, elle ne répond pas aux exigences d'une réaction de dosage volumétrique.

7.4.9 - La formation d'iodoforme peut servir à caractériser certaines cétones.

a) Lesquelles ? A quoi servait l'iodoforme ?

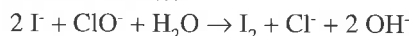
R : La formation d'iodoforme est un test des méthylcétones $\text{CH}_3\text{-CO-R}$. L'iodoforme a été utilisé pour ses propriétés antiseptiques.

b) Mettre dans un erlenmeyer environ 100 cm^3 d'eau, 6 g d'iodure de potassium et 10 cm^3 de propanone. Ajouter lentement, en agitant, environ 80 cm^3 d'eau de Javel à 12° chlorométriques. On observe la formation d'un précipité jaune d'iodoforme. Laisser reposer une dizaine de minutes. L'iodoforme est soluble dans la propanone. La plupart du temps, il faut donc veiller à ne pas mettre trop de propanone pour réussir ce test. Ici, la propanone en excès est très diluée

dans l'eau et l'iodoforme reste insoluble dans le mélange à base aqueuse.

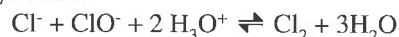
c) A quoi sert l'eau de Javel ?

R : C'est un mélange équimoléculaire basique de chlorure et d'hypochlorite. L'eau de Javel apporte les ions OH^- nécessaires à la réaction, l'ion ClO^- oxyde les iodures en diiode.



d) Montrer que l'eau de Javel est en excès par rapport à KI (K = 39 ; I = 127)

R : L'eau de Javel utilisée est à 12° chlorométriques, c'est-à-dire qu'un litre libère 12 litres de dichlore par acidification.



80 cm^3 d'eau de Javel correspondent à $42,8 \cdot 10^{-3}$ moles d'ions ClO^- qui sont donc en excès par rapport aux ions iodures. Ceux-ci sont donc intégralement oxydés en diiode, la quantité de KI étant $36 \cdot 10^{-3}$ mol.

e) Quel est le réactif limitant dans la réaction entre le diiode et la propanone ? C = 12 ; H = 1 ; O = 16

R : La quantité de KI est $36 \cdot 10^{-3}$ mol. La quantité de propanone est $(10 \times 0,79)/58 = 136 \cdot 10^{-3}$ mol. On dispose donc de $18 \cdot 10^{-3}$ mol de I_2 pour $136 \cdot 10^{-3}$ mol de propanone. I_2 est le réactif limitant.

f) Calculer la masse d'iodoforme susceptible d'être formée.

R : 3 moles de diiode engendrent 1 mole d'iodoforme de masse 394 g.

$$m = 394 \times 1/3 \times 18 \times 10^{-3} = 2,36 \text{ g d'iodoforme}$$

g) Calculer le rendement de la réaction

R : $m(\text{g})$ est la masse mesurée, $R\% = m/2,36$

7.4.10 - Dans quel organe du corps humain trouve-t-on l'iode plus concentré qu'ailleurs ?

R : Dans la thyroïde ; sa carence provoque le goitre et si elle est plus sévère le crétinisme et le nanisme.

7.4.11 - L'élément iode possède un isotope radioactif ($^{131}_{53}\text{I}$). On l'utilise comme traceur en médecine. Quel est le nombre d'électrons, protons et neutrons de cet isotope ?

R : 53 électrons et protons, 78 neutrons.

B - Analyse quantitative de composés carbonylés hydrosolubles par titrage potentiométrique (manipulation)

I - Documentation

I.1 - Références : Paris 1989

I.2 - Index thématique : composés carbonylés, dosage acido-basique en chimie organique

I.3 - Utilisation : classes de première et terminale scientifiques

I.4 - Prolongements : addition nucléophile sur composé carbonyle

I.5 - Données :

masses molaires atomiques H C N O Cl Na
 en g.mol⁻¹ 1 12 14 16 35,5 23
 propanone : CH₃-CO-CH₃, r = 790 kg/m³, T_{éb} = 56 °C

II - Principe et intérêt

La méthode applicable aux composés carbonyles solubles dans l'eau a été utilisée dans l'industrie des matières plastiques. Elle peut servir aussi à doser l'acétone dans l'urine, dans les résidus de solvants, ou des effluents. L'hydroxylamine est une base faible dans l'eau, le pK_a du couple NH₃OH⁺/NH₂OH est 6. Le chlorure d'hydroxylammonium réagit avec le composé carbonyle en donnant une oxime et en libérant de l'acide chlorhydrique. C'est cet acide qui est dosé ; en supposant que la réaction précédente est quantitative, on peut rapporter la quantité d'acide libérée à la quantité de composé carbonyle initial.



III - Matériel et produits

- pH-mètre avec électrode de verre et électrode de référence
 fioles jaugées de 50 et 100 cm³
 pipettes jaugées de 10 et 25 cm³
 bain-marie vers 45 °C
 thermomètre
- solution d'hydroxyde de sodium (soude) à 0,50 mol.L⁻¹
 solution aqueuse de chlorure d'hydroxylammonium à 6,95 g dans 100 cm³ (S1)
 solution aqueuse d'acétone (propanone) à doser (S)

IV - Mode opératoire

- 1 - Prélever 10 cm³ exactement de la solution S et les introduire dans une fiole jaugée de 100 cm³.
 Ajouter exactement 50 cm³ de solution S1.
 Compléter à 100 cm³ avec de l'eau distillée.
 Transvaser le contenu de la fiole dans un erlenmeyer qu'on place au bain-marie pendant 5 minutes ; veiller à ce que la température du mélange ne dépasse pas 50 °C. Agiter.
 Refroidir l'erlenmeyer sous le jet d'un robinet d'eau froide.
- 2 - Titrer exactement 25 cm³ de la solution de l'erlenmeyer (Se) par la solution de soude à l'aide d'un pH-mètre précédemment étalonné.
 Faire un second dosage.
- 3 - Préparer une solution témoin (St) de 50 cm³ de solution S1 dilués à 100 cm³ avec de l'eau distillée.
 Titrer exactement 25 cm³ de cette solution avec la même solution de soude que précédemment.

V - Questions

1.1 - Avec quel instrument prélever 10 cm³ de solution S à doser ?

R : Pipette jaugée.

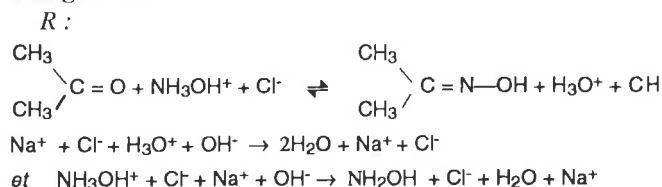
1.2 - Même question pour 50 cm³ de la solution S1

R : Pipette jaugée ou fiole jaugée.

1.3 - Même question pour 25 cm³ de solution Se (IV-2)

R : Pipette jaugée.

2.1 - Donner les équations chimiques relatives au dosage IV.2



On dose d'abord l'acide fort H₃O⁺, puis éventuellement l'acide faible NH₃OH⁺.

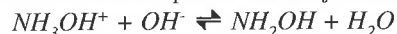
2.2 - Donner un tableau des mesures (V, pH) (IV.2). Tracer sur papier millimétré les courbes pH = f(V), en déduire les volumes de soude versés à l'équivalence (V_{E1} et V_{E2} en cm³).

2.3 - Pourquoi demande-t-on de refaire le dosage ?

R : Pour accroître la précision du dosage, on prend la moyenne V_E de deux mesures ne différant pas de plus de 3 %. On évite ainsi une erreur accidentelle.

3.1 - Quelle est l'utilité du dosage IV.3 ? A quelle réaction est-il associé ?

R : Il permet de doser la solution de chlorure d'hydroxylammonium diluée par 2. On vérifie ainsi son titre.



3.2 - Donner un tableau (V, pH) ; tracer le graphe pH = f(V) pour le dosage IV.3. En déduire le volume de soude versé à l'équivalence V_{E3} en cm³.

4.1 - Quel est le nombre de moles de propanone contenues dans 10 cm³ de la solution S ?

$$R : 4 (0,5 \times 10^{-3} \times V_E) = n$$

4.2 - Quelle est la concentration de la propanone dans S (g.L⁻¹)

$$R : 58 \times n \times 102 = C$$

4.3 - Combien de cm³ de propanone pure contiendrait un litre de solution S ?

$$R : \frac{C}{790} \times 103$$

On doit avoir mis un léger excès de chlorure d'hydroxylammonium pour que ces résultats aient un sens. On peut le vérifier (V.3.2).

5.1 - Pourquoi placer le mélange réactionnel au bain-marie à 50 °C (IV.1) ? Pourquoi ne faut-il pas dépasser cette température ?

R : • La réaction est lente parce qu'on se trouve en milieu légèrement acide. En effet, c'est la forme basique

NH_2OH qui a les propriétés nucléophiles lui permettant de s'additionner sur le groupe carbonyle. On accélère la réaction en chauffant et on favorise du même coup la déshydratation en oxime du produit d'addition.

• Pour éviter une vaporisation partielle de l'acétone.

5.2 - Montrer que les conditions initiales de la réaction correspondent bien expérimentalement à un pH légèrement acide. En déduire la forme prédominante du couple $\text{NH}_3\text{OH}^+/\text{NH}_2\text{OH}$.

R : - On peut le vérifier au papier pH.

- On peut vérifier a posteriori qu'on a mis un excès de solution de chlorure d'hydroxylammonium ; les conditions initiales de la réaction sont celles de la solution témoin St (IV.3 et V.3.2), soit $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ d'hydroxylammonium. On calcule :

$$\text{pH} = 1/2 \text{pK}_a - 1/2 \log c = 3,15$$

- La forme NH_3OH^+ prédomine.

5.3 - Pourquoi faut-il refroidir le mélange avant le dosage ?

R : L'indication de l'électrode dépend de la température.

5.4 - Calculer le nombre de moles de chlorure d'hydroxylammonium utilisées dans la préparation de S1.

$$R : 6,95/69,5 = 0,1 \text{ mol.}$$

5.5 - Comparer avec le nombre de moles de propanone de la solution à doser. Commenter.

R : 0,05 mol de chlorure d'hydroxylammonium ont été mélangées avec n mol. (V.4.1) de propanone ; n doit être inférieur à 0,05.

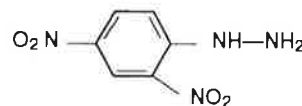
6.1 - Quel est le nom usuel de la propanone ?

R : Acétone.

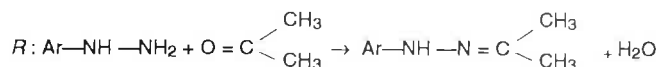
6.2 - Peut-on l'obtenir par oxydation d'un alcool ? Si oui, lequel ? Préciser les conditions expérimentales requises.

R : Oui, le propan-2-ol, par oxydation ménagée.

6.3 - La propanone réagit, en milieu acide, avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine.



Écrire l'équation de cette réaction par analogie avec la réaction utilisée au § II.



6.4 - La propanone réagit-elle sur le réactif de Schiff ?

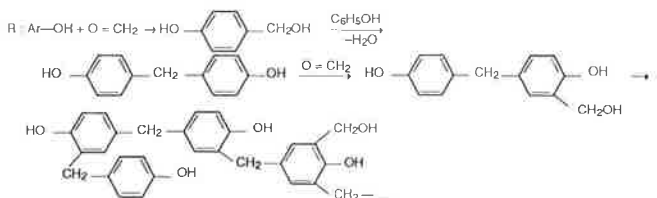
R : Non, la fuchsine décolorée par le dioxyde de soufre (réducteur) constitue le réactif de Schiff. C'est un réactif des aldéhydes.

6.5 - Le groupe >C=O existe dans d'autres types de composés organiques, en citer trois.

R : urée $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$, amide R-NH-CO-R' , acide carboxylique R-CO-OH , ester R-CO-O-R' , carbonate ou uréthane R-O-CO-NHR' ...

6.6 - Citer une réaction de polymérisation mettant en œuvre un dérivé carbonyle ; écrire l'équation chimique associée.

On obtient un phénoplaste tridimensionnel thermodurcissable.



C - Dosage d'un mélange d'acide oxalique et d'oxalate de sodium (manipulation)

I - Documentation

I.1 - Références : Nantes 1990

I.2 - Index thématique : dosage acido-basique, polyacide, dosage rédox, manganimétrie

I.3 - Utilisation : classes de première et terminale scientifiques

I.4 - Données :

acide oxalique HOOC-COOH ou acide éthanedioïque

couples acide/base $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4/\text{HC}_2\text{O}_4^-$ $\text{pK}_1 = 1,2$

$\text{HC}_2\text{O}_4^-/\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ $\text{pK}_2 = 4,2$

couples rédox

$\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ $E^\circ = 1,51 \text{ V}$

$\text{SO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{SO}_3$ $E^\circ = 0,20 \text{ V}$

$\text{Cl}_2(\text{g})/\text{Cl}^-$ $E^\circ = 1,36 \text{ V}$

II - Principe et intérêt

Dans le mécanisme de coagulation du sang intervient une enzyme, la thrombine, qui doit être activée par un cofacteur métallique, les ions Ca^{2+} . On mesure la concentration en ions Ca^{2+} du sérum sanguin à l'aide d'une solution d'ions

oxalates $C_2O_4^{2-}$ de concentration connue. Ici, on se propose de déterminer la composition d'un mélange d'acide oxalique et d'oxalate de sodium. On dose simultanément par une solution de soude de concentration connue les deux acidités de l'acide oxalique, puis on dose l'oxalate et l'acide oxalique par le permanganate en milieu sulfurique.

III - Matériel et produits

- erlenmeyers ou béchers
- bain-marie à 60 °C
- burettes
- pH-mètre avec électrode de verre et électrode au calomel
- pipettes jaugées de 10 cm³
- éprouvette ou pipette graduée, propipette
- solution d'acide oxalique et oxalate de sodium
- solution de soude à 0,1 mol.L⁻¹
- solution de permanganate de potassium à 2,4.10⁻² mol.L⁻¹
- solution d'acide sulfurique à 2 mol.L⁻¹

IV - Mode opératoire

4.1 - Dosage pH-métrique

On opère sur une prise d'essai de 20 cm³. Tracer la courbe pH = f(V) avec V (cm³), volume de soude versé.

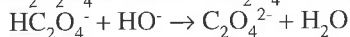
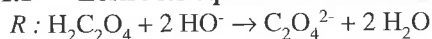
4.2 - Dosage manganométrique

On opère sur 10 cm³ de solution à doser. On ajoute 20 cm³ environ d'acide sulfurique à 2 mol.L⁻¹. On chauffe au bain-marie en agitant. Noter le volume de solution de permanganate de potassium versé à l'équivalence. On retiendra la moyenne de deux essais concordants.

V - Résultats et questions

5.1 - pH-métrie (les volumes sont exprimés en cm³)

5.1.1 - Écrire les équations des réactions utilisées



5.1.2 - Noter le volume V_{ab} de solution de soude versé à l'équivalence et calculer la concentration en acide oxalique C_1 comme si la solution ne contenait que cet acide.

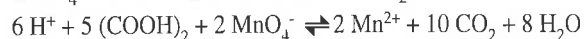
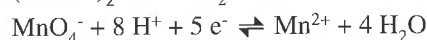
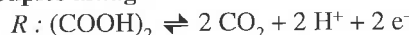
$$R : 0,1 \times 10^{-3} \times V_{ab} = 2 \times C_1 \times 10^{-3} \times 20$$

5.1.3 - On n'observe sur la courbe qu'un seul "saut" de pH. Pourquoi ?

R : Les deux acidités sont de force voisine et sont dosées ensemble.

5.2 - Manganimétrie

5.2.1 - 1 Écrire l'équation de la réaction de dosage après avoir donné les demi-équations électroniques des couples antagonistes.



5.2.2 - Noter le volume V_{ox} de solution de permanganate de potassium versé à l'équivalence et calculer la concentration en oxalate et acide oxalique C_2 .

$$R : 2,4 \times 10^{-2} \times 10^{-3} \times V_{ox} = 2/5 C_2 \times 10^{-3} \times 10$$

5.2.3 - Pourquoi ajoute-t-on un acide à la solution à doser ?

R : L'équation de la réaction montre qu'elle consomme des ions H_3O^+ . En outre, on transforme l'oxalate en acide oxalique.

5.2.4 - Pourquoi prend-on de l'acide sulfurique de préférence à l'acide chlorhydrique ?

R : Les ions apportés ne doivent pas réagir avec les espèces qui interviennent dans le dosage ; l'ion Cl^- peut être oxydé par MnO_4^- .

5.2.5 - Pourquoi chauffer ?

R : Pour accélérer la réaction qui est lente au début

5.2.6 - Cette réaction est autocatalysée. Expliquer. Comment vérifier cette explication ?

R : La réaction est catalysée par les ions Mn^{2+} qu'elle produit. On pourrait le vérifier en comparant les vitesses de décoloration de solutions d'acide oxalique et de permanganate en défaut, dont l'une aurait été additionnée de sulfate de manganèse (II). Pour que la comparaison soit probante, il faut veiller à ce que les concentrations soient égales dans chaque solution.

5 - 3 Donner les concentrations en acide oxalique et en oxalate de sodium de la solution.

R : Soient x et y les concentrations respectives :

$$x = C_1$$

$$\text{et } x + y = C_2$$

$$\text{donc } y = C_2 - C_1$$

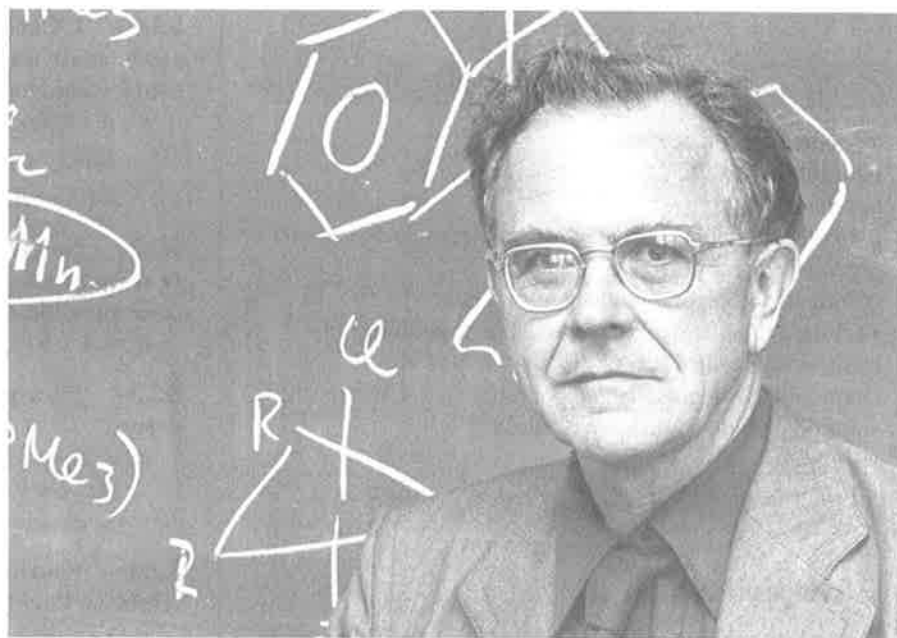
La fin de chapitre L'analyse chimique médicale du 2e Recueil d'épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie paraîtra dans le prochain numéro de *L'Actualité Chimique*.

Sir Geoffrey Wilkinson (1921-1996)

Le 26 septembre 1996, le professeur Sir Geoffrey Wilkinson est mort à Londres à l'âge de 75 ans. Il y avait « quatre mousquetaires » de la chimie inorganique dans l'Angleterre de l'après-guerre : Sir Ronald Nyholm (décédé il y a quelques décennies), Joseph Chatt (décédé il y a quelques années), G. Wilkinson et Lord Jack Lewis qui vient de prendre sa retraite.

Sir G. Wilkinson s'est distingué par son imagination et sa créativité, et son œuvre a marqué d'une manière permanente le panorama de la chimie. Sa découverte la plus célèbre (achevée avec R.B. Woodward et E.O. Fischer dans les années cinquante) fut la structure et les propriétés du ferrocène ainsi que la démonstration de l'existence de milliers de composés métallocènes qui partagent avec le ferrocène la propriété d'avoir au moins un cycle aromatique attaché par ses électrons π à un atome métallique. Ses découvertes dans ce domaine sont parmi les plus révolutionnaires au cours de ce dernier demi-siècle. Il a reçu le prix Nobel (avec E.O. Fischer) en 1973 pour ces travaux.

Pendant la seconde guerre mondiale, il a travaillé au Canada sur le projet US-UK-Canada du développement de la bombe atomique, puis dans le laboratoire de Seaborg à Berkeley et de Coryell au MIT où il a découvert plus d'isotopes que n'importe quel autre chimiste. Il fut ensuite nommé, en 1951, assistant professeur à l'université de Harvard, et accéda en 1955 au grade de professeur à l'Imperial College de



Sir Geoffrey Wilkinson (1921-1996).

Londres où il mena sa carrière jusqu'à la fin de sa vie.

Après ses recherches sur les métallocènes, il a fait plusieurs autres découvertes qui, elles aussi, sont d'une importance exceptionnelle. Il a inventé par exemple un catalyseur connu sous le nom de « catalyseur de Wilkinson » pour l'hydrogénation et l'hydroformylation des oléfines (conversion des oléfines primaires en aldéhydes et alcools) qui est encore utilisé dans les procédés industriels partout dans le monde.

Parallèlement à toutes ses activités de recherche, il fut co-auteur (avec F.A.

Cotton) du livre d'enseignement le plus célèbre de la chimie inorganique, ainsi que rédacteur en chef de plusieurs encyclopédies sur la chimie inorganique et la chimie organométallique, et de la revue *Polyhedron*.

Il fut aussi un grand admirateur de la Révolution française, étant né le 14 juillet, une coïncidence dont il était très fier. Sa mort d'une crise cardiaque tout à fait inattendue fut un choc profond pour ses amis et ses admirateurs. Il a conservé son activité et son dynamisme jusqu'à son dernier jour.

F. A. Cotton

Mark E. Vol'pin (1923-1996)

Le Professeur Mark E. Vol'pin est décédé le 28 septembre 1996 à l'âge de 73 ans. Il a été un des scientifiques les plus connus de Russie et s'est illustré par des découvertes fondamentales en chimie de coordination et en chimie organométallique.

M.E. Vol'pin a fait ses études à l'université de Moscou entre 1940 et 1949, mais il a été contraint de les interrompre pendant la guerre pour aller travailler dans l'Oural comme chimiste dans une usine d'armement. Il a préparé sa thèse sous la direction du professeur A. Platé, à l'université de Moscou, sur l'action de l'ammoniac sur les alcènes en présence de catalyseurs à base d'oxydes, et sur la préparation de l'acétonitrile. Il l'a soutenue en 1952. De 1954 à 1958, il fut membre de l'Institut d'Information Scientifique et Technique de l'Académie des Sciences, l'équivalent des Chemical Abstracts. En 1955, il est entré à l'Institut des Organoéléments (INEOS) de l'Académie des sciences de l'URSS, dans le groupe du professeur D. Kursanov et, en 1958, il est devenu un membre permanent de cet Institut. En 1959, il a soutenu une nouvelle thèse sur des systèmes aromatiques non-benzéniques et, en 1964, il fut nommé responsable d'un laboratoire de recherche sur la catalyse organométallique, créé au sein de cet Institut. Il sera ensuite vice-directeur puis directeur de l'INEOS, poste qu'il occupait encore au moment de sa mort.

Les premiers travaux qui l'ont fait connaître portaient sur la chimie des carbènes et des carbénoïdes, mais très vite son activité a évolué vers la chimie

des métaux de transition. Une découverte fondamentale l'a rendu célèbre : il s'agit de la fixation de l'azote moléculaire par les complexes de métaux de transition. Cette « première » a été publiée en 1966, sous forme d'une lettre dans *Nature* signée par Vol'pin et Shur son élève, et a été le point de départ de nombreuses recherches sur la fixation de l'azote en URSS et dans le monde.

M.E. Vol'pin s'est ensuite attaqué au difficile problème de la chimie de coordination de CO_2 avec les complexes de métaux de transition. Il a également effectué des études importantes sur la synthèse et les propriétés catalytiques de composés d'insertion de métaux de transition zérovalents dans le graphite. Il s'est aussi intéressé à une nouvelle catégorie de superacides capables de fonctionnaliser les alcanes. Plus récemment, Vol'pin a entrepris des recherches en chimie thérapeutique. Il a développé une série de complexes du cobalt dont l'activité biologique dans le traitement du cancer est en cours d'évaluation. On suppose que l'activité provient des espèces radicalaires libérées par ces complexes.

M.E. Vol'pin avait une personnalité attachante et chaleureuse. Il était aussi enthousiaste et imaginatif et a eu une influence profonde sur la science de son pays. Son autorité scientifique a permis à l'Institut Nesmeyanov de rester en Russie l'un des meilleurs établissements de cette discipline. Sa notoriété scientifique internationale lui a valu des distinctions comme la médaille d'argent de la British Royal Chemical Society



Mark E. Vol'pin (1923-1996).

(1980) et le prix de la Fondation de la Maison de la Chimie (1990). Dès 1963, il avait été récompensé en URSS par le prix le plus prestigieux de l'époque, le prix Lénine (reçu en commun avec le professeur Kursanov). Il a aussi reçu le prix de l'État (1982), partagé avec A. Shilov et V. Shur, pour ses travaux sur la fixation de l'azote. Il a été élu membre de l'Académie des sciences de l'URSS en 1987.

C'est un grand scientifique qui disparaît. Son souvenir restera vivant dans la mémoire de ses collègues et amis. Il a aussi laissé sa marque sur la chimie des métaux de transition de son époque.

H. Kagan

Serveur de la Société Française de Chimie
<http://www.sfc.fr>

Nouvelle adresse électronique de la Société Française de Chimie
sfc@sfc.fr

Recherche

MAITRISE DE LA POLLUTION ET DE LA COMBUSTION PAR ACTIVATION CHIMIQUE DE DÉCHARGES ÉLECTRIQUES FROIDES

Une décharge électrique dans l'air est souvent associée à un phénomène violent qui dissipe l'énergie électrique en une intense chaleur. Cependant, cette énergie peut être maîtrisée au lieu d'être transformée en pure perte thermique ; elle peut par exemple, être sélectivement canalisée vers une destruction spécifique de molécules indésirables ou vers le déclenchement non thermique de la combustion dans un moteur. Des applications visant ces objectifs peuvent être envisagées grâce aux avancées récentes obtenues par l'équipe dirigée par Emmanuel Marode, « Décharges Électriques et Environnement » (DEE), du Laboratoire de physique des gaz et des plasmas (CNRS-université Paris 11), et qui sont signalés par *CNRS Info* n° 332 du 15 novembre 1996.

Travaillant sur la compréhension des décharges électriques filamenteuses naissant sous haute pression (de type couronne ou de type arc entravé), ces chercheurs ont mis en évidence la pertinence de la notion de qualité de l'énergie, à énergie de décharge donnée. Ils ont montré que selon la manière dont cette énergie est répartie dans les diverses séquences de décharge, elle

peut être canalisée différemment selon l'objectif recherché. Ils viennent, par ailleurs, de montrer qu'expériences et modélisations s'accordent pour valider l'idée que la décharge a pour effet d'injecter très localement des substances réactives qui, par diffusion, finissent par réagir ultérieurement sur tout le milieu gazeux.

Les dispositifs étudiés par l'équipe DEE visent l'application à la dépollution d'effluent gazeux, la fabrication de l'ozone pour la dépollution des eaux, et le déclenchement de la combustion par décharge non thermique.

- Emmanuel Marode, LPGP-DEE, CNRS-Université Paris 11, Gif-sur-Yvette. Tél. : 01.69.85.17.71. Fax : 01.69.41.03.34. E-mail : marode@lpd700.lpd.supelec.fr

UN NOUVEAU TRAITEMENT DE SURFACE DU TÉFLON

Les polymères perfluorés tels que le polytétrafluoroéthylène (PTFE ou Téflon) de formule chimique (CF₂-CF₂-) allient différentes qualités qui les rendent irremplaçables dans nombre de dispositifs : grande inertie chimique et thermique, résistance mécanique élevée, faibles coefficients de friction, résistance électrique importante, etc. La contrepartie de ces qualités est une mise en œuvre difficile pour toute application nécessitant un contact avec d'autres matériaux : adhésion, laminage, peinture ou métallisation...

Modifier les propriétés de surface de ces matériaux tout en conservant les propriétés de leur masse devient par conséquent l'étape préalable à leur utilisation. Un groupe d'électrochimistes (CNRS-ESPCI) a mis au point une nouvelle méthode de traitement des polymères perfluorés dans laquelle l'agent réducteur est une solution de magnésium dans l'ammoniac liquide. Par rapport aux procédés chimiques classiques, le nouveau traitement, signalé par *CNRS Info*, n° 331 du 1er novembre 1996, est plus doux et contrôlable : le polymère demeure blanc au lieu de se carboniser, son état de surface est conservé et présente une hydrophilie contrôlée. Les applications directes de ce nouveau traitement concernent l'adhésion, la mouillabilité et la métallisation des polymères perfluorés. La fonctionnalisation de ce type de matériaux peut également être envisagée pour conduire à des membranes possédant des propriétés spécifiques ; combinée à la métallisation, elle devrait aussi permettre l'élaboration de nouveaux capteurs.

Le traitement de surface du PTFE inventé par les électrochimistes de l'ESPCI-CNRS est une méthode alternative au procédé classique dans laquelle le sodium est remplacé par un métal alcalino-terreux, le magnésium. Bien que le magnésium ne soit pas soluble « spontanément », un procédé électrochimique indirect rudimentaire permet en effet de le dissoudre et de générer des

solutions bleues qui correspondent formellement à des solutions d'électrons solvatés en présence de cations Mg²⁺. Catherine Combellas, Frédéric Kanoufi, André Thiébault, CNRS-ESPCI, Paris. Tél. : 01.40.79.46.08. Fax : 01.40.79.44.25. E-mail : atcc@cis.espci.fr

ACCES PAR MINITEL À DES BANQUES DE DONNÉES

Pour trouver la bonne information rapidement, Questel-Orbit, en partenariat avec l'INIST/CNRS, dispose d'un service sur Minitel permettant l'accès aux banques de données de référence Pascal et Francis.

Pascal couvre l'essentiel de la littérature mondiale dans les domaines des sciences, des technologies et de la médecine avec plus de 11 millions de références bibliographiques issues de 8 500 périodiques internationaux mais aussi de thèses, de rapports de recherche... (vous pouvez recevoir les résultats de recherche par Fax en moins d'une heure !).

Francis avec 1,5 million de références, est la banque de données incontournable dans les domaines des sciences humaines, sociales et économiques.

Il suffit de composer le 08.36.29.36.01 (9,21 F TTC la minute).

- Questel SA, Le Capitole, 55, avenue des Champs Pierreux, 92029 Nanterre Cedex. Tél. : 01.46.14.55.55. Fax : 01.46.14.55.11.

Industrie

RHÔNE-POULENC ET LES TERRES RARES

• Rhône-Poulenc a annoncé la signature d'un contrat exclusif avec Ferro

Corporation (États-Unis), un des principaux producteurs de pigments colorés minéraux, pour la commercialisation des nouveaux pigments colorés rouges et oranges Neolor à base de terres rares. Cet

accord donne à Ferro l'exclusivité des droits de distribution du produit Neolor de Rhône-Poulenc aux États-Unis et au Canada.

Neolor est une nouvelle gamme de pigments miné-

raux, sans métaux lourds, qui offre une solution à la fois performante et respectueuse de l'environnement pour la coloration des matières plastiques et des peintures industrielles, notamment dans le

secteur automobile, des équipements de loisirs, outillages de bricolage et équipements de jardin.

La gamme de couleur actuelle qui s'étend de l'orange clair au rouge bordeaux devrait être complétée par des pigments jaunes, afin d'offrir une palette de couleur plus grande et mieux adaptée aux besoins des différents marchés.

Développés et mis au point par Rhône-Poulenc, les pigments Neolor, à base de sulfure de cerium, seront fabriqués sur le site de Clamecy (France) et seront commercialisés au niveau mondial dès le troisième trimestre 1997. Depuis fin 1995, des quantités limitées sont déjà vendues à partir des pilotes industriels.

Rhône-Poulenc Terres Rares & Gallium est un des leaders mondiaux dans les terres rares séparées, utilisées notamment dans la catalyse, les céramiques, le verre, les aimants et les applications de polissage, et consacre près de 8 % de son chiffre d'affaires à la recherche & développement.

• Rhône-Poulenc et Sumitomo Metal Mining ont signé un accord pour promouvoir conjointement au Japon la technologie Eolys, un additif catalytique, qui associé à un filtre, permet de réduire de 80 à 90 % les émissions des particules des moteurs diesel. Cette nouvelle technologie mise au point par Rhône-Poulenc, offre ainsi une solution à ce problème de pollution.

Au Japon, 10 millions de véhicules sont équipés de moteur diesel et environ 1 million de véhicules diesel neufs sont enregistrés chaque année.

Cette collaboration s'inscrit dans le cadre de l'accord qui avait été signé entre les deux groupes, en janvier 1995, dans le domaine de l'environnement, pour étudier les opportunités technologiques et commerciales liées aux marchés de la protection de l'environnement.

• Rhône-Poulenc Terres Rares et Gallium, 25, quai Paul Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.
Tél. : 01.47.68.05.88.
Fax : 01.47.68.22.99.

DES GARANTIES POUR LES INVESTISSEMENTS DES PME EN FAVEUR DE L'ENVIRONNEMENT

Dans le cadre du projet pilote « Croissance et environnement », qui est une initiative du Parlement européen, des ressources provenant du budget de l'UE seront utilisées par la Commission européenne pour couvrir le coût de la garantie accordée par le FEI (Fonds européen d'investissement) à des banques au titre de leurs prêts aux PME en faveur de l'environnement. Le FEI mène actuellement des négociations en vue de conclure des accords avec un certain nombre de banques dans divers pays membres de l'UE. Ce programme, géré par le FEI, devrait permettre aux banques concernées d'accorder des financements pour plus de 700 millions d'Ecus. Le budget de l'UE sera vraisemblablement mis à contribution au profit d'autres initiatives visant à faciliter l'octroi de garanties aux PME de l'Union par le FEI.

• BEI, 100, bd Konrad Adenauer, L-2950 Luxembourg.
Tél. : +352 4379-3438.
Fax : +352 4379-3492.

DES PANNEAUX EN POLYMERES POUR LE BATIMENT

Le système Fuci appartient à la catégorie des façades-rideaux qui viennent s'accrocher sur une structure du bâtiment. Le principe constructif consiste en une association de panneaux de grande dimension verticaux et horizontaux. Sa mise au point a été pilotée par Elf Atochem dans le cadre d'un partenariat qui rassemble le CSTB, les entreprises de construction Dumez et Spie, le cabinet d'architecture A & A et, à partir de la phase de développement industriel, Hyplast, Veka Platten, Le Profil Industries, Hutchinson (plasturgistes) et Monopanel (fabricant de panneaux de façade).

La mise en place du projet a démarré avec la réponse d'Elf Atochem et de ses partenaires à l'appel à proposition « Qualité Produits 1993 » de la direction de l'Habitat et de la Construction qui fixait des objectifs pour initier des produits innovant avec une démarche qualité vis-à-vis de la phase de construction ou vis-à-vis des occupants des immeubles.

Elf Atochem a initié avec le système Fuci un rapprochement entre deux cultures éloignées : le bâtiment et les plastiques. Le résultat est un produit multi-matériaux :

- Une peau extérieure PVC/PVDF,
- Un système d'étanchéité à base d'élastomères (EPDM),
- de la mousse isolante polyuréthane,
- des éléments de structure en acier et aluminium.

• Elf Atochem, 4, cours Michelet, La Défense 10, Cedex 42, 92091 Paris-La Défense.
Tél. : 01.49.00.70.29.
Fax : 01.49.00.80.50.

KNOLL AG ET KNOLL FRANCE ACQUIERENT UNE SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GÉNÉRIQUES

Knoll AG, société pharmaceutique du groupe BASF, et les Laboratoires Knoll France, sa filiale française, ont acquis la société française de médicaments génériques GNR-Pharma appartenant jusque-là à GEHE Medica GmbH (Stuttgart).

GNR-Pharma, dont le siège est à Paris, est considéré comme étant le plus important producteur de génériques français.

Cette acquisition représente une nouvelle étape dans l'extension de l'activité pharmaceutique de BASF qui poursuit sa stratégie de renforcer ses principaux métiers : la chimie avec, en amont, le secteur Pétrole/Gaz naturel et, en aval, le domaine d'activité Santé et Alimentation, tous deux peu sensibles aux cycles conjoncturels. La France est le quatrième marché pharmaceutique

mondial. Il se distingue par le pourcentage élevé de médicaments tombés dans le domaine public.

• BASF France, 49, av. Georges Pompidou, 92593 Levallois Perret Cedex.
Tél. : 01.49.64.50.00.
Fax : 01.49.64.51.00.

HÉLIOSYNTHESE CHANGE DE NOM

Héliosynthèse, société spécialisée dans l'identification et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques extraites de microalgues, vient d'adopter une nouvelle raison sociale : Thallia Pharmaceuticals. Ce nouveau nom - dérivé du mot grec « thallos » signifiant croissance - met l'accent sur les perspectives de croissance de la société à l'international. Il reflète également l'importance accordée au développement de nouveaux composés pour la pharmacie.

Parmi les principaux produits, en cours de développement, citons des antioxydants majeurs à base de microalgues, en particulier la superoxyde dismutase (Mn-SOD), et des acides gras polyinsaturés (AGPI), deux familles de produits disposant d'importants débouchés en pharmacie. Le développement de produits devrait bénéficier de l'introduction de nouvelles méthodes de culture, venues compléter la technologie brevetée par la société (technologie héliosynthèse) pour la culture intensive de microalgues par photosynthèse.

Thallia Pharmaceuticals continue à développer des partenariats stratégiques au niveau international. L'association de Thallia Pharmaceuticals et de Scotia Pharmaceuticals au sein d'un programme Euréka contribuera à renforcer la plate-forme technologique commune.

• Thallia Pharmaceuticals, L'Orée d'Écully, 5, chemin de la Forestière, 69130 Écully.
Tél. : 04.72.86.80.00.
Fax : 04.72.86.80.10.

APPAREILS

DÉPOUSSIÉREURS EFFICACES POUR LES GROSSES ET LES TRES FINES PARTICULES

L'association d'un pré-filtre en maille de nylon et la conception spécifique de la cartouche filtrante utilisée dans le dépoussiéreur VS (Vibra-Shake) de Donaldson Torit permet de collecter non seulement les grosses particules de poussière mais également, les plus fines. Ce système de filtration offre une efficacité en continu allant jusqu'à 99,9 %, niveau difficilement réalisable dans le cas de dépoussiéreurs à fonctionnement intermittent.

Ces appareils peuvent être utilisés en particulier pour le travail des métaux ou la manipulation de poudres chimiques.

- Donaldson France, Division Torit, 4 bis, rue Maryse Bastié, 69500 Bron. Tél. : 72.14.18.46. Fax : 78.26.77.56.

UNE SOLUTION AU PROBLEME DES POUSSIERES HUMIDES

Jusqu'à présent, il était très difficile de venir à bout des poussières humides et adhérentes telles qu'on les rencontre très souvent dans l'industrie chimique et alimentaire. Une nouvelle solution permet désormais de résoudre le problème du traitement de ces poussières grâce à l'utilisation de cartouches filtrantes Torit équipées d'une membrane PTFE dans les dépoussiéreurs Downflo de Donaldson Torit. Le niveau d'efficacité élevé sur les poussières humides et adhérentes, les temps d'utilisation extrêmement longs grâce à un bon nettoyage des cartouches et même la possibilité de laver les cartouches et de les réutiliser immédiatement pour le dépoussiérage augmentent la sécurité et maximalisent la rentabilité de ces installations de dépoussiérage.

Les dépoussiéreurs Downflo, bien connus, sont conçus de telle manière que la pesanteur favorise l'effet de séparation, le flux d'air vicié transitant dans le dépoussiéreur de haut en bas. Lorsqu'en 1983, Donaldson Torit présenta pour la première fois les dépoussiéreurs Downflo, cela représentait un progrès important dans le domaine de la filtration par cartouches. Il s'en suivit l'adéquation précise et ciblée entre les installations de dépoussiérage et des cartouches filtrantes spéciales mises au point pour chaque application particulière. Actuellement, grâce à la cartouche filtrante Torit, une étape décisive supplémentaire a été franchie dans le domaine des techniques de dépoussiérage.

- Donaldson France, Division Torit, Mme Véronique Grandjean, 4 bis, rue Maryse Bastié, 69500 Bron. T él. : 04.72.14.18.46. Fax : 04.78.26.77.56.

DISPOSITIF INTÉGRÉ DE DIFFRACTION X/SPECTROMÈTRE FX

La série d'analyseurs à rayons X Total Aluminium X-Ray Analyzers, à technologie innovatrice, associe le spectromètre FX (fluorescence de rayons X) ARL 8600S pour les fonctions de contrôle de qualité à un système de diffraction X intégré pour l'analyse spécifique des bains d'électrolyse. Il est désormais possible d'effectuer avec un seul et même instrument l'analyse élémentaire pour les matières premières telles que la bauxite, l'argile et l'alumine, ainsi que la détermination des phases dans le bain électrolytique comme l'AIF₃, excédentaire, le CaF₂ et l'alumine- α .

L'appareil est configurable en fonction de l'application du client. Par exemple, l'analyse de routine sur les matières premières pour les oxydes les plus importants peut avoir lieu simultanément avec 8 ou 9 monochromateurs, tandis que le système de diffraction X assure le contrôle du bain. Si l'application exige une certaine souplesse pour faire face à des exigences futures, un goniomètre FX peut être ajouté pour couvrir les éléments Be à U séquentiellement.

- Marianne Diserens c/o ARL Applied Research Laboratories SA, En Vallaire Ouest C, Case Postale, CH-1024 Ecublens, Suisse.

COLORTRON, UN SPECTROPHOTOMÈTRE POUR LES PROFESSIONNELS DE LA COULEUR

Le Colortron est un spectrophotomètre haute performance qui propose à l'utilisateur une réelle maîtrise de la qualité couleur, pour un prix particulièrement compétitif.

Ce spectrophotomètre visible 32 bandes, semblable à une souris, permet à l'utilisateur, même néophyte, d'obtenir par mesure toutes les informations souhaitées sur une couleur, mesurée sur film, sur papier, sur nuancier de couleur ou directement sur objet réel ou sur un écran (toutes les mesures sont proposées en réflexion et en transmission).

Le Colortron peut être associé si nécessaire aux logiciels usuels de calibration couleur opérant ou non en environnement Colorsync ou ICC.

Il permet ainsi de calibrer avec méthode et précision l'ensemble de la chaîne graphique : flasheuses, scanners, logiciels de traitement et de séparation, écrans, imprimantes et sorties photo, à partir des mesures spectrales, colorimétriques ou densimétriques dérivées.

- Theta Scan, 17, avenue du Parc, 91380 Chilly-Mazarin. Tél. : 01.69.79.13.12. Fax : 01.69.79.13.13.

NOUVEAUX SYSTEMES DE MESURE DE L'ÉTAT DE SURFACE

Les microscopes AFM et STM Metris de Burleigh ont été définis pour résoudre des problèmes de caractérisation sur différents matériaux compatibles avec cette technique : semi-conducteurs et micro-électronique, optique, plastiques, polymères, fibres, membranes, couches minces, verre, etc. Il est possible d'effectuer des mesures en mode contact ou non-contact.

Une gamme complète d'appareils permet de couvrir un très large champ d'applications répondant tant à des besoins industriels, que de recherche scientifique ou d'analyse qualité.

La conception des systèmes facilite la mise en œuvre ; les mesures obtenues sont d'une qualité exceptionnelle.

- Optilas Systemes, 4, allée du Cantal, ZI La Petite Montagne Sud, Lisses, 91018 Évry Cedex. Tél. : 01.60.79.59.00. Fax : 01.60.86.96.33.

UNE GAMME DE CAPTEURS ADAPTÉS AUX RISQUES D'EXPLOSION

Les entrepôts de stockage de matières volatiles sont des zones particulièrement sensibles et difficiles à automatiser. Les appareils électriques doivent répondre à des conditions spécifiques pour pouvoir être utilisés sans risques.

La société Sick propose des capteurs de type Exi, aptes à être installés en zones explosives. Par exemple, installés dans des entrepôts, ces capteurs permettent d'effectuer un contrôle d'accès et permettre de différencier un chariot d'une personne.

Tous les modèles W24 Exi (parmi lesquels les détecteurs réflex et les capteurs à fibres optiques) sont agréés zone 1 et déclarés conformes aux normes selon Eex ia IIC T6.

- Sick Optique Électronique, BP 42, 77312 Marne-la-Vallée Cedex 02. Tél. : 01.64.62.35.00. Fax : 01.64.62.35.77.

UN TURBIDIMÈTRE HAUTE SENSIBILITÉ

Ce nouveau turbidimètre est d'une sensibilité extrême. La gamme exprimée en NTU ou ppm varie de 0,0001 à 2 NTU. Il fonctionne sur le même principe de détection que les compteurs Milpa distribués en France par Malvern Instruments.

Basée sur l'analyse des franges d'interférences créées par les impuretés passant dans un faisceau laser focalisé, la mesure ne nécessite pas de calibration. La mesure ne dépend pas non plus de la forme, de la couleur ou de la composition des impuretés.

Fabriqué en quartz et en téflon, le détecteur est compatible avec tous les solvants. Petit et économique le capteur et l'unité de contrôle existent en 2 versions. L'une se présentant dans un petit boîtier de 5 kg, l'autre avec son capot de protection étanche se monte facilement sur un mur ou sur un pupitre de contrôle.

La grande sensibilité de cette nouvelle technologie, brevetée au Japon, permet de détecter avec précision la présence de n'importe quel contaminant en suspension dans un liquide filtré. La première mise en évidence de la sensibilité de ce détecteur, s'est produite par la détection des micro-

gouttelettes du lubrifiant inclus dans les seringues, utilisées pour injecter des latex étalons afin de calibrer l'appareil.

Ce lubrifiant en très faible quantité, est une huile silicone dyméthyle dont l'indice de réfraction 1,4 rend indétectable d'aussi faibles quantités sur les appareils traditionnels. Une étude précise de la quantité d'huile prouve la justesse de la mesure et de son influence sur la turbidité globale.

- Malvern Instrument, Parc Club de l'Université, 30, rue Jean Rostand, 91893 Orsay Cedex. Tél. : 01.69.35.18.00. Fax : 01.60.19.13.26.

UN NOUVEAU SPECTROMÈTRE DE MASSE DE PAILLASSE HAUTE PERFORMANCE

Le détecteur de masse (MSD) HP 5973 de Hewlett-Packard est un système de paillasse répondant aux exigences actuelles des utilisateurs en termes de souplesse et de coût d'utilisation. Associé au chromatographe en phase gazeuse Série HP 6890, le MSD HP 5973 est destiné à la fois aux analyses de routine et aux applications les plus sophistiquées de la CPG-SM dans les domaines de l'environnement, de la pharmacie, de la pétrochimie et des produits chimiques. Il est également parfaitement adapté au dépistage de drogues, à la criminalistique et à l'enseignement.

Le nouveau quadripôle de l'HP 5973 est

issu d'une nouvelle technologie qui lui permet d'obtenir des résultats encore plus fiables.

- Hewlett Packard, ZI de Courtabœuf 2, 1, avenue du Canada, 91947 Les Ulis Cedex.

UN SYSTEME AUTO-IMAGE FACILE À UTILISER EN MICROSCOPIE IR-TF

Le nouveau Système Auto-Image de Perkin-Elmer apporte un nouveau niveau de facilité d'utilisation en microscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF) avec l'automatisation complète, multimédia interactif et performance améliorée. Le système intègre un microscope de nouvelle conception avec les capacités supérieures du logiciel innovant Image. Pour maximiser la facilité d'utilisation, toutes les opérations du microscope, incluant ajustements de l'ouverture, focalisation et illumination, sont automatisées et contrôlées à partir d'un panneau sur l'écran du PC. Ceci, associé aux avantages de la technologie multimédia interactive basée sous Windows, fournit des données fiables et reproductibles et permet d'accéder à de nouveaux modes d'opération, tels la cartographie ATR pour l'étude de surface.

- Perkin Elmer, BP 304, 78054 Saint-Quentin-en-Yvelines Cedex. Tél. : 01.30.85.63.63. Fax : 01.30.85.63.00

PRODUITS

PÂTE LUBRIFIANTE RÉSISTANT AUX HAUTES TEMPÉRATURES ET AUX HAUTES PRESSIONS

La pâte lubrifiante Chesterton 787 a montré son efficacité sur des pièces et matériels soumis aux conditions de fonctionnement les plus difficiles, dans des applications de traitement chimique telles que les fours, fours céramique et chaudières. La pâte assure fiabilité et longévité de la lubrification à des températures allant jusqu'à 540 °C et à des pressions pouvant atteindre 10 687 kg/cm² (152 000 psi). Elle est composée d'un lubrifiant synthétique pur semi-solide offrant une combinaison de propriétés thixotropiques dont la résistance permet de tolérer des pressions et températures très élevées, tout en restant suffisamment fluide pour être étalée uniformément sur les surfaces inégales et combler les petites irrégularités.

- Chesterton International, Middlesex Industrial Park, 225 Fallon Road, PO Box 9101, Stoneham, MA 02180-9101, États-Unis. Tél. : +1 (617) 438-7000. Fax : +1 (617) 438-2930.

DES FILTRES POUR CENTRIFUGEUSE EN VERSION ULTRAFILTRATION

Les chercheurs vont pouvoir préparer de petits échantillons par ultrafiltration, d'une façon à la fois pratique et efficace, en se servant d'une centrifugeuse standard de laboratoire. Whatman International a lancé une nouvelle gamme pour compléter sa famille de filtres VectaSpin 3 pour centrifugeuse. Ces nouveautés devraient élargir le champ des activités de développement en biochimie et biotechnologie ainsi que dans les secteurs cliniques et pharmaceutiques.

Le VectaSpin 3 est composé d'un tube

récepteur en polypropylène de 10 mL et d'un insert filtrant de 3 mL avec bouchon.

Ce modèle est disponible avec une membrane en polysulfone ou en triacétate de cellulose.

Après centrifugation dans les centrifugeuses standard de laboratoire, le filtrat et le concentrat peuvent être récupérés facilement pour les analyses ultérieures ou pour toutes autres opérations.

Le filtre VectaSpin 3 d'ultrafiltration existe en quatre modèles standard : avec une membrane en polysulfone et des masses moléculaires limites de 10, 30 et 100 K ou avec une membrane en triacétate de cellulose et une masse moléculaire limite de 20 K. Le triacétate de cellulose est recommandé lors d'applications faisant appel à des acides nucléiques.

- Whatman International Ltd., Whatman House, St Leonard's Road, 20/20 Maidstone, Kent ME16 0LS, Grande-Bretagne. Tél. : +44 (1622) 6766.70. Fax : +44 (1622) 6770.11.

DU FEU

Adolphe Pacault

138 p., 59 F

Hachette (collection Questions de science),
1995

En dépit de ses modestes dimensions, cet ouvrage constitue une fresque largement et rigoureusement brossée de l'histoire du feu depuis son origine sur terre (toujours inexpliquée scientifiquement) jusqu'aux axiomes énoncés par Sadi Carnot qui devaient conduire à la naissance de la thermodynamique.

Partant de la préhistoire la plus reculée, l'auteur introduit, en s'appuyant sur une vaste documentation illustrée par de nombreuses citations, les premières techniques de production du feu par l'homme, de sa conservation, de son transport, de son utilisation par les artisans et les guerriers, de la protection contre les incendies, pour arriver à la production de travail par le feu, au XVIII^e siècle. Il se limite jusque là aux techniques du feu.

Il introduit ensuite les conceptions philosophiques du feu, du feu « élément » (théorie d'Empédocle-Aristote) jusqu'à la théorie du phlogistique et à la disparition du feu en tant qu'objet scientifique, du fait qu'il se retrouve dans les concepts de température, et de chaleur.

Il s'attarde longuement sur le concept de chaleur, en soulignant l'importance décisive du rapprochement progressif des concepts de chaleur et de travail, de l'association de la chaleur au mouvement, de la réalisation de « machines à feu » de plus en plus performantes qui aboutit, en 1824, à l'énoncé des axiomes de Sadi-Carnot qui devaient devenir les premier et deuxième principes de la thermodynamique.

Ici se termine cet ouvrage dense, mais de lecture agréable et facile, truffé d'anecdotes et de citations, qui ne pouvait être réalisé que par un auteur de large culture dominant de haut le sujet qu'il traite.

On ne peut que le recommander à tous ceux qui apprécient l'apport considérable de l'épistémologie à la compréhension des sciences, et tout particulièrement aux enseignants de physique et de chimie à tous niveaux d'enseignement et aux étudiants.

Le livre s'achève sur un intéressant débat entre l'auteur, physico-chimiste, et le philosophe Dominique Lecourt, qui se

situe très précisément dans l'esprit de l'ouvrage et en constitue une belle conclusion.

G. Montel

MÉMOIRE D'ENTREPRISE

Joanna Pomian
Broché, 233 p., 150 F
Sapientia, 1996

Dans son livre, Joanna Pomian présente la démarche qui consiste dans l'entreprise à collecter en vue d'exploitation tous les éléments d'expérience individuelle et collective qui ont concerné l'entreprise. Cette opération est menée essentiellement à partir d'interviews des différents personnels, chacun expert de son propre point de vue. L'auteur insiste particulièrement sur la nécessité de prendre en compte tous les points de vue, même s'ils apparaissent divergents. Une mémoire d'entreprise n'est pas en effet destinée à résoudre des problèmes particuliers, comme cela est demandé aux systèmes experts. Elle doit servir à retrouver des résultats, des connaissances, des cheminements de pensée, des raisonnements, des organisations, des comportements antérieurs susceptibles d'éclairer utilement des situations et des questions actuelles et souvent de résoudre celles-ci à moindres frais.

L'intérêt d'un tel objectif et d'une telle méthode, qui valorise tous les acteurs de l'entreprise, n'est pas niable mais il faut reconnaître que cette approche, relativement nouvelle et originale, est très ambitieuse.

Bien entendu, cette mémoire d'entreprise doit parallèlement intégrer tous les documents utiles émis au sein de l'entreprise. Mais il ne faut pas confondre mémoire d'entreprise avec histoire, ni avec archives d'entreprise. Elle a pour caractéristique spécifique d'être très liée au vécu des différents individus sans construction ni interprétation. Il faut également voir que cette mémoire ne couvrira pas nécessairement la totalité de l'entreprise, mais souvent seulement une de ses composantes ou une activité particulière.

L'auteur consacre une très large part de son ouvrage à l'analyse théorique des différents aspects de cette mémoire d'entreprise (mémoire technique, mémoire managériale, mémoire de projet à l'intersection de la mémoire technique et de la mémoire organisationnelle) des différents éléments pris en compte

(connaissances descriptives illustratives et stratégiques déductives), et des différentes possibilités de mise en œuvre (méthodes, outils, systèmes d'informations).

Quelques exemples de réalisation des projets de mémoire d'entreprise (au CEA, dans la chimie, à la SEP) sont donnés en quelques pages. On aurait aimé qu'ils soient développés davantage, tant pour illustrer les présentations théoriques que pour montrer la variété des solutions retenues et des possibilités d'applications.

Le recours au génie cognitif, aux techniques informatiques, dans la mise en place de ces mémoires d'entreprise est évidemment largement utilisé. L'auteur précise toutefois que le support informatique n'est pas toujours nécessaire ni souhaitable. Il fournit les exemples d'un livre destiné à redonner une identité à une entreprise (Callia) réalisé par une approche mémoire d'entreprise et d'opuscules guides techniques sur des questions particulières élaborés par EDF, également en suivant une telle démarche. Mais l'impression reste qu'un gros effort de recherche reste à faire en sciences cognitives et informatiques pour satisfaire pleinement les projets de mémoire d'entreprise, ce que ne cache d'ailleurs pas l'auteur.

La réflexion de Joanna Pomian sur la mémoire d'entreprise l'a conduit également à s'élever, contre les licenciements et les restructurations brutales qui font trop souvent bon marché des expériences acquises par les personnels. La démarche mémoire d'entreprise qui implique tous les acteurs et reconnaît implicitement la valeur des expériences de chacun, qu'elle capitalise, devrait permettre de mieux gérer ces opérations lorsqu'elles sont nécessaires, de mieux gérer les mobilités des personnels en fonction des postes et leurs départs de la société. Ces personnels représentent, en effet, autant de parcelles du patrimoine cognitif de l'entreprise que des ressources humaines « consommables ». L'auteur prêche d'ailleurs pour une reconnaissance effective de ce capital. La valeur du capital humain est en fait souvent reconnue mais la difficulté de le quantifier, à la différence des éléments comptables des bilans classiques, font qu'il apparaît trop souvent ignoré au moment des graves décisions. Une méthode d'approche quantitative de ce capital d'expériences individuelles et collectives est proposée, ainsi qu'une voie pour justifier économiquement la mise en place d'un projet de

mémoire d'entreprise. Mais, là aussi, il faudra sans doute accumuler des approches théoriques et des expériences pour disposer de concepts et de méthodes suffisamment validées pour être adoptées facilement par les entreprises avec, de toute façon, des adaptations à leurs caractéristiques propres.

Jean Minoux

LA MISE EN FORME DES MATIÈRES PLASTIQUES

J.-F. Agassant, P. Avenas, J.-P. Sergent, B. Vergnes, M. Vincent
Technique et Documentation (Lavoisier),
1996

Cet ouvrage de 600 pages dont c'est la 3^e édition reprise et augmentée, porte la marque du "Centre d'étude et de mise en forme de matériaux de l'École des Mines de Paris", le CEMEF. Les cinq auteurs sont au CEMEF ou y ont été. Les matières traitées rappellent des études effectuées par cet organisme sur des sujets industriels. Il s'agit cependant d'un ouvrage didactique que peuvent lire ou étudier :

- les techniciens de la transformation des plastiques pour faire le point des méthodes actuelles et y trouver de nombreuses références,
- les ingénieurs qui veulent aborder le domaine de la transformation de ces matériaux assez différents des métaux,
- les étudiants qui n'ont pas d'expérience industrielle.

L'outil mathématique est minimal sur la mécanique des milieux continus appliquée aux polymères fondus. Il est clairement exposé, et même si le lecteur n'est plus familier avec les théories de bases, il lui est facile de suivre l'exposé. En aucun cas les auteurs ne tombent dans le travers qui ferait de la mécanique une branche des mathématiques.

Deux chapitres exposent la nature particulière de l'écoulement des plastiques viscoélastiques et les méthodes de mesure associées d'une part, les comportements thermiques d'autre part. Le couplage de la rhéologie et de la thermique ne peut être évité dans bien des cas, les différents nombres sans dimensions qui interviennent sont explicités. Des exemples numériques et des discussions pratiques illustrent toujours l'utilité de ces concepts.

Les méthodes de calcul et la validité des approximations font l'objet du 4^e chapitre. Les auteurs les assortissent de

conseils et décrivent les façons d'opérer classiques, comme le "déroutement" des chenaux hélicoïdaux des extrudeuses, pour simplifier l'accès aux écoulements dans ces géométries compliquées.

Sur les bases précédentes, 200 pages étudient le fonctionnement des extrudeuses et des machines à injecter, ainsi que les outillages correspondants, moules et filières. La matière est considérée depuis son état initial solide jusqu'à son état final solidifié en passant par la fusion. 80 pages sont consacrées aux procédés qui comportent un étirage : le filage textile, l'extrusion de films, le gainage de câbles, le soufflage de gaines. Le biétirage intervient dans ce dernier cas comme dans le soufflage des corps creux. Les problèmes liés au refroidissement direct par l'air ou l'eau, et dans les moules métalliques, sont pris en compte.

Le 8^e chapitre traite des instabilités d'écoulement à la sortie des filières circulaires ou plates, ainsi que les instabilités dites d'étirage. Ces questions sont discutées sans négliger les incertitudes que manifestent actuellement les points de vue d'auteurs différents.

L'objectif est toujours l'application à des cas concrets. Des exercices courts permettent au lecteur de vérifier s'il a compris l'exposé, et sont corrigés à la fin de l'ouvrage. Cet aspect didactique révèle le professeur derrière l'ingénieur.

Ce livre est écrit avec les termes français exacts des mécaniciens ; une édition précédente a été traduite en anglais au Canada et publiée chez Hanser Publications. Il est heureux qu'un ouvrage comme celui-ci manifeste utilement la vitalité de l'École française des matériaux plastiques.

Marc Carrega

SCIENCE ET INNOVATION. Annuaire raisonné de la création d'entreprises par les chercheurs

Philippe Mustar
Éditions Économica, 1996,
350 F

Depuis le début des années 80, plusieurs centaines de chercheurs ont créé leur entreprise (en biotechnologie, intelligence artificielle, bio-médical, robotique...). Ce phénomène fait aujourd'hui intégralement partie du paysage français de l'innovation. Basé sur une enquête menée entre 1988 et 1994, cet ouvrage

décrit ces entreprises mais aussi leur trajectoire.

Quelques résultats :

- Plus du tiers des entreprises technologiques qui naissent tous les ans en France est directement issu de la recherche publique.
- Cinq années après leur création, les entreprises de l'industrie et des services comptent en moyenne 3,8 salariés. Les entreprises créées par des chercheurs sont elles trois fois plus créatrices d'emplois : quatre ans après leur création, elles comptent en moyenne 12 salariés.
- Une entreprise sur deux du secteur de l'industrie et des services disparaît dans les cinq ans qui suivent sa création. Ce taux de mortalité n'est que de une sur quatre pour les entreprises créées par des chercheurs.

ATLAS DE L'INDUSTRIE FRANÇAISE

Ministère de l'Industrie, 1996
Disponible en librairie : 195 F

Le ministère de l'Industrie, de la Poste et des Télécommunications a édité le premier atlas consacré intégralement à l'industrie française.

En 130 cartes, enrichies de commentaires, l'Atlas de l'Industrie brosse un panorama complet du paysage industriel français des années 1990 dans toutes ses dimensions : emploi, activités, investissements, poids de l'industrie nationale en Europe et dans le monde.

Le choix des concepteurs de l'ouvrage a été de privilégier les informations locales, notamment l'emploi industriel et la main-d'œuvre, plutôt que le chiffre d'affaires et les quantités produites par les entreprises.

L'atlas se compose de trois parties :

1) Présentation département par département de l'emploi industriel, des investissements, de la propriété des entreprises, des dépenses de recherche et de l'interaction de l'industrie avec son environnement.

2) Description détaillée de l'implantation des activités industrielles, et, secteur par secteur, répartition de l'emploi en France.

3) Mise en perspective de l'industrie française en Europe, et dans le monde, en insistant sur le rôle de l'Union européenne et de la France dans les échanges mondiaux de produits manufacturiers.

TOUT SAVOIR SUR LE CONTRAT TYPE POUR MENER DES ACTIVITÉS COM- MUNAUTAIRES DE RDT

62 p. ; 400,90 F
ANRT-Europe, 1996

Les contrats communautaires en matière de recherche et de développement technologique (RDT) ont la réputation d'être complexes. Il est cependant indispensable que les acteurs de projets connaissent leurs droits et leurs devoirs vis-à-vis de la commission européenne. C'est à ces derniers que s'adresse ce guide pratique.

Au sommaire : le contrat type, les participants au contrat, le financement de la commission dans les contrats à frais partagés, les dispositions de propriété industrielle, la vie contractuelle des projets, les versions dérivées du contrat type. En annexe : glossaire, réponses à des ques-

tions, règles relatives à la diffusion des résultats de la recherche, bibliographie.

GUIDE DE LA CHIMIE INTERNATIO- NAL 1996/1997

Relié, 1 200 p., 920 F
Chimedit, 1996

Pour devenir un outil toujours plus performant, Le Guide de la Chimie a été actualisé et ses sources documentaires intégralement mises à jour. (Changements d'adresses, modification de lignes de produits, apparition de nouvelles rubriques, présentation de formules récentes : chaque rubrique a été reprise et enrichie. Cinq chapitres sont au sommaire : documentation générale ; produits chimiques purs ; classes de produits commerciaux ; fournisseurs d'équipements et matériels, loueurs et matériel spécialisé ; répertoire général alphabétique.

LES TECHNIQUES DE STABILISATION DES DÉCHETS INDUSTRIELS SPÉCIAUX

110 p., 250 F
Ademe, Éditions Régie de recettes, 1996

Ce document fait le point des connaissances acquises à l'Ademe dans le domaine des procédés de stabilisation des déchets industriels spéciaux. Après avoir évoqué l'aspect réglementaire et les objectifs des techniques de stabilisation, l'ouvrage présente les différents traitements disponibles à ce jour, les atouts et les limites de chacune des techniques sous forme de fiches.

La dernière partie du guide explicite les objectifs des programmes de recherche en cours, leur état d'avancement et leur place dans le cadre des travaux français et européens engagés sur ce sujet.

Abonnement à *L'Actualité Chimique* 1997

11 numéros par an

Nom.....Prénom.....

Adresse.....

Code Postal..... Ville..... Pays.....

- Je désire m'abonner à *L'Actualité Chimique* pour 1997
en tant que membre de la Société Française de Chimie :**

Personnes physiques

Sociétaire en activité.....525 F

Autres catégories.....265 F

Personnes morales

France.....895 F

Étranger.....1 050 F

Joindre obligatoirement un chèque bancaire ou postal à l'ordre de la SFC ou bon de commande et préciser le numéro d'adhérent

- Je désire adhérer à la Société Française de Chimie et recevoir
un bulletin d'adhésion**

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.

e.mail : sfc@sfc.fr

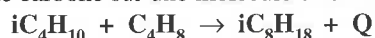
L'alkylation aliphatique

39

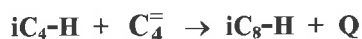
Utilisée depuis la seconde guerre mondiale, l'alkylation aliphatique est et sera probablement de plus en plus un procédé clé du raffinage pour la production de bases carburant à haut indice d'octane, satisfaisant aux critères exigeants de reformulation des essences. Ce procédé est encore, à l'heure actuelle, très majoritairement implanté aux États-Unis, mais il se développe progressivement dans les autres pays et notamment en Europe. L'analyse de l'évolution des capacités mondiales de production d'alkylats (64,4.10⁶ tonnes en 1992) laisse entrevoir un taux de croissance de la capacité compris entre 10 et 40 % d'ici 2003 malgré des handicaps certains liés à la nature des catalyseurs utilisés actuellement.

La réaction d'alkylation

Elle consiste à greffer une molécule d'oléfine ayant de 3 à 5 atomes de carbone sur une molécule d'isobutane :



soit en écriture simplifiée :

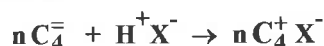


La réaction est exothermique avec une chaleur Q dégagée comprise entre 18 et 21,4 kcal.mole⁻¹ selon l'oléfine considérée.

Elle est catalysée par les acides forts, les mécanismes faisant intervenir des ions carbénium, et comporte deux étapes :

Initiation

Protonation de l'oléfine :



Transfert d'hydrure :



Propagation

Alkylation :



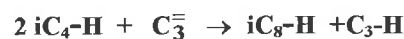
Transfert d'hydrure :



La réaction d'alkylation est inévitablement accompagnée des réactions secondaires suivantes :

Transfert d'hydrogène (TH)

Le transfert d'une molécule d'hydrogène de l'isoparaffine (réactif, alkylat ou polyalkylat) vers l'oléfine (en C_3^- , C_4^- ou C_5^-) fait intervenir deux transferts successifs d'un proton puis d'un ion hydrure et peut globalement s'écrire en incluant la réaction d'alkylation :



Cette réaction indésirable est responsable d'une surconsommation d'isobutane et participe probablement à la formation d'huiles lourdes insaturées qui désactivent le catalyseur.

Polymérisation (ou polyalkylation)

Directement responsable de la formation d'huiles lourdes, cette réaction peut être minimisée en diluant l'oléfine dans un large excès d'isobutane.

Craquage :

Cette réaction est à l'origine de la fraction légère C₅-C₄ des alkylats.

Les catalyseurs

De nombreux acides forts sont susceptibles de promouvoir la réaction d'alkylation. Parmi eux, H₂SO₄ et HF - dont les premières applications industrielles remontent à 1938 et 1942 - sont les deux seuls catalyseurs utilisés actuellement.

Les procédés industriels d'alkylation

Les quatre principaux procédés actuels utilisent soit HF (Phillips, UOP) soit H₂SO₄ (Exxon, Strateco). L'acide et la paraffine étant peu miscibles, la réaction se déroule, probablement pour l'essentiel, à l'interface d'une émulsion formée dans la zone réactionnelle et dont l'acide est, dans tous les cas, la phase continue et, l'hydrocarbure, la phase dispersée. Les deux phases de l'émulsion, soutirées continuellement du réacteur, sont séparées dans un décanteur. De la phase hydrocarbures envoyée dans une zone de fractionnement, sont extraits principalement l'isobutane excédentaire qui est recyclé et l'alkylat.

La consommation d'acide, par entraînement dans les huiles lourdes formées, est faible dans le cas de HF

(<1 kg/tonne d'alkylat) car la majeure partie est récupérée sur place par distillation et ré-injectée. En revanche, la consommation de H_2SO_4 , due aux huiles lourdes (« red oils »), est élevée (60-100 kg/tonne d'alkylat), ce qui nécessite une opération complexe et coûteuse de retraitement hors de la raffinerie pour reconstituer l'acide (1/3 du coût opératoire total).

Les qualités d'alkylats obtenues dépendent essentiellement de la nature de l'oléfine, du catalyseur et des conditions opératoires. Le *tableau I* indique quelques valeurs typiques d'octane moteur ou MON).

Tableau I -

	C3=		1-C4=		iC4=	
	H ₂ SO ₄	HF	H ₂ SO ₄	HF	H ₂ SO ₄	HF
MON	89	90	94,5	91,5	88,5	90,5

Les conditions opératoires des deux catégories de procédés sont principalement les suivantes (*tableau II*).

Tableau II -

Paramètres	H ₂ SO ₄	HF
Acide/hydrocarbure (vol/vol)	≈1,1	1-4
iC ₄ /oléfine (mol.)	5-10	10-20
temps de contact (min)	20-25	0,3-0,7
température réacteur (°C)	2-15	32-43
ΔT exotherm. réacteur (°C)	1	3-50

La viscosité élevée de l'acide sulfurique impose une agitation intense pour créer la fine émulsion nécessaire. De plus, le fort pouvoir oxydant de cet acide ne peut être limité que par un contrôle rigoureux de la température nécessitant une réfrigération efficace. Le réacteur Stratco (*figure 1*, ci-dessous) est ainsi caractérisé par une injection, au niveau d'une turbine, dans le milieu réactionnel refroidi, des réactifs et de l'acide venant de décanteur. La turbine, qui tourne à très grande vitesse, assure la formation de l'émulsion et la propulse rapidement par l'enveloppe externe du réacteur vers un échangeur refroidi d'où elle revient ensuite par aspiration vers la turbine. Le procédé Exxon utilise un réacteur comportant plusieurs zones réactionnelles fortement agitées et disposées en cascade.

Avec HF, la turbulence indispensable pour créer l'émulsion ne nécessite pas une agitation aussi vigoureuse qu'avec H_2SO_4 .

Conclusion

Malgré la bonne qualité des essences obtenues, les risques liés à la manipulation, aux incidents possibles de fonctionnement et au transport des acides liquides freinent sans l'empêcher totalement, le développement de l'alkylation. C'est pourquoi de nombreux laboratoires tentent actuellement de mettre au point un catalyseur acide solide qui éviterait ces inconvénients.

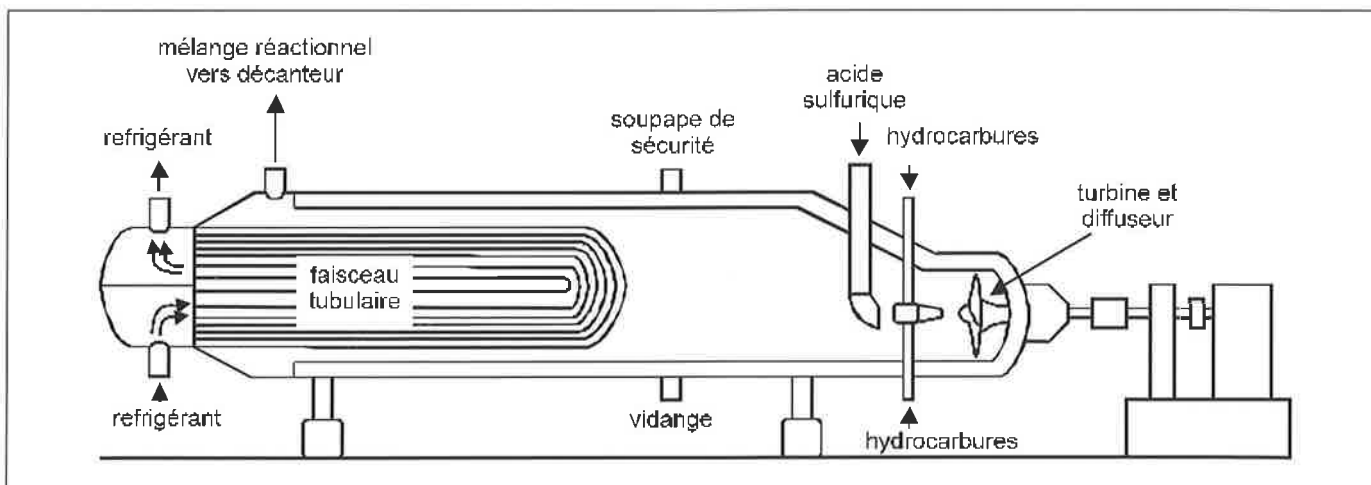


Figure 1 - Réacteur Stratco d'alkylation.

Cette fiche a été préparée avec le concours de J.F. Joly et C. Marcilly

Pour en savoir plus :

P. Wuithier, *Raffinage et Génie Chimique*, Edition Technip, Paris, 1967.

A. Corma, A. Martinez, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 35(4),483-570 (1993).



LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

La **Société Française de Chimie** est le centre privilégié de rencontres entre les différentes composantes de la communauté des chimistes, grâce à ses publications et à ses structures d'animation scientifique : divisions spécialisées, sections régionales, clubs de jeunes sociétaires, groupes thématiques.

Elle regroupe des chimistes venant de tous les secteurs de cette discipline : enseignement, recherche, industrie. Son action s'exerce en particulier par :

- L'organisation de colloques, journées d'étude, symposiums et congrès scientifiques, dont :

SFC 97 (Bordeaux, 7 -12 septembre 1997)

- Un bulletin mensuel de liaison entre les membres : *SFC Info*
- Des collaborations permanentes avec des sociétés consœurs, nationales ou internationales, dont les objectifs sont analogues aux siens, en particulier celles de l'Union européenne.

ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES

• Des Divisions à vocation scientifique

- Catalyse
- Chimie analytique
- Chimie de coordination
- Chimie organique
- Chimie physique
- Chimie du solide
- Matériaux polymères et élastomères.

Par ailleurs, l'ensemble des divisions de la société a constitué une commission interdivisions Enseignement, destinée à mettre en commun leurs initiatives et leurs idées dans ce domaine.

• Des Sections régionales et des Clubs de jeunes sociétaires

Les sections régionales représentent localement l'Association et organisent des manifestations scientifiques. Les clubs de jeunes sociétaires, rattachés aux sections régionales, regroupent des étudiants de l'enseignement supérieur (écoles de chimie, facultés des sciences), des jeunes chercheurs et des jeunes professionnels.

• Des Groupes thématiques

Ceux-ci organisent des réunions dans des domaines qui intéressent plusieurs divisions.

COMMUNICATION : INTERNET

La SFC s'est dotée d'un serveur Internet à la disposition de l'ensemble de la communauté chimique. Une partie des informations sera réservée, ultérieurement, à ses membres qui, seuls, pourront accéder à l'ensemble des rubriques disponibles.

Ce serveur comporte actuellement les rubriques suivantes : Informations sur les activités de la SFC, Les manifestations scientifiques, Aide à l'emploi, Accès aux résumés des articles parus dans les revues de la SFC.

D'autres rubriques sont en projet. L'adresse de ce serveur est : <http://www.sfc.fr>

BOURSE DE L'EMPLOI

La SFC a créé une bourse de l'emploi ouverte à tous ses adhérents. Un formulaire détaillé est disponible au siège et dans les sections régionales. Ce formulaire, une fois rempli par le demandeur d'emploi, est diffusé sur Internet. De plus, des entretiens personnalisés sont effectués, à la demande, par notre délégué à l'emploi pour la région parisienne. Un même service se met en place en province.

LES PUBLICATIONS

La SFC contrôle l'édition et la politique éditoriale de plusieurs revues scientifiques :

- Le Bulletin de la Société Chimique de France
- Le Journal de Chimie Physique
- L'Actualité Chimique
- Analisis
- Journal of Chemical Research (en collaboration avec les sociétés allemande et britannique).

Outils de communication, ces revues sont largement ouvertes sur la communauté internationale avec de nombreux abonnés hors de France.

Les membres de la SFC bénéficient de tarifs très préférentiels pour l'abonnement à ces revues.

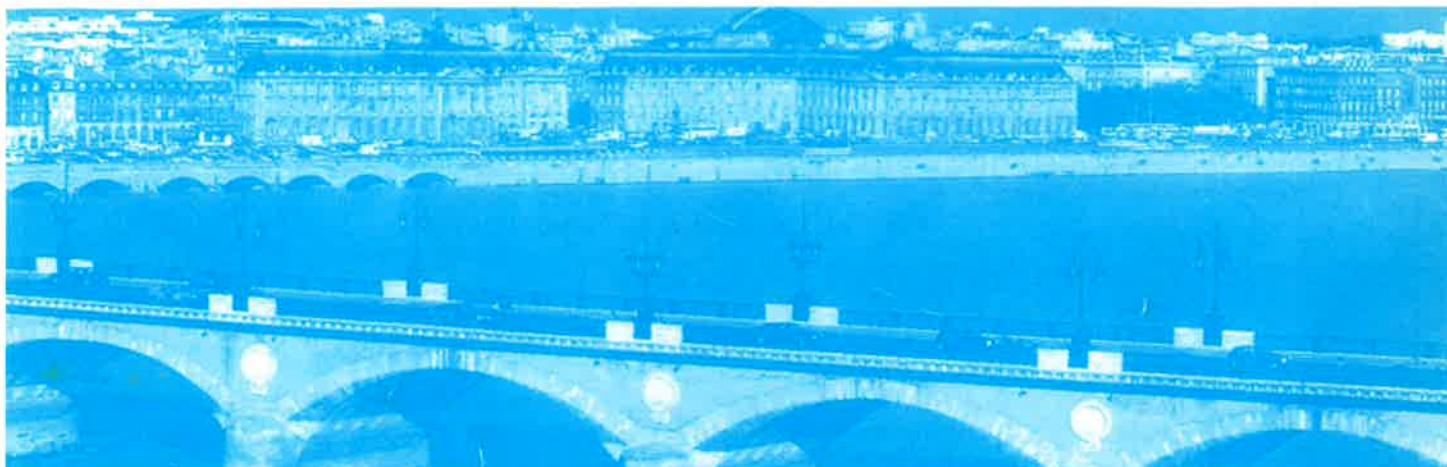
AVANTAGES RÉSERVÉS AUX MEMBRES

La Société Française de Chimie a négocié des conditions avantageuses sur :

- Les vols sur Air Inter Europe
- Les hôtels de la chaîne Hôtels et Compagnies (Balladin, Climat de France, Les Relais Bleus)
- La cotisation sur la carte Visa
- Des prêts étudiants
- Les achats de livres scientifiques

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61. E.mail : sfc@sfc.fr



UNIVERSITÉ BORDEAUX I - TALENCE

 **CONGRÈS DE LA
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE CHIMIE
SFC 1997** **7-12 SEPTEMBRE 1997**

COMITÉ SCIENTIFIQUE

F. Argoul, L. Bonneviot, P. Braunstein, B. Brunie, J.C. Brunie, F. Cansell, J. Claverie, M. Combarnous, P. Coutrot, A. Deffieux, M. Delamar, P. Dixneuf, O. Donard, E.J. Dufourc, J. Dunoguès, O. Dutuit, N. El Murr, J. Etourneau, G. Ferey, M. Fontanille, Y. Garrabos, P. Garrigues, J.P. Genet, R. Guilard, C. Guimon, J. Jousso-Dubien, M. Julia, O. Kahn, P.C. Lacaze, D. Langevin, G. Lartigau, R. Lavery, J. Livage, J.P. Majoral, G. Montel, C. Mordini, R. Naslain, A. Pacault, M. Pereyre, J.C. Rayez, T. Roulet, J. Rouxel, C. Sanchez, J.M. Schmitter, C. Sourisseau, A. Tadjeddine, J.P. Vairon, J. Védrine

COMITÉ D'ORGANISATION

E.J. Dufourc, C. Sourisseau (Présidents)
M. Combarnous, F. Hardouin (Présidents d'honneur)
F. Carmona, J.B. Léonetti, J.P. Picard, B. Darriet, H. Frank, R. Lapouyade, S. Moreau, E. Papon, T. Roulet, J.M. Sotiropoulos, A. Guette, F. Langlais, Y. Lepetitcorps

INFORMATIONS : ISC - Organisation de congrès, 166 cours Gallieni, 33400 Talence
- tél. : 05 56 31 97 51, fax : 05 56 31 94 27 email : isc@atinternet.com

DATES LIMITES : Inscriptions et réception des résumés : 30 avril 1997
Paiement des frais d'inscription : 30 avril 1997
Réservation hôtelière : 30 juin 1997

P r e m i è r e c i r c u l a i r e