

# l'actualité chimique

recherche - industrie - enseignement

Mensuel

MAI

2000

n° 5



■ Histoire  
de la chimie  
thérapeutique  
en France

■ L'industrie  
en Touraine

Assemblée générale / Élection du président

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

sfc  
société  
française  
de chimie

SFC 2000

Université de Rennes I  
18-22 septembre

# Puissance, Performances et Productivité

# Le Nouvel ULTIMA C



- Principalement dédié aux analyses environnementales
- Simultané et Séquentiel pour allier vitesse d'analyse à flexibilité
- Visée radiale directe des deux optiques pour une grande sensibilité
- Résolution spectrale inférieure à 0.005 nm réduisant les interférences
- Analyse des Halogènes dans l'UV lointain (Cl, Br..)
- Analyse et mémorisation de plus de 125 000 raies en moins de 2 mn avec l'option IMAGE qui enregistre l'emprunte totale de l'échantillon

France  
16-18, rue du Canal  
91165 Longjumeau Cedex  
Tél: (33) 1 64 54 13 00  
Fax: (33) 1 69 09 90 88

US  
3880 Park Avenue  
Edison, NJ 08820  
Tél: 1-732-494-8660  
Fax: 1-732-494-8796

Germany : Tél: (49) 89/462317-0  
Italy : Tél: (39) 2 57 60 30 50  
Spain : Tél: (34) 917 241 657  
UK : Tél: (44) 20 82 04 81 42  
Japan : Tél: (81) 75 313 8121

CERTIFIED  
ISO9001



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

HORIBA GROUP

EMISSION • FLUORESCENCE • FORENSICS • GRATINGS & DEM • RAMAN • SPECTROSCOPIC SYSTEMS • THIN FILMS

# SOMMAIRE



Structure secondaire de la sérum albumine humaine. La position des 17 ponts disulfures et le résidu cys 34 sont indiqués en rouge. (voir article p. 32). DR.

**sfc**  
société  
française  
de chimie

## L'Actualité Chimique

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

## ÉDITORIAL

- Chimie et organisation de la recherche technologique ?, par B. Sillion ..... 2

## RECHERCHE

- Insedel® : méthode quantitative de mesure de la séparation de phase dans un liquide. Application au cas des produits pétroliers, par Y. Faure, G. Dessalces, P. Claudy, F. Eydoux, P. Schulz ..... 3
- Émulsions inverses hautement concentrées pour la fabrication des polymères ultraporeux fonctionnalisés, par A. Mercier, H. Deleuze, O. Mondain-Monval ..... 10
- Brèves scientifiques ..... 16

## INDUSTRIE

- Radioscopie de la Touraine... ou la découverte de mariages heureux, par G. Schorsch ..... 19
- L'industrie chimique française retrouve la croissance, par R. Deleuze ..... 25

## ENSEIGNEMENT

- Les statuts du savoir et la transposition didactique en chimie organique. III - Les propriétés acido-basiques des composés organiques, par R. Le Goaller, A. Loumouamou ..... 27

## PRIX DE LA SFC

- Association moléculaires cyclodextrine (ou sérum albumine humaine)/molécule organique : rupture de symétrie et approche thermodynamique, par Y. C. Guillaume, J. Millet, E. Peyrin ..... 32

## INFORMATIONS GÉNÉRALES ..... 41

## MANIFESTATIONS ..... 45

## BOURSE DE L'EMPLOI ..... 48

## ACTIVITÉS DE LA SFC ..... 50

## ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ..... 52

## Rédaction

Rédacteur en chef : Bernard Sillion

Rédacteur en chef adjoint : Thérèse Chaudron

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

Secrétariat : Roselyne Messal

Comité de rédaction : E. Bordes (div. Cat.), J. Buendia (SCI), J.-L. Butré, M. Carréga (div. Matér. polym.), G. Chambaud (com. interdiv. Enseignement), N. Cheymol (CPGE), J.-B. Donnet (ancien président de la SFC), R.-E. Eastes (ENS), J.-P. Foulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), J.-F. Gruson (IFP), P.-C. Lacaze (div. Chim. phys.), J.-F. Lambert (div. Cat.), J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem), G. Ourisson (ULP, Strasbourg), A. Picot (Prévention des risques chimiques), A. Proust (div. Chim. coord.), D. Rutledge (div. Chim. anal.), J.-M. Schmuck (club de jeunes), G. Schorsch (SFC), F. Sécheresse (div. Chim. coord.), P. Vermeulin (CNRS), J.-N. Verpeaux (div. Chim. orga.), C. Viel (club Histoire), D. Vivien (div. Chim. solide).

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

## Édition

Société Française de Chimie.

Directeur de la publication : Marc Julia, ancien président de la Société Française de Chimie.

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy.

ISSN 0151 9093

Commission paritaire n° 0402 G 75884

Publicité : EDIF, 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<sup>er</sup> 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 2000

L'Actualité Chimique (11 numéros par an)

### • Particuliers/Institutions

France ..... 1 100 FF  
Étranger ..... 1 325 FF

### • Étudiants\*

France ..... 420 FF  
Étranger ..... 660 FF

\* Sur présentation de la carte d'étudiant

• Membres de la SFC : service inclus dans la cotisation.

### 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 : 120 FF

© SFC, 2000 - Tous droits réservés - Dépôt légal : mai 2000

## Index des annonceurs

Edif ..... III <sup>e</sup> de couv.	SFC ..... IV <sup>e</sup> de couv.
Jobin Yvon ..... II <sup>e</sup> de couv.	Société de secours aux Ingénieurs Chimistes ..... p. 9

# Chimie et organisation de la recherche technologique ?

On lira dans ce numéro l'état de la chimie en France d'après le rapport de René Deleuze, président de l'UIC.

Ce rapport souligne une augmentation de la production de 3,3 % en 1999 et la pharmacie et la cosmétologie, suivis par les peintures et les plastiques, ont une croissance au-dessus de la moyenne.

En ce qui concerne les échanges mondiaux, les activités de la chimie présentent un solde bénéficiaire important. Les observations sur la diminution du rapport de la consommation énergétique à la production en volume montrent les efforts de cette industrie à la fois en matière d'économie, d'énergie et, ce qui est lié, de protection de l'environnement.

La création des centres nationaux de recherche technologique annoncée par le ministère est-elle un moyen de renforcer la recherche en chimie ? L'idée est intéressante, car les pouvoirs publics identifient des domaines technologiques dans lesquels un effort de recherche est à faire.

Cependant, la segmentation régionale des projets, telle qu'elle a été annoncée dans la presse, correspond-elle à un besoin industriel évident ou à un rassemblement indéniable de compétences ? Rien n'est moins sûr...

Le développement industriel de la Touraine, et cela dans plusieurs domaines, comme le souligne l'article de G. Schorsch, est un exemple réussi hors d'un cloisonnement technologique régional.

La notion de réseaux de recherche et d'innovation technologiques<sup>1</sup>, laissant une plus grande part à des initiatives non localisées et bénéficiant d'une fédération au niveau national, est sans doute une meilleure approche pour mobiliser les expériences et les compétences complémentaires.

C'est peut-être dans ce cadre que les chimistes pourraient s'organiser pour développer par exemple ce que suggère le rapport de l'UIC sur la mise au point de produit de substitution à contenu énergétique plus faible.

A une échelle plus modeste, la création des équipes de recherche technologiques « *qui, en partenariat avec des industriels, mènent sur le moyen terme des recherches dans le cadre de projets visant à lever des verrous technologiques relatifs à des problèmes qui n'ont pas de solution immédiate* »<sup>2</sup>, est pour l'université un moyen de faire reconnaître une activité à vocation industrielle. C'est sans doute aussi une possibilité pour des PMI de bénéficier d'un soutien efficace et relativement pérenne. Les opérations ont débuté en 1999 et il sera intéressant d'en mesurer les effets.

**Bernard Sillion**  
Rédacteur en chef

<sup>1</sup><http://www.education.gouv.fr/technologie/reseaux/defaulta.htm>

<sup>2</sup><http://www.education.gouv.fr/technologie/rechped/defaultb.htm>

# Insedelf<sup>®</sup> : méthode quantitative de mesure de la séparation de phase dans un liquide

Application au cas des produits pétroliers

**Yan Faure\*** docteur, **Guy Dessalces\*** docteur, **Pierre Claudy\*** docteur, directeur de recherche CNRS, **Franck Eydoux\*\*** docteur, **Philippe Schulz\*\*** docteur

**Summary :** *Insedelf<sup>®</sup>: a method for making quantitative measurements of phase separations in liquids. Application to petroleum products*

*This study describes a new method for carrying out quantitative measurements of phase separation of an initially homogeneous liquid into two or more phases by changing its temperature. At present the method is used on petroleum products for measuring wax settling in hydrocarbons, efficiency of anti-settling additives and water-diesel « Aquazole<sup>®</sup> » type emulsions stability. A wide variety of other applications can also be considered.*

**Mots clés :** *Sédimentation, émulsion, thermogravimétrie, hydrocarbure.*

**Key-words :** *Settling, emulsion, thermogravimetrics, hydrocarbon.*

## Généralités

Le pétrole est à la fois une source d'énergie et de matière première pour l'industrie chimique. Les pétroles bruts, dont la nature et la composition sont liées à leur origine, sont des mélanges complexes d'hydrocarbures et de composés soufrés, oxygénés et aminés en faible pourcentage.

Arrivés en raffinerie, ils subissent une série de distillations destinées à les fractionner en un certain nombre de coupes. Ces coupes sont ensuite modifiées dans des unités de conversion, puis mélangées pour fabriquer un nombre limité de produits qui sont définis par des spécifications fixant certaines propriétés ou qualités. Ainsi, un carburant aura une densité maximale et minimale [1], un point d'ébullition initial et final. On pourra aussi fixer une teneur en soufre, un indice de performance [2]... L'origine de ces spécifications imposées par la législation [3] résulte d'impératifs techniques liés à l'usage des produits.

Cependant, tout hydrocarbure pétrolier peut être assimilé à une solution entre une matrice hydrocarbonée complexe qui vitrifie à basse température (de -30 °C à -130 °C) et des fractions cristallisant suivant la température [4]. La composition chimique de ces fractions varie selon l'hydrocarbure.

Elles sont constituées en quasi-totalité de *n*-alcane (gazoles moteurs, fiouls domestiques) bien que des isoalcane faiblement branchés puissent précipiter (brut) ainsi que d'autres composés (bitumes) [5]. Ces fractions sont souvent regroupées sous le terme générique de paraffines.

Elles peuvent exister en quantité importante (40 % pondéral) et sont responsables de nombreux problèmes rencontrés par les pétroliers. En effet, lors d'un abaissement de température, la cristallisation de ces fractions induit deux types de problèmes :

- **dynamique** : la cristallisation entraîne des difficultés de filtration et d'écoulement pouvant aller jusqu'au figeage dans les oléoducs (pour les bruts) ou les tuyauteries (pour les gazoles et les fiouls domestiques [6]). Ces problèmes sont résolus par l'ajout d'additifs spécifiques dits additifs de filtrabilité [7, 8]. Ces additifs, grâce à une action germinatrice et inhibitrice de croissance, permettent la formation de très petits cristaux beaucoup plus facilement filtrables. L'écoulement de l'hydrocarbure à basse température est lui aussi largement amélioré.

- **statique** : au cours d'un stockage prolongé, les phénomènes de sédimentation et d'agglomération des cristaux vont apparaître [9]. Cette sédimentation est ralentie par l'ajout d'additifs appelés additifs antisédimentation ou WASA [10] (Wax AntiSettling Additives [11]).

Pour déterminer l'efficacité de ces additifs sur un distillat donné, les compagnies pétrolières ont mis au point différentes méthodes. Ce sont soit des méthodes internes, soit des méthodes normalisées [12, 13] ou brevetées pour être appliquées dans un pays donné.

En France : la norme NF 07-085 est utilisée. Elle consiste à stocker pendant 24 heures l'échantillon à basse tempé-

\* Laboratoire des matériaux organiques à propriétés spécifiques (UPR 9031), BP 24, 69390 Vernaison. Tél. : 04.78.02.22.86. Fax : 04.78.02.77.38 (Y. Faure et G. Dessalces).

E-mail : flores@lmops.cnrs.fr

Tél. : 04.78.02.22.65. Fax : 04.78.02.77.38 (P. Claudy).

E-mail : claudy@lmops.cnrs.fr

\*\* Centre de recherche Elf France de Solaize, BP 22, 69230 Saint-Symphorien d'Ozon. Tél. : 04.78.02.64.79. Fax : 04.78.02.60.94.

E-mail : franck.eydoux@eas.elf1.fr

rature puis à apprécier visuellement l'aspect de l'échantillon (photo 1). Des mesures complémentaires sont réalisées (température de cristallisation commençante par exemple) sur des volumes prélevés en haut et en bas de l'échantillon. Ces valeurs sont alors comparées aux valeurs initiales. Plus elles s'en éloignent, plus la sédimentation est considérée comme importante.

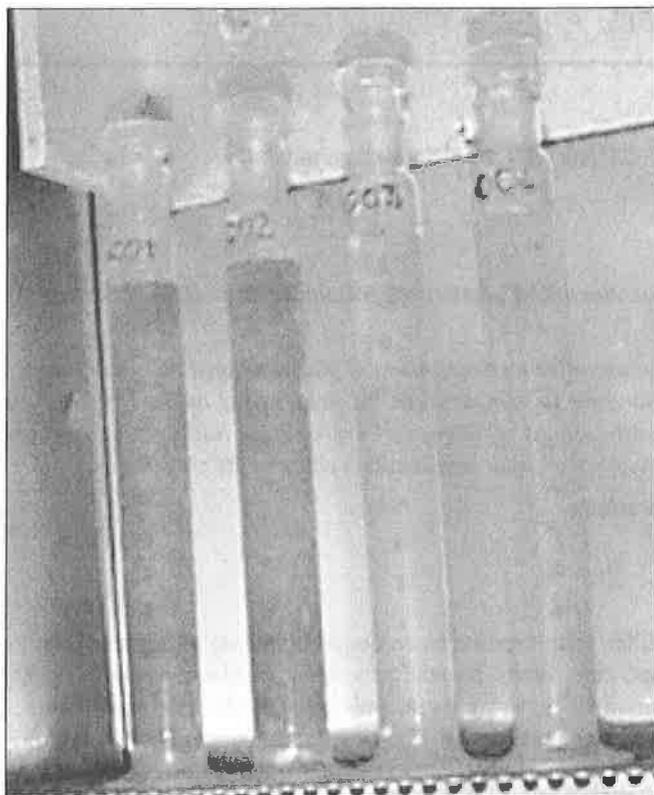


Photo 1 - Analyse d'échantillon de gazole par la méthode normalisée NF-07-085 (aspect visuel).

Toutes ces méthodes sont pénalisantes en temps et ne donnent qu'un résultat ponctuel et qualitatif en fin d'expérience. Aucun de ces tests ne permet d'obtenir une mesure de la vitesse de sédimentation ou de l'efficacité réelle d'un additif.

Les émulsions eau-gazole (« aquazole » [14]), de développement récent, nécessitent pour leur opérabilité de connaître les paramètres qui régissent la démixtion en fonction de la température et de la durée du stockage. Dans ce cas aussi, seules des méthodes visuelles, pénalisantes en temps et qualitatives, permettaient la mesure de la stabilité de ces produits.

L'étude des problèmes statiques induits par la séparation de phase solide-liquide ou liquide-liquide en milieu hydrocarbure a donc nécessité la mise au point d'un appareil analytique quantitatif, reproductible et fiable, nommé système Insedelf® [15, 16].

## Principe

Cet appareil a été conçu selon le principe des balances à sédimentation mises au point par Odèn [17] et Svedberg [18] dès 1926. Cette méthode, utilisée dans l'industrie des émeris et des produits à polir, était destinée à estimer la distribution de taille de fines particules. Le principe en est très simple : un disque, attaché à l'un des bras de la balance, est immergé

dans une cuve contenant les particules en suspension dans un liquide connu. Au cours du temps, les particules sédimentent sous l'action de la gravité et se déposent sur le disque. La balance enregistre ainsi en continu le poids relatif des particules. L'expérience est menée jusqu'à ce que toutes les particules se soient déposées, le poids mesuré est alors constant.

La principale différence entre le système Insedelf et les systèmes antérieurs provient de l'utilisation de la température pour provoquer *in situ* une séparation de phase liquide-solide ou liquide-liquide [19]. L'échantillon, initialement macroscopiquement homogène, subit un refroidissement programmé causant la séparation de phase. La phase la plus dense « tombe » sur le plateau de la balance et est pesée en fonction du temps et de la température.

L'analyseur Insedelf® (photo 2) est constitué par une nacelle cylindrique, suspendue au fléau d'une thermobalance et immergée dans l'hydrocarbure liquide. La balance est utilisée pour mesurer les changements de poids relatif de la nacelle en fonction du temps et de la température. La procédure expérimentale se déroule en deux étapes :

- L'échantillon est refroidi à une vitesse constante jusqu'à une température définie par l'utilisateur et fonction des caractéristiques de l'hydrocarbure et des conditions climatiques d'utilisation. Cette température est inférieure à la température de séparation de phase.
- La température est maintenue constante, permettant à la phase la plus dense de sédimenter dans la nacelle de mesure sous l'action de la gravité.

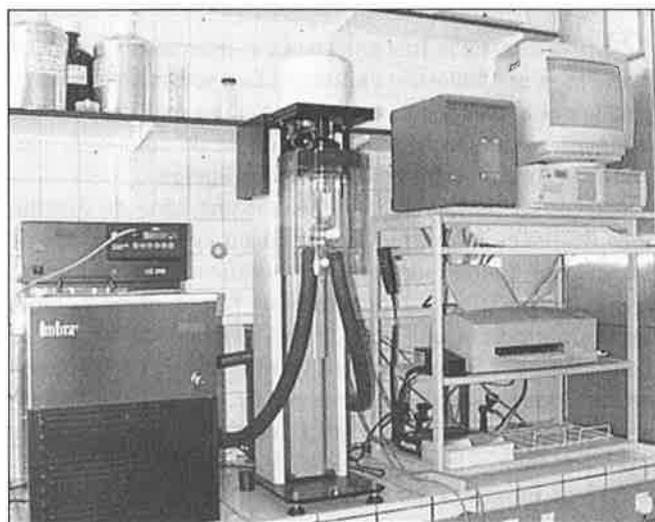


Photo 2 - Système de mesure de séparation de phase Insedelf.

A partir de ce processus expérimental, il est facile de prédire les variations de poids relatif enregistrées par la balance.

1. Lorsque la température de l'hydrocarbure est supérieure à la température de séparation de phase, l'échantillon se comporte comme un liquide homogène. La variation de poids apparent ( $\Delta W$ ) enregistrée découle uniquement des variations de masse volumique de l'échantillon :

$$\Delta W = V(\rho_0 - \rho_T)g \quad (1)$$

avec  $V$  volume de la nacelle.

$\rho_0$  et  $\rho_T$  masse volumique de l'hydrocarbure à la température initiale et à la température  $T$ .

$g$  l'accélération gravitationnelle.

2. Lorsque la température est inférieure à la température de séparation de phase, la nacelle de mesure est immergée dans une solution hétérogène composée d'au moins deux phases dont une est liquide. Les variations de poids apparent résultent de la diminution de la température mais aussi de la séparation de phase.

3. Lorsque la température est maintenue constante, les variations de poids relatifs découlent uniquement de la sédimentation de la phase la plus dense dans la nacelle de mesure. Si l'origine des variations de poids est prise au début de cette phase, le calcul donne :

$$\Delta W_t = V_{\text{phase}}^t (\rho_{\text{phase}} - \rho_{\text{matrice}})g \quad (2)$$

avec  $V_{\text{phase}}^t$  volume sédimenté dans la nacelle.  
 $\rho_{\text{phase}}$  masse volumique de la phase sédimentant.  
 $\rho_{\text{matrice}}$  masse volumique de la solution mère.  
 $g$  l'accélération gravitationnelle.

Ces calculs montrent que le poids enregistré est toujours un poids apparent et qu'il doit être corrigé en utilisant la masse volumique de la matrice de l'hydrocarbure. Cela permet la mesure des paramètres intrinsèques à la sédimentation dans l'hydrocarbure utilisé.

## Insedelf : appareil et mode opératoire

### Description de l'ensemble de mesure

Une nacelle de mesure cylindrique en verre de silice, ayant un diamètre interne égal à 20 mm et une hauteur de 15 mm est suspendue au fléau d'une balance à compensation magnétique Setaram B92 (figure 1). L'échantillon (100 mL) est introduit dans une enceinte thermostatée à triple enveloppe, la nacelle est ensuite immergée automatiquement dans l'hydrocarbure. La distance entre les bords de la nacelle et la paroi du tube à échantillon doit être supérieure à 5 mm pour éviter les effets de bord. La distance entre le

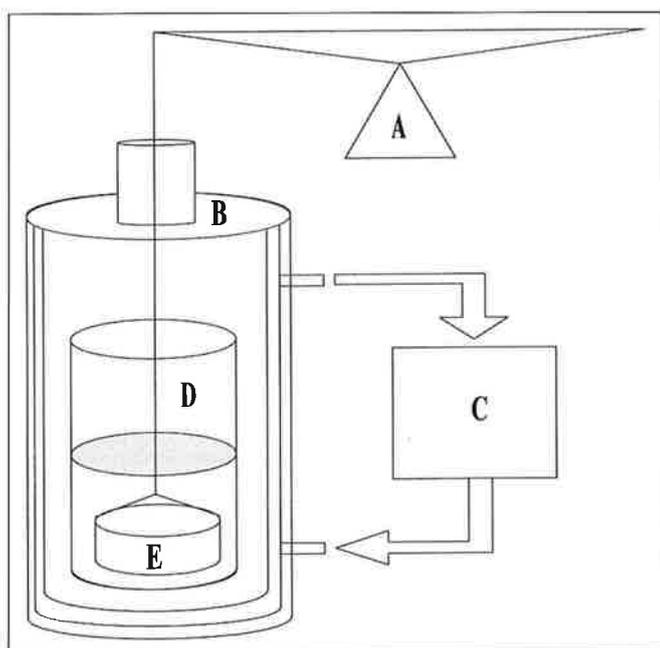


Figure 1 - Schéma de fonction de l'analyseur Insedelf.  
 (A) Thermobalance Setaram B 92. (B) Enceinte thermostatée. (C) Circulation du liquide cryogénique. (D) Cuve de mesure. (E) Nacelle de pesée.

fond de la nacelle et la surface du liquide est parfaitement reproductible et égale à 35 mm.

### Mode opératoire

Avant le début de l'expérience, l'analyseur est maintenu à température constante et purgé avec de l'azote sec pour éviter la condensation de vapeur d'eau à basse température. L'échantillon est alors porté avec une vitesse donnée (généralement 0,75 °C/min) à la température de mesure. La température est ensuite maintenue constante pour permettre la sédimentation des particules. Les variations de poids et de température sont enregistrées toutes les 10 secondes pour analyse ultérieure.

Les températures initiale et finale, ainsi que la vitesse et la durée de la phase stationnaire peuvent être facilement modifiées. Cette méthode est très adaptable : tous les paramètres expérimentaux peuvent être modifiés pour correspondre aux conditions standard des compagnies pétrolières, ce qui permet des comparaisons rapides. Le tableau 1 fournit les données techniques de cet ensemble analytique.

Tableau 1 - Principales caractéristiques de l'analyseur.

Sensibilité	0,1 µg
Répétabilité poids relatif	0,1 mg
Répétabilité température	0,2 °C
Gradient de température dans la cuve de mesure	0,3 °C
Volume échantillon	100 mL
Pilotage informatique	sous windows
Régulation de température	+ 200 °C, - 30 °C
Vitesse de chauffe	+ 5 °C/min -1 °C/min

### Produits

Tous les produits utilisés ont été fournis par le Centre de recherche Elf Solaize.

## Séparation liquide-solide : sédimentation des paraffines dans un gazole

### Gazole non dopé par un additif antisédimentation

La figure 2 représente la courbe obtenue lors de l'analyse d'un gazole commercial ne contenant pas d'additif antisédimentation. Ce type de gazole est toutefois toujours dopé avec un additif d'écoulement destiné à améliorer la filtrabilité à basse température (formation de petits cristaux) et à éviter le figeage.

Durant la diminution de température, la courbe présente une perte de poids relatif (OA) découlant de l'augmentation de masse volumique. La rupture de pente enregistrée (point A) provient de la brusque variation de masse volumique de la solution pendant la cristallisation. Cela est démontré par

la bonne corrélation (figure 3) existant entre la température du point A et la mesure par une méthode normalisée [20] du point de trouble (ou température de cristallisation commençante). Pour 20 gazoles commerciaux, la déviation obtenue entre la température du point A et celle du point de trouble normalisé est inférieure à 2 °C alors que la reproductibilité de la mesure normalisée est de 2 °C.

Lorsque la température est maintenue constante (BC), une augmentation de poids relatif, découlant de la sédimentation des paraffines cristallisées à la surface de la nacelle, est enregistrée. En fin d'expérience, le poids devient généralement constant, toutes les paraffines ont sédimenté. L'observation visuelle de la cuve de mesure montre une séparation de phase très nette, le front de sédimentation étant passé sous la nacelle.

Trois caractéristiques principales peuvent être mesurées :

1. La vitesse initiale de sédimentation ( $V_{ini}$ ) en milligramme par heure.
2. La vitesse finale de sédimentation ( $V_{fin}$ ) qui donne accès à l'avancement de la sédimentation en fin d'expérience ; lorsque la sédimentation est totale cette vitesse est nulle.

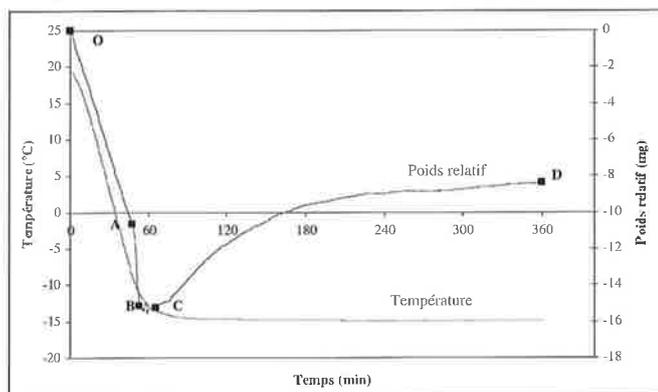


Figure 2 - Exemple de courbe obtenue lors de la sédimentation de paraffines dans un gazole sans additif antisédimentation. Température = -15 °C.

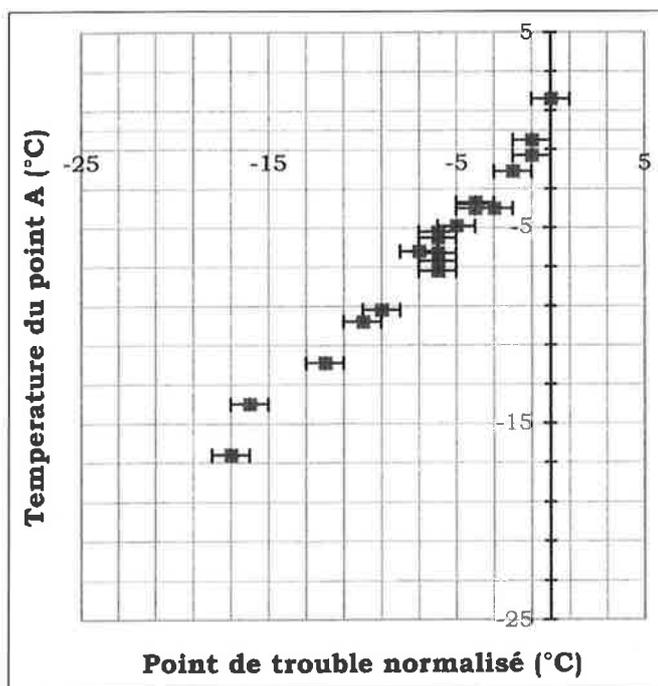


Figure 3 - Corrélation entre le point de trouble de différents carburants diesels et la température du point A.

3. L'augmentation totale de poids apparent ( $G_p$ ) mesurée en milligramme et donnant accès à la quantité de paraffine ayant sédimenté. Jusqu'à ce jour, cette mesure est un poids apparent car la masse volumique de la solution n'est pas encore accessible (équation 2).

L'analyse par DSC des gazoles permet une mesure précise des quantités de paraffines présentes dans l'échantillon [21]. Lorsque ces analyses sont réalisées sur des prélèvements effectués à la surface de l'échantillon après sédimentation lorsque la  $V_{fin}$  est nulle, aucune paraffine n'est détectée. Pour ces gazoles, la sédimentation est donc totale.

### Efficacité d'un additif antisédimentation

Les gazoles ont été dopés par des additifs destinés à diminuer voire à supprimer la sédimentation. Les changements provoqués par ces additifs dans les phénomènes de sédimentation sont nettement visibles sur les courbes Insedelf :

1. La reprise de poids relatif ne débute pas immédiatement à la fin de la phase dynamique. Le signal enregistré présente, pendant une durée ( $T_{lat}$ ) qui dépend du gazole étudié, une grande instabilité (figure 4). Des pertes et des reprises rapides de poids sont enregistrées, mais le poids relatif durant cette période reste globalement constant.

2. La vitesse initiale de sédimentation est plus faible.

3. La vitesse de sédimentation finale peut être nulle alors que visuellement l'échantillon est encore trouble. L'analyse par DSC de prélèvements réalisés en surface confirme la présence de paraffines.

4. L'accroissement de poids relatif est inférieur en présence de ces additifs.

5. La comparaison entre les courbes obtenues, avec et sans additif antisédimentation, permet de calculer l'efficacité E % de l'additif dans le gazole. Physiquement, E % correspond au pourcentage de cristaux dont la sédimentation est évitée par l'additif.

$$E \% = \left( \frac{1 - G_p^{\text{Gazole dopé}}}{G_p^{\text{Gazole non dopé}}} \right) * 100 \quad (3)$$

Ainsi, l'additif antisédimentation ralentit la sédimentation et maintient une partie des cristaux de paraffines en suspen-

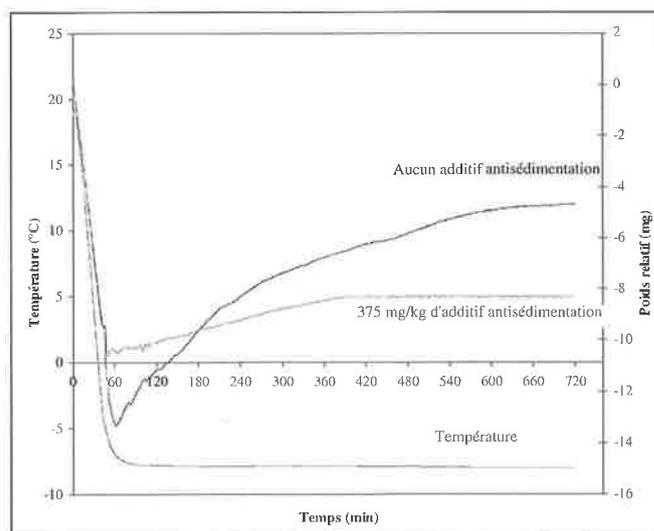


Figure 4 - Influence sur la courbe de sédimentation de l'ajout d'additifs antisédimentations. Les expériences ont été réalisées avec le même gazole.

sion, d'où un accroissement de poids relatif plus faible sur les gazoles dopés. Cependant, ce phénomène est instable puisque de brusques augmentations de poids relatif sont enregistrées lors des expériences de longue durée (figure 5). Les particules en suspension dans le milieu s'agglomèrent au cours du temps. Lorsque la taille de l'agglomérat est trop grande, celui-ci sédimente et provoque l'augmentation de poids relatif décelée.

L'étude à différentes températures d'un gazole dopé permet de tracer la courbe de l'efficacité en fonction des quantités cristallisées (figure 6). L'examen de la courbe montre qu'il existe un optimum entre la quantité d'additif antisédimentation et les quantités précipitées.

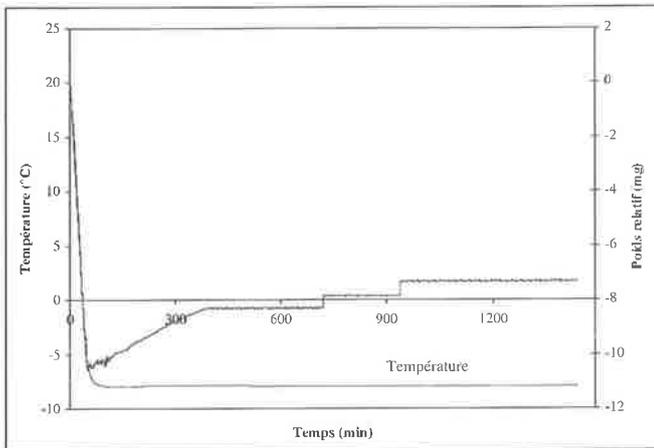


Figure 5 - Courbe de sédimentation d'un gazole dopé par un WASA. Durée de l'expérience = 24 heures. Température = - 15 °C.

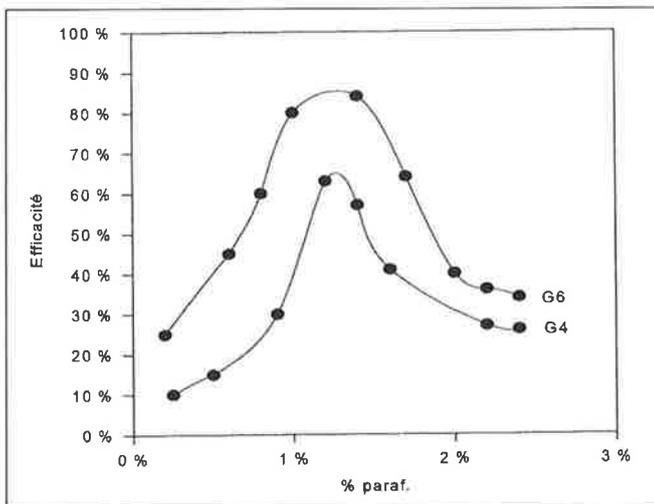


Figure 6 - Efficacité d'un additif antisédimentation dans 2 gazoles différents en fonction des quantités de paraffines précipitées.

## Séparation liquide-liquide : stabilité des émulsions eau-gazole

L'existence de normes, de plus en plus sévères en ce qui concerne l'environnement et donc les niveaux d'émissions à l'échappement des véhicules, a conduit certains pétroliers à rechercher de nouveaux carburants plus écologiques. En particulier, Elf a développé des émulsions eau-gazole (ou Aquazole®) qui réduisent les émissions de particules de 10 à 80 %, les oxydes d'azote de 15 à 30 % et les fumées noires de 30 à 80 %

[22]. Le bénéfice environnemental est donc significatif surtout sur les moteurs de poids lourds équipant les bus urbains.

La stabilité de l'émulsion constitue le critère primordial à satisfaire sans lequel il ne peut exister de carburant commercial de type Aquazole. Un rôle essentiel des émulsifiants est donc d'éviter une séparation des phases aqueuse et hydrocarbure pour garantir une opérabilité satisfaisante sur une période de plusieurs mois [23].

L'extension du champ d'application de la méthode aux séparations de phases liquide-liquide [24] a permis d'obtenir les informations nécessaires à l'obtention d'un carburant commercial. En particulier, le comportement thermodynamique des phases présentes dans l'émulsion a été compris.

Trois cas peuvent se manifester en fonction de la température d'essai choisie :

1. Aucune cristallisation ne se développe dans les deux phases.
2. Une cristallisation est observée (cristallisation des paraffines dans la phase hydrocarbure ou cristallisation de la totalité de la phase aqueuse).
3. Deux cristallisations successives se manifestent.

### Absence de cristallisation

Une évolution linéaire du poids est obtenue (figure 7). La vitesse de séparation de phase (dérivée de la courbe de poids relatif en fonction du temps) est mesurée. Cette vitesse reste constante durant toute l'expérience. Elle permet une comparaison quantitative des émulsions entre elles et donc le contrôle des fabrications. La comparaison avec des mesures réalisées par microscopie à balayage (tableau II) montre que cette vitesse est bien un critère de stabilité.

Les études réalisées en fonction de la température (ta-

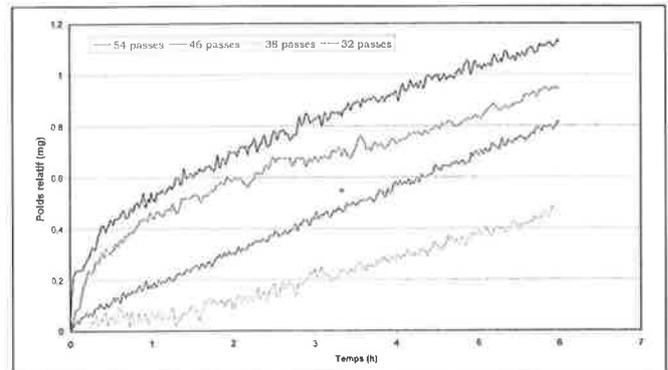


Figure 7 - Analyse de la stabilité de quatre émulsions de type Aquazole® (aucune cristallisation dans le milieu). Ces émulsions sont définies par leur nombre de passage dans le moulin à émulsion.

Tableau II - Comparaison entre la stabilité des émulsions de type Aquazole® mesuré par Insedelf® et la taille des gouttelettes d'eau dans l'émulsion mesurée par microscopie électronique à balayage.

Émulsion	1	2	3	4
Taille des gouttelettes d'eau (µm)	0,8	1,2	2,5	7
Vitesse de séparation de phase (µg/h)	44,0	60,0	110,0	180

Plus la taille des gouttelettes est importante, moins l'émulsion est stable.

Tableau III - Mesure de la vitesse de séparation de phase (en µg/h) de deux émulsions en fonction de la température.

Température (°C)	70	40	20	10	0	-4	-7	-8
Emulsion 3	780	240	110	80	60	Cristallisation de la phase aqueuse.		
Emulsion 4	1150	470	270	150	140	120	70	50

bleau III) indiquent que l'augmentation de température est un critère déstabilisant pour ce type d'émulsion. En effet, l'agitation thermique entraîne une augmentation des chocs entre particules et donc une amplification des phénomènes de coalescence.

### Cristallisation dans l'une des deux phases

La cristallisation se produit toujours après un temps de latence ( $T_{lat}$ ) d'autant plus bref que la température est basse. La courbe (figure 8) présente, lors de la cristallisation, une brusque augmentation du poids relatif (sédimentation des particules à la surface de la nacelle). Elle peut ensuite être considérée comme la somme des courbes observées lors d'une séparation liquide-solide et liquide-liquide sans cristallisation.

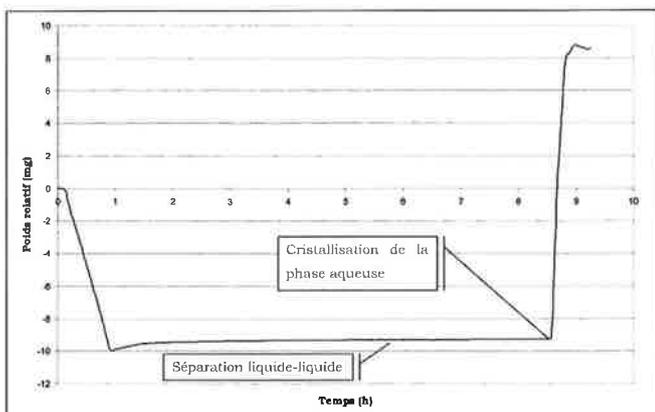


Figure 8 - Stabilité d'une émulsion de type Aquazole® à -8 °C (cristallisation de la phase aqueuse).

Il est intéressant de noter que la cristallisation de la phase aqueuse, nettement plus visible sur les courbes (les quantités cristallisées sont plus importantes), entraîne toujours la rupture de l'émulsion. Pour des utilisations à basse température (conditions hiver), il est donc nécessaire d'ajouter un anti-gel. La cristallisation des paraffines ne provoque pas de variation notable de la stabilité des émulsions étudiées.

### Cristallisation dans les deux phases

Ce cas est la somme des deux cas précédents, on observe d'abord la cristallisation des paraffines puis celle de la phase aqueuse (figure 9).

## Conclusion

L'intérêt de la méthode Insedelf pour la résolution des problèmes posés par les séparations de phases en milieu hydrocarbure n'est plus à démontrer. Cette méthode est à la fois un outil analytique de recherche et de contrôle qualité des additifs et des émulsions de type Aquazole.

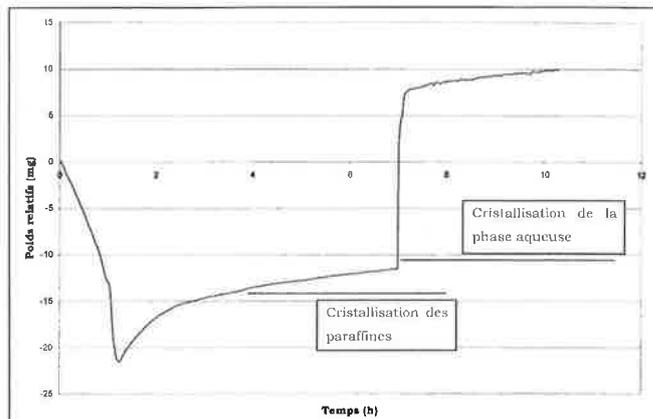


Figure 9 - Stabilité d'une émulsion de type Aquazole® à -18 °C (cristallisation des deux phases).

Cependant, son champ d'application n'est pas forcément limité aux séparations de phases liquide-liquide et liquide-solide et aux hydrocarbures, il peut être aisément étendu à d'autres séparations de phases et d'autres secteurs tels que la pharmacie, la cosmétique ou l'agro-alimentaire.

## Références

- [1] NF T 60-101, *Masse volumique des produits pétroliers*, Paris, Afnor, 1972.
- [2] Perrin R., Scharff J.P., in *Chimie Industrielle*, Masson, Paris, 1993, chap. 5.2 : Les carburants, p.626-632.
- [3] *Journal officiel*, 31-10-1987, arrêté du 29/10/1997.
- [4] Claudy P., Létoffé J.M., *Étude calorimétrique du comportement à froid des gazoles*, Journée d'analyse thermique, Elf France, Pierre Bénite, 9/06/1984.
- [5] Claudy P., Létoffé J.M., *Crude oil and their distillates : characterisation by DSC*, *Fuel*, 1987, 67, p. 58-61.
- [6] Coley T.R., *Low temperature operability of diesels*, *SAE paper*, 1983, n° 830596, p. 23-27.
- [7] Denis J., *Additifs anticongelants pour huiles moteurs*, *Rev. Inst. Franç. du Pétrole*, 1979, p. 48-54.
- [8] Damin B., Faure A., Sillion B., Claudy P., Létoffé J.M., *New additives for diesel cloud point depressants*, SAE national fuels & lubricants meeting. 6-9/10/1986, Philadelphia, États-Unis.
- [9] Zielinsky J., Rossi F., Stevens A., *Wax and flow in Diesel fuels*, Report n° 841352, Society of Automotive Engineers, Inc., 1984.
- [10] Brown G.I., Tack R.O., Chandler J.E., *An additive Solution to the problem of wax settling in diesel Fuels*, Report n°881652, Society of Automotive Engineers, Inc., 1988.
- [11] Elf Antar France et IFP, *Compositions d'additifs destinées notamment à améliorer les propriétés à froid des distillats moyens de pétrole*, France, Patent n° 8519425. 1985-30-12.
- [12] NF 07-085, *Tendance à la sédimentation des distillats moyens. Méthode de stockage à froid*, Paris, AFNOR, 1995.
- [13] CEC.PF.27, *Untersuchung des Kälteverhaltens von Dieselmotoren*, Bonn, CEC, 1992.
- [14] *An emulsion of diesel oil & water to fuel urban public transportation*, Rapport CEC, Programme énergie, 1989.
- [15] Faure Y., thèse, *INSEDEL® procédé et dispositif de mesure des caractéristiques de la séparation d'un hydrocarbure liquide en plusieurs phases. Application aux additifs antisédimentation et à la compréhension de leur mode d'action*, Lyon, réf. ISAL 0124, 1997.

- [16] Elf Antar France, *Procédé et dispositif de mesure gravimétrique des caractéristiques de la séparation d'un hydrocarbure liquide en plusieurs phases*, France, Patent PCT/FR98/00373, **1997-27-02**.
- [17] Odèn S., Sedimentation analysis and its application to the physical chemistry of clays and precipitates, *Colloid Chem.*, vol.1, New York, **1926**, p. 861.
- [18] Svedberg T., Rinde H., Determination of the distribution of size particles in disperse systems, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1923**, *45*, p. 943.
- [19] Faure Y., Létoffé J.M., Claudy P., Dessalces G., Eydoux F., Vassilakis D., INSEDEL<sup>®</sup> method : a quantitative analytical method for determination of settling in petroleum fuel, *Fuel*, accepté le 29/07/99.
- [20] EN 23015, *Produits pétroliers - Détermination du point de trouble*, Bruxelles, European norm, **1991**.
- [21] Bosselet F., Létoffé J.M., Claudy P., Valentin P., Étude du comportement thermique des *n*-alcane dans les milieux hydrocarbonnés complexes par ACD. II. Détermination du taux global de *n*-alcane contenu dans un gazole. Détermination du point de trouble, *Thermochim. Acta.*, **1983**, *70*, p. 19.
- [22] Elf Antar France, *Combustible émulsionné et l'un de ses produits d'obtention*, France, Patent PCT/FR079/70938. **1997-17-03**.
- [23] Poré J., *Émulsions, micro-émulsions, émulsions multiples*, Neuilly, Ed. Tech. des Corps Gras, **1992**.
- [24] Elf Antar France, *Procédé et dispositif de détermination de la stabilité d'une émulsion eau-hydrocarbure*, France, Patent PCT/FR98/00374. **1998-26-02**.

### La Société de Secours aux Ingénieurs Chimistes

Créée en 1937, la Société de Secours aux Ingénieurs Chimistes a pour but de venir en aide à des ingénieurs chimistes ou à leur famille dans le besoin. Elle peut attribuer un secours non remboursable ou un prêt sans intérêt jusqu'à 20 000 francs sur une période de deux à trois ans.

La présentation de la demande est faite de préférence par l'intermédiaire de l'association des anciens élèves de l'école de chimie de l'intéressé.

Conditions d'obtention d'un secours ou d'un prêt sans intérêt :

- être de nationalité française,
- avoir exercé pendant plusieurs années la profession d'ingénieur chimiste ou de chimiste,
- être privé d'emploi ou traverser une période difficile, souhaiter développer ou créer une activité nouvelle même en dehors de la chimie,
- ou être dans le besoin pour d'autres raisons.

Vous pouvez aider la Société de Secours :

- en la faisant connaître à des camarades en difficulté (les demandes sont étudiées avec la plus grande discrétion) ;
- en y adhérant. La cotisation annuelle minimale est de 150 francs (un reçu fiscal est envoyé).

**Société de Secours aux Ingénieurs Chimistes, Maison de la Chimie, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris.**

# Émulsions inverses hautement concentrées pour la fabrication de polymères ultraporeux fonctionnalisés

**Anthony Mercier**\*/\*\* *doctorant*, **Hervé Deleuze**\* *maître de conférences*,  
**Olivier Mondain-Monval**\*\* *maître de conférences*

**Summary :** *High internal phase emulsions for the preparation of ultraporous functional polymers*

*We present the formation and the properties of high internal phase emulsions which possess an internal phase volume ratio ( $\phi$ ) greater than 0.74. One of the applications of such emulsions is the polymerization of the continuous phase leading to highly porous interconnected monolithic materials. The applications and particularly the functionalization of these novel materials will be examined, taking advantage of the fully interconnected structure.*

**Mots clés :** *Émulsion inverse hautement concentrée, polymère fonctionnalisé ultraporeux.*

**Key-words :** *High internal phase emulsion, ultraporous functional polymer.*

**L**a polymérisation d'une émulsion inverse hautement concentrée constitue une alternative, pour la préparation de polymères macroporeux, aux méthodes déjà connues comme, par exemple, l'expansion d'un gaz dans un polymère visqueux ou encore la séparation de phase. L'avantage de cette nouvelle méthode est qu'elle conduit à un matériau plus régulier et dont la structure interconnectée macroporeuse ouvre le champ à de nombreuses applications.

Une émulsion est définie comme un système hétérogène dans lequel un liquide est dispersé, sous forme de petites gouttes, dans un autre liquide immiscible. En général, un des liquides est l'eau, ou une solution aqueuse, et l'autre est une phase organique insoluble dans l'eau, appelée huile. Ainsi, deux types d'émulsions sont possibles : eau dispersée dans l'huile (émulsion inverse) et huile dispersée dans l'eau (émulsion directe). La phase se présentant sous forme de gouttelettes est appelée *phase dispersée* ou encore *phase interne* ; la phase dispersante entourant les gouttelettes est appelée *phase continue* ou encore *phase externe*. La préparation d'une émulsion nécessite la création de surfaces interfaciales considérables entre les deux liquides, et donc l'apport d'une grande énergie. Cette énergie se présente sous la forme d'une forte agitation du système. Cependant, dès lors que l'on cesse d'exercer cette agitation, les deux liquides se séparent très rapidement pour former deux

phases superposées. C'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser un agent émulsifiant dont le rôle est d'abaisser la tension interfaciale entre les deux liquides. Il s'agit d'une molécule amphiphile, c'est-à-dire possédant une partie hydrophobe, soluble dans l'huile, et une partie hydrophile soluble dans l'eau. Les molécules d'agent émulsifiant se placent autour des gouttelettes, la partie hydrophobe orientée vers la phase organique et la partie hydrophile orientée vers la phase aqueuse. Le choix de la nature de l'agent émulsifiant se fait selon la règle de Bancroft : l'agent émulsifiant doit être plus soluble dans la phase continue que dans la phase interne. Les agents émulsifiants sont conventionnellement classés selon le système HLB (balance hydrophile-lipophile) introduit par Griffin en 1949 [1]. Un nombre allant de 0 à 20 est attribué à chaque agent émulsifiant : les plus hydrophobes ont un HLB de faible valeur et les plus hydrophiles ont un HLB élevé. Une application classique d'émulsions est la mayonnaise, dans laquelle une grande quantité d'huile végétale est dispersée dans une petite quantité de vinaigre, utilisant la lécithine du jaune d'œuf comme agent émulsifiant. De plus les émulsions sont largement utilisées en cosmétique, particulièrement dans les gels et les crèmes.

Notre étude s'intéresse exclusivement aux émulsions hautement concentrées à savoir la dispersion d'une grande

\* Laboratoire de chimie organique et organométallique, UMR 5802, 351, cours de la Libération, 33405 Talence Cedex. Tél. : 05.56.84.64.44. Fax : 05.56.84.69.94.

E-mail : a.mercier@lcoo.u-bordeaux.fr

\*\* Centre de Recherche Paul Pascal CNRS, avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac. Tél. : 05.56.84.56.69. Fax : 05.56.84.56.00. E-mail : mondain@crpp.u-bordeaux.fr

quantité de phase interne dans une petite quantité de phase externe. Une émulsion est considérée comme hautement concentrée lorsque le volume de la phase interne ( $\phi$ ) représente plus de 74 % du volume total. Ce chiffre correspond au volume maximal occupé par des gouttes d'eau sphériques uniformes et rangées de telle sorte qu'elles ne subissent pas de déformation. Au-delà de 74 %, les gouttes se déforment pour occuper le plus d'espace possible.

### Formation d'une émulsion hautement concentrée

Le premier critère pour la formation d'une telle émulsion est bien sûr que les deux liquides en présence soient immiscibles. Néanmoins, les émulsions concentrées les plus stables sont celles produites avec les phases organiques les plus hydrophobes. La nature de l'agent émulsifiant employé pour stabiliser l'émulsion est décisive pour sa formation. Au-dessus d'un volume critique de phase interne, l'émulsion tend à s'inverser, c'est-à-dire à devenir une dispersion de la phase externe initiale dans la nouvelle phase externe. Cela peut être évité en choisissant un agent émulsifiant complètement insoluble dans l'eau. Par ailleurs, les émulsions hautement concentrées sont préparées en incorporant goutte-à-goutte la phase interne dans la phase externe contenant l'agent émulsifiant.

### Propriétés des émulsions hautement concentrées

#### Géométrie et empilement des gouttes

Au-dessus du volume de phase interne critique de 74 %, les gouttes de la phase dispersée ne peuvent plus être des sphères uniformes non déformées. Soit elles deviennent non uniformes, c'est-à-dire polydisperses ; soit elles se déforment pour former des polyhèdres. De nombreuses études (cf. travaux de Lissant et Princen) ont été réalisées pour mettre en évidence la relation entre le volume de la phase interne et la géométrie d'une émulsion hautement concentrée, en supposant que cette dernière est monodisperse [2-4]. Deux paramètres caractéristiques d'une émulsion doivent alors être pris en compte : l'épaisseur du film de la phase externe entre deux gouttes adjacentes ( $h$ ) et l'angle de contact entre deux gouttes ( $\theta$ ). Lorsque  $\theta$  devient non nul, ce qui équivaut à une déformation, les gouttes se déforment spontanément en polyhèdres. Pour  $\phi$  compris entre 74 % et 96,4 %, les gouttes deviennent des sphères tronquées ressemblant à des dodécaèdres rhomboédriques (figure 1a). Pour  $\phi$  supérieur à 96,4 %, un réarrangement s'opère pour former un dodécaèdre pentagonal régulier (figure 1b).

La phase externe est contenue dans les films d'épaisseur  $h$  séparant deux côtés des gouttes polyhédriques et surtout entre les sommets arrondis de quatre polyhèdres adjacents. Princen et ses collaborateurs ont montré que dans un système de gouttes non uniformes, donc polydisperse, l'augmentation de la surface des films en passant de la structure sphérique à polyhédrique est moins importante que dans le cas d'un système monodisperse de gouttes déformées. Un réseau de gouttes contenant un certain degré de polydispersité

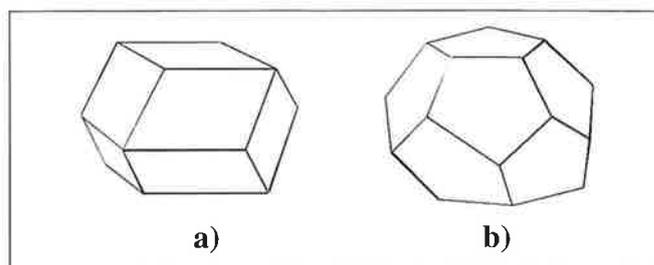


Figure 1 - Goutte de phase dispersée inscrite dans un polyèdre : (a) dodécaèdre rhomboédrique ; (b) dodécaèdre pentagonal régulier.

sité est donc favorable. Des études de microscopie électronique, après cryogénie d'émulsions hautement concentrées, ont montré à la fois un degré de polydispersité et une déformation des gouttes. Un système monodisperse est plus rarement observé.

#### Rhéologie

Un des intérêts majeurs d'une émulsion hautement concentrée réside dans ses propriétés rhéologiques. Sa viscosité est élevée par rapport aux viscosités relatives des deux phases liquides non émulsifiées. Elle est caractérisée par une contrainte caractéristique  $\tau_0$  correspondant à la contrainte de cisaillement nécessaire pour induire un écoulement. En-dessous de cette contrainte, une émulsion hautement concentrée se comporte comme un solide élastique ; au-dessus de cette contrainte, elle se comporte comme un liquide dont la viscosité diminue lorsque le taux de cisaillement augmente. En d'autres termes, une émulsion hautement concentrée se comporte comme un fluide non newtonien.

Considérons un modèle bidimensionnel de cellules hexagonales, cylindriques et monodisperses pour simplifier le mécanisme de cisaillement des gouttes (figure 2). Lorsque le système est soumis à une contrainte de cisaillement, les cellules sont sollicitées et des déformations apparaissent. Elles se déforment d'autant plus que la contrainte est grande. Lorsque la contrainte est égale à  $\tau_0$ , deux intersections se confondent et quatre films de phase externe se rejoignent en un unique point. Cette configuration étant instable, un réarrangement apparaît pour donner un nouveau réseau hexagonal où chaque cellule s'est translaturée d'une position dans le sens du cisaillement, par rapport à ses plus proches cellules

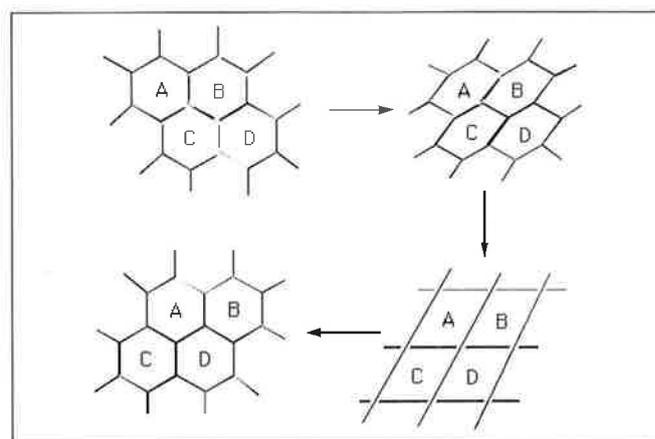


Figure 2 - Déformation de cellules hexagonales monodisperses sous l'influence d'une contrainte de cisaillement.

inférieures. Ce processus se répète sans cesse, tant que la contrainte a lieu, conduisant macroscopiquement à un écoulement du système.

### Stabilité des émulsions inverses hautement concentrées

Considérons à présent uniquement le cas des émulsions inverses, dispersions d'eau dans une huile.

De nombreux facteurs influencent grandement la stabilité des émulsions inverses hautement concentrées : la nature de l'agent émulsifiant, sa concentration, la nature de la phase externe, la température et la présence de sels dans la phase aqueuse.

#### L'agent émulsifiant

Pour former des émulsions inverses hautement concentrées, un agent émulsifiant doit engendrer :

- 1) une diminution de la tension interfaciale entre les phases aqueuses et organiques ;
- 2) la formation d'un film interfacial rigide entre les gouttes de phase dispersée ;
- 3) une rapide adsorption à l'interface eau/huile.

Le facteur le plus important est la création d'un film rigide à l'interface. Ceci se produit lorsqu'une interaction, d'origine électrostatique ou liaison hydrogène, existe entre des molécules d'agent émulsifiant adjacentes. Néanmoins, une trop grande interaction, engendrée par une trop grande concentration en agent émulsifiant, empêche la formation de l'émulsion.

Par ailleurs, il a été montré que plus la phase externe est hydrophobe et plus l'agent émulsifiant doit être hydrophile, et vice versa.

#### La phase externe

La polarité de l'huile a beaucoup d'importance. Il a en effet été montré que l'émulsion est d'autant plus stable que la différence de polarité est grande entre les deux phases. Ainsi, plus la tension interfaciale entre l'huile et l'eau est grande, en absence d'agent émulsifiant, plus l'émulsion est stable.

La viscosité de la phase externe joue aussi un rôle. L'augmentation de cette viscosité entraîne une diminution du volume maximal de phase interne. Cela est dû au fait qu'une forte viscosité empêche un mélange efficace du système eau/huile/agent émulsifiant et diminue la quantité de phase dispersée incorporable dans l'émulsion.

#### La température

L'augmentation de la température diminue la stabilité de l'émulsion à cause de phénomènes de coalescence des gouttes d'eau. Cette coalescence, qui est la rupture des films d'huile entre les gouttes, augmente en effet avec l'augmentation de l'énergie thermique. On constate donc des tailles moyennes de gouttes plus élevées à températures plus élevées.

### Addition de sels dans la phase aqueuse

Les émulsions inverses hautement concentrées sont en général stabilisées par addition de sels. Ces sels de type NaCl favorisent la déshydratation des groupes « éthoxy » hydrophiles des molécules d'agent émulsifiant qui s'ordonnent plus facilement à l'interface eau/huile. Les interactions entre ces molécules à l'interface sont ainsi renforcées.

Cette stabilisation des émulsions inverses par l'addition de sels peut également s'expliquer par une diminution de la solubilité de la phase aqueuse dans la phase organique, ce qui inhibe le processus de mûrissement d'Ostwald (grossissement des plus grosses gouttes dû à un rapport surface/volume faible).

### Préparation de polymères ultraporeux

Peut-être une des applications les plus importantes des émulsions inverses hautement concentrées est leur utilisation pour la fabrication de matériaux polymères à haute porosité, présentant des propriétés intéressantes [5-7].

#### Polymérisation de la phase externe

Considérons une émulsion inverse hautement concentrée dont la phase externe contient un ou plusieurs monomère(s). Si la polymérisation est amorcée, un matériau de haute porosité est alors produit. Des polymères de ce type sont connus sous le nom de PolyHIPE® (high internal phase emulsion), marque déposée par Unilever en 1982 et faisant l'objet d'un brevet [8].

La nature des monomères est largement imposée par la physico-chimie de l'émulsion. Les monomères doivent être suffisamment hydrophobes pour permettre la formation d'une émulsion inverse hautement concentrée stable.

#### Méthode générale de préparation

Considérons une huile constituée de monomère, si on introduit de l'eau et un agent émulsifiant adéquate sous agitation, une émulsion inverse diluée est produite avec de petites gouttes d'eau dispersées au sein de la phase organique (figure 3). Cette émulsion a, à ce niveau d'incorporation de l'eau, la consistance du lait. Si on introduit une plus grande quantité d'eau, une émulsion inverse concentrée est formée et la consistance du mélange devient plus visqueuse. En ajoutant toujours plus d'eau, une limite est atteinte pour laquelle les gouttes d'eau sont si proches les unes des autres qu'elles adoptent une structure compacte, mais sans déformation ; au-delà de cette limite, se situant aux alentours de 74 % dans le cas d'un système monodisperse, les gouttes se déforment pour permettre l'incorporation d'un grand volume de phase aqueuse. La structure de l'émulsion s'apparente alors à des bulles de savon, avec de fines épaisseurs de phase externe entourant et séparant les gouttes. Si la polymérisation est amorcée par chauffage, grâce à la présence dans une des phases d'un amorceur, des trous se forment dans les fines épaisseurs de phase externe dus à la densité plus élevée du polymère par rapport à celle du

monomère. Une structure poreuse interconnectée est alors obtenue.

L'eau est facilement retirée de la matrice polymère pour former un matériau à haute porosité avec des tailles de pores allant de 5 à 25 µm (figure 3).

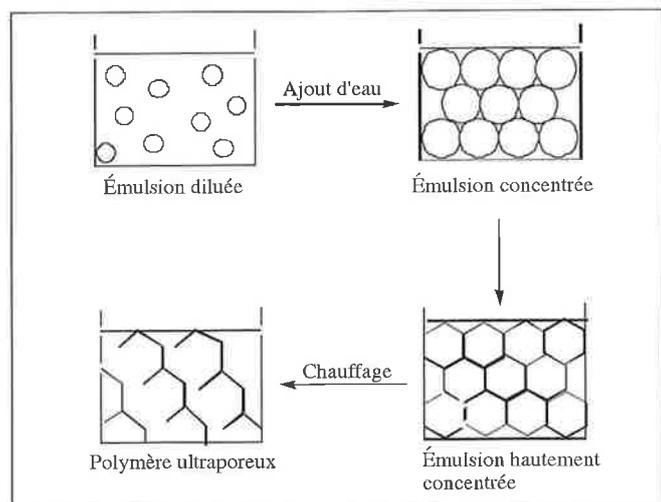


Figure 3 - Préparation d'un polymère ultraporeux à partir d'une émulsion inverse.

### Propriétés physiques et chimiques

Les propriétés chimiques de ces matériaux sont, pour l'essentiel, identiques à celles de leurs analogues non poreux, préparés par les voies classiques de la polymérisation.

Par contre, les propriétés physiques sont considérablement changées. Les propriétés les plus remarquables sont les suivantes :

- Densité macroscopique très faible : de 0,02 g/cm<sup>3</sup> à 0,25 g/cm<sup>3</sup> selon la valeur de  $\phi$  imposée.
- Volume de vide correspondant au volume des pores supérieur à 74 % (par exemple 90 % de volume de pore pour 10 % de polymère pour  $\phi = 0,90$ ).
- Macroporosité avec des tailles de pores allant de 5 à 25 µm.
- Structure complètement interconnectée et uniforme avec toutes les cellules connectées à ses voisines. Cette structure est clairement mise en évidence par microscopie à balayage électronique (figure 4). On constate le nombre important de petites fenêtres de taille 1 à 5 µm, entre les pores adjacents.
- Possibilité de percolation de liquide sans qu'il soit nécessaire d'appliquer de fortes pressions. L'écoulement à travers le polymère obéit à l'équation de Hagen-Poiseuille reliant la pression exercée à la vitesse d'écoulement (figure 5) :

$$\Delta P = \frac{8\eta L}{\phi r^2} V$$

( $\Delta P$  : pression exercée sur le liquide ;  $\eta$  : viscosité de la phase mobile ;  $L$  : longueur du monolithe ;  $\phi$  : porosité ;  $r$  : rayon moyen d'une connexion entre deux pores adjacents).

- Grande accessibilité des sites internes rendant possible une modification chimique à l'intérieur du polymère.

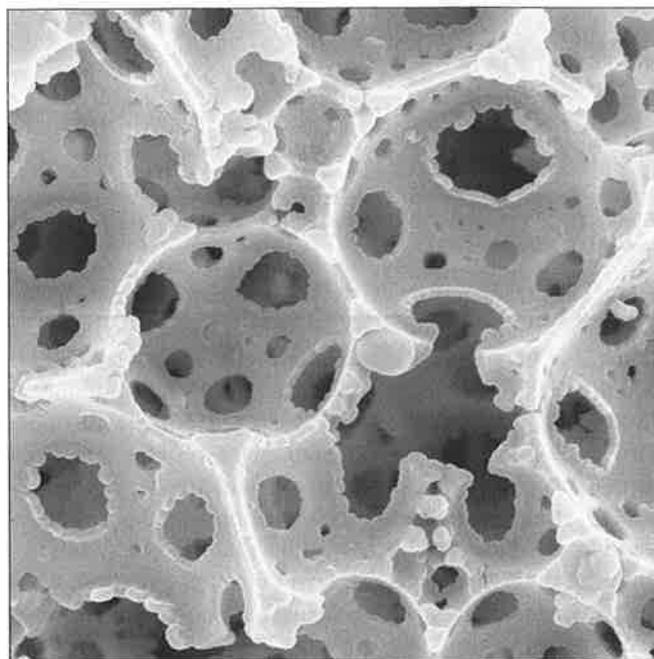


Figure 4 - Image de microscopie à balayage électronique du poly(styrène/divinylbenzène 80:20) préparé par émulsion inverse hautement concentrée  $\phi = 0,95$ .

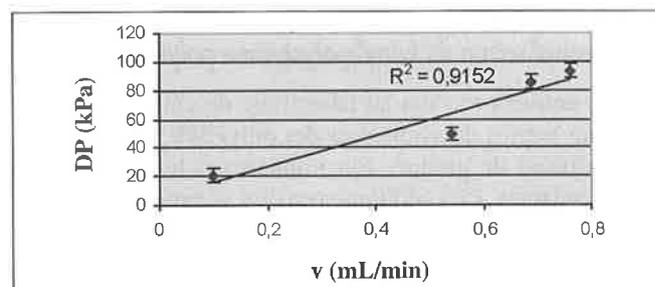


Figure 5 - Influence de la pression sur la vitesse d'écoulement d'un liquide à travers un monolithe ultraporeux. Phase mobile : tétrahydrofurane. Polymère : monolithe de poly(divinylbenzène-co-éthylvinylbenzène) PolyHIPE®,  $\phi = 0,95$  ; longueur : 430 mm ; section : 8 mm.

### Récentes acquisitions dans le domaine

#### Préparation du (vinyl)polystyrène polyHIPE®

Le système le plus étudié jusqu'à présent est celui du styrène/divinylbenzène, y compris dans le brevet de Barby et Haq pour Unilever en 1982 [8].

Cependant, nous avons montré au laboratoire que la polymérisation de l'agent réticulant, le divinylbenzène, n'est que partielle et que l'on peut tirer profit des groupements vinyls résiduels, n'ayant pas réticulés, pour une fonctionnalisation a posteriori [9]. C'est pourquoi nous avons eu l'idée de fabriquer un polyHIPE® composé uniquement de divinylbenzène commercial (80 % divinylbenzène/20 % éthylvinylbenzène) (figure 6).

Cette matrice polymère est appelée (vinyl)polystyrène et notée Ps-CH=CH<sub>2</sub>.

Elle est fabriquée à partir d'une émulsion inverse hautement concentrée d'eau salée (3 % en poids de NaCl) dans le mélange divinylbenzène commercial/agent émulsifiant. Les chercheurs d'Unilever ont montré que, pour obtenir une

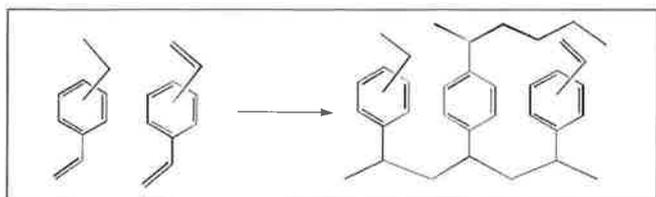


Figure 6 - Polymérisation en émulsion du divinylbenzène commercial (méta:para 2:1).

émulsion inverse stable du système styrène/divinylbenzène, il est nécessaire d'utiliser un agent émulsifiant de bas HLB (entre 2 et 6), comme prévu par la loi de Bancroft. Celui qui a fourni les meilleurs résultats est le sorbitan monooléate (Span 80®) dont le numéro HLB est 4,3. Nous avons donc utilisé cet agent émulsifiant pour notre système. La phase aqueuse contient l'amorceur persulfate de potassium  $K_2S_2O_8$ . La polymérisation s'effectue par chauffage à 60 °C pendant 10 heures. Un monolithe macroporeux, réticulé grâce au divinylbenzène, est ainsi obtenu et extrait au Soxhlet par l'acétone pendant 48 heures. Le polymère est séché sous vide.

Le taux de groupements vinyls a été quantifié par une méthode de dosage par spectroscopie infrarouge et se situe entre 3,0 et 4,0 mmol/g.

### Fonctionnalisation du (vinyl)polystyrène polyHIPE®

Nos derniers travaux au laboratoire de chimie organique nous ont permis de synthétiser des polyHIPE® fonctionnels, par additions de groupes fonctionnels sur les doubles liaisons pendantes. Ces additions peuvent se produire avec des réactifs électrophiles, avec des boranes pour donner des alkylboranes (pouvant être fonctionnalisés par la suite), avec des thiols ou encore d'autres radicaux libres. Selon le type d'addition, la fonctionnalisation se produit en  $\alpha$  ou en  $\beta$  du noyau benzénique : en  $\alpha$  pour une addition Markovnikov, en  $\beta$  pour une addition anti-Markovnikov. Les fonctions supportées sur polymère du type  $Ps-CHX-CH_3$ , résultant d'additions électrophiles Markovnikov, sont indésirables car elles sont trop proches du squelette polymère  $Ps$  : les liaisons  $C-X$  sont relativement fragiles étant donné la stabilisation par résonance des charges partielles créées lors d'éventuelles ruptures, comme le montre la figure 7.

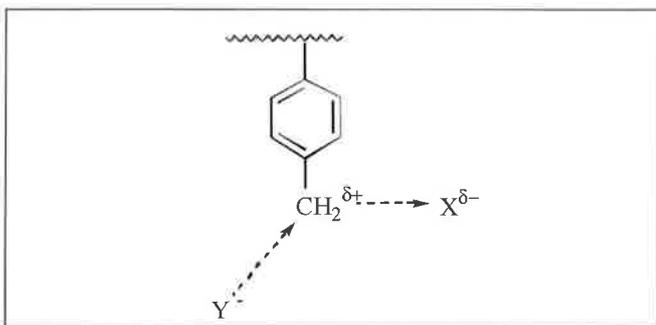


Figure 7 - Stabilisation par résonance des charges partielles dans le cas de fonctions séparées du groupement aryl par un espaceur méthylène.

Par contre, les additions anti-Markovnikov, qui représentent la plupart des additions radicalaires, créent un espaceur diméthylène entre la fonction  $X$  et le groupement phényl,

augmentant ainsi la stabilité et la réactivité des fonctions supportées du fait d'une plus grande mobilité et accessibilité [10] (figure 8).

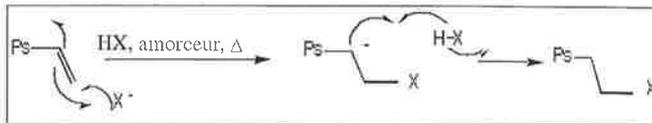


Figure 8 - Addition radicalaire anti-Markovnikov sur le (vinyl)polystyrène.

L'addition radicalaire de thiols  $HS-X$  ou de dithiols  $HS-R-SH$  conduit exclusivement à l'isomère « anti-Markovnikov », dû à la formation en premier lieu du radical intermédiaire le plus stable [11]. Nous avons ainsi obtenu un large panel de fonctions supportées : acide, amine, alcool, ester, halogène, reliées à un hétéroatome  $S$  et séparées du squelette polymère par un long bras espaceur.

Les diverses fonctionnalisations (bromation, hydroboration, addition radicalaire de thiols) ont été réalisées selon deux méthodes :

- Méthode dite « en batch » qui consiste à faire gonfler, dans un réacteur contenant un bon solvant du polymère, des petits dés de polyHIPE® et ajouter les réactifs nécessaires à la fonctionnalisation. Les réactifs pénètrent dans le polymère par diffusion.

- Méthode par écoulement à travers la structure poreuse. En effet, la structure interconnectée et la taille relativement élevée des pores, comparée à celle des pores de billes de polymères préparées par suspension, permet un écoulement à travers le monolithe sans qu'il soit nécessaire d'appliquer de fortes pressions. Nous avons ainsi pu réaliser au laboratoire des réactions en continu sur polyHIPE® utilisé en lit fixe sur colonne (figure 9).

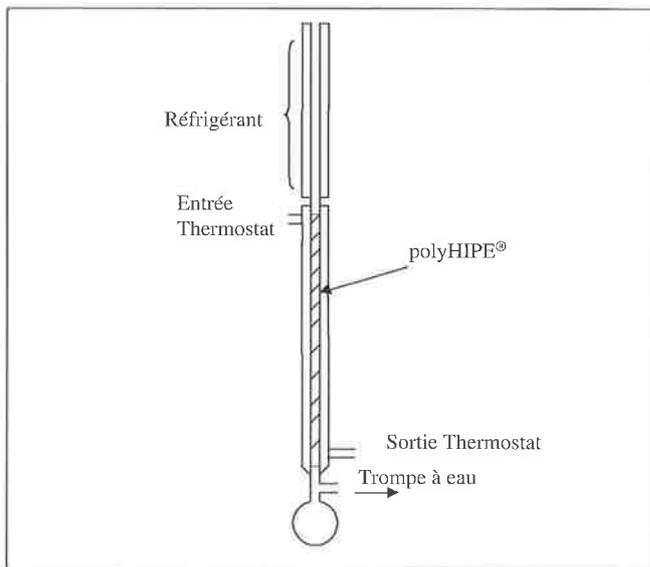


Figure 9 - Montage d'utilisation en continu du polyHIPE® sur lit fixe.

Les résultats des fonctionnalisations sont rassemblés sur la figure 10. Les chiffres indiqués correspondent au taux de fonctionnalisation exprimé en millimole par gramme de groupement fonctionnel, dans le cas de la méthode « en batch » (caractère normal) et dans le cas de la méthode par écoulement (caractère italique).

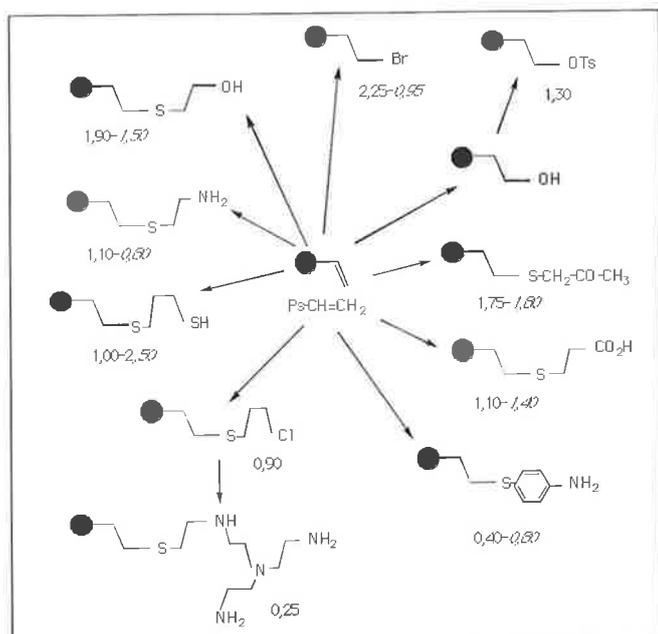


Figure 10 - (Vinyl)polystyrène polyHIPE® fonctionnels synthétisés par la méthode « en batch » (taux de fonctionnalisation en mmol/g, caractère normal) et la méthode par écoulement continu (caractère italique).

### Cyclisation radicalaire catalysée par le chlorure d'étain supporté sur polyHIPE®

De nombreuses réactions de cyclisation radicalaire ont été étudiées en présence du catalyseur hydrure de tributyl étain en solution ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) [12]. Bien que très efficace, cette molécule génératrice de radicaux est connue pour sa haute toxicité, ce qui limite fortement son utilisation pour la synthèse de produits pharmaceutiques [13].

Une alternative à ce problème toxicologique est d'utiliser un hydrure d'étain supporté sur un polymère insoluble. Ainsi, après réaction, l'étain supporté est facilement séparé des produits résultants en solution par simple filtration.

Nous avons préparé au laboratoire un polyHIPE® portant des fonctions Sn-Cl pouvant être réduites a posteriori en fonctions Sn-H par  $\text{NaBH}_4$  (figure 11).

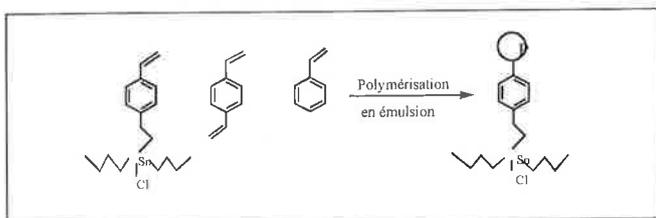


Figure 11 - Préparation d'un polyHIPE® avec des fonctions « chlorure d'étain » supportées.

Ce chlorure d'étain supporté sur polyHIPE® a été utilisé dans l'étude de la cyclisation radicalaire du 1-bromo-2-(prop-2-ényloxy) benzène (I) (figure 12). Cette réaction, réalisée en présence de  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthylène glycol diméthyl-éther, conduit à un mélange d'un produit cyclique à 5 carbones (II) et d'un produit de réduction minoritaire (III), avec un taux de conversion de 60 % et un rapport II:III = 9:1.

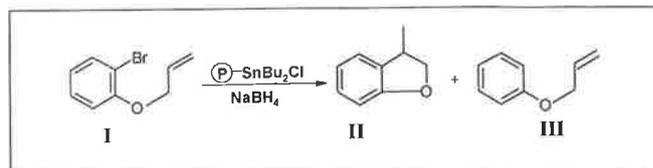


Figure 12 - Cyclisation radicalaire catalysée par le chlorure d'étain supporté sur polyHIPE® en présence de  $\text{NaBH}_4$ .

### Conclusion

La polymérisation d'émulsion inverse hautement concentrée permet de fabriquer des polymères ultraporeux. L'intérêt de ce type de matériau réside principalement dans sa facilité de préparation, à faible coût, et dans sa structure interconnectée macroporeuse. La taille élevée des pores permet une accessibilité plus grande des sites, par comparaison avec les billes mésoporeuses dont seuls les sites périphériques sont facilement accessibles. De plus, la possibilité de faire passer des solvants ou des mélanges réactionnels à travers le matériau par simple percolation ou faible différence de pression, ouvre le champ à de nombreuses applications sans dégrader la structure par abrasion mécanique.

Les polyHIPE® peuvent être facilement fonctionnalisés par voie radicalaire, ou éventuellement par copolymérisation de monomères fonctionnels, offrant ainsi un nouveau type de support pour la synthèse organique sur phase solide. Les espèces réactives immobilisées sur le réseau polymère peuvent être utilisées dans des réactions de purification (« scavenger »), où les produits de réaction peuvent être facilement séparés, isolés et purifiés, souvent par simple filtration et lavage du support.

Certaines espèces supportées, comme les hydrures d'étain, peuvent également faire l'objet de catalyseurs supportés réutilisables ou recyclables, réduisant le coût des réactions catalytiques et la pollution des produits.

De nombreuses applications de ces polyHIPE® fonctionnels sont actuellement envisagées dans notre laboratoire, et feront l'objet de futures publications.

### Références

- [1] Griffin W.C., *J. Soc. Cosmetic Chem.*, **1949**, 1, p. 311-326.
- [2] Lissant K.J., *J. Coll. Interf. Sci.*, **1966**, 22, p. 462-468.
- [3] Lissant K.J., *J. Soc. Cosmetic Chem.*, **1970**, 21, p. 141-154.
- [4] Princen H.M., *J. Coll. Interf. Sci.*, **1979**, 71, p. 55-66.
- [5] Hainey P., Huxham I.M., Rowatt B., Sherrington D.C., *Macromolecules*, **1991**, 24, p. 117-121.
- [6] Cameron N.R., Sherrington D.C., Ando I., Kurosu H., *J. Mater. Chem.*, **1996**, 6, p. 719-726.
- [7] Cameron N.R., Sherrington D.C., *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 5860-5869.
- [8] Barby D., Haq Z., *Eur. Pat.* 0,060,138, **1982** (to Unilever).
- [9] Hubbard K.L., Finch J.A., G.D., *Reactive and Functional Polymers*, **1998**, 36, p. 1-16.
- [10] Sylvain C., Wagner A., Mioskowski C., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 30, p. 9679-9680.
- [11] Romani F., Passaglia E., Aglietto M., Ruggeri G., *Macromol. Chem. Phys.*, **1999**, 200, p. 524-530.
- [12] Giese B., *Radical in Organic Synthesis Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, New York, **1986**.
- [13] de Mora S.J., *Tributyl tin : case of study of an environmental contaminant*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **1996**.

# Brèves scientifiques

Les textes suivants résument trois conférences des journées communes organisées par la division Chimie organique de la Société Française de Chimie, la Société de Chimie Thérapeutique et l'Académie de pharmacie (Paris, 7-8 décembre 1999).

## Transformer des toxines en médicaments ?

Conférence d'André Ménez (CEA Saclay)

Une grande partie des médicaments ont pour origine des substances naturelles dont les protéines, notamment les toxines. Celles-ci sont issues de microorganismes, plantes et plus généralement du règne animal.

De nombreuses toxines sont déjà couramment utilisées dans l'industrie comme insecticide (*Bacillus thuringiensis* - Squibb), anticoagulant (venin de serpent - Hoechst), immunosuppresseur (toxine de scorpion, en cours d'essais cliniques)...

La stratégie d'élaboration de ces médicaments est systématique. Elle consiste à isoler la protéine (toxine), identifier sa fonction biologique et sa structure afin d'en déterminer les relations structure-activité, et de reproduire par une voie de synthèse non peptidique les éléments à l'origine de cette fonction.

André Ménez propose une stratégie un peu différente qui consiste à « **créer des toxines sur mesure qui cibleraient des ennemis de l'être humain** ».

Les toxines sont partout ! Le règne animal présente une grande diversité d'espèces venimeuses : cordés (lézards), mollusques (coquilles), arthropodes (scorpions, araignées), ophidiens (serpents), cnidaires (anémones de mer)... Toutes ces toxines sont **très spécifiques** et possèdent une **très grande affinité** pour leur cible (picomol). Elles constituent donc un **outil** très intéressant pour inspirer la créativité du pharmacologue et du chimiste.

D'un point de vue chimique, ces toxines sont de toutes **petites protéines**, très structurées, et d'une **grande stabilité** (ponts disulfure).

André Ménez donne des exemples de toxines d'origine animale. Elles possèdent entre 35 et 37 acides aminés. Ces toxines, issues d'animaux différents, ciblent pourtant toutes les canaux potassium voltage dépendant. Leur topographie fonctionnelle présente donc des points communs qu'il se propose d'identifier.

Actuellement, il est possible de synthétiser ces toxines et de définir les acides aminés indispensables à l'activité par mutations successives. La toxine d'anémone de mer (présentant une structure très compacte) et la toxine de scorpion (une « mini-protéine » présentant un double brin en feuillets, une hélice, des coudes...) ont une activité identique pour deux structures pourtant différentes ! Ce sont les mêmes acides aminés qui sont indispensables à la reconnaissance du site. Une **diade de liaison** lysine-tyrosine est identifiée.

Le but est alors de fabriquer ces mini-protéines « sur mesure » pour une activité thérapeutique. La protéine

modèle choisie est la protéine GP120 du virus HIV. Elle possède une affinité nanomolaire pour la CD4 portée par les cellules du système immunitaire. Les études de modélisation moléculaire permettent d'identifier deux sites de liaison et une phénylalanine qui recouvrent plus de 80 % des interactions. Il s'agit donc de reconstituer la portion de structure qui porte cette phénylalanine sur la toxine de scorpion. Actuellement, la partie active a pu être **reproduite sur le plan structural et fonctionnel**. La protéine synthétisée est active *ex vivo*. Cependant, ce n'est pas encore un médicament !

La toxine de scorpion ainsi modifiée est un mime de petite taille de la protéine naturelle GP120. Les recherches sont poussées plus loin, à savoir faire un « **mini-mime** » de synthèse, plus petit encore que la protéine de scorpion, ne portant que la partie indispensable à l'activité de la protéine pour augmenter l'affinité. Créer de nouvelles enzymes ! Là encore, des essais ont été réalisés. La cyclophiline est une enzyme qui n'a pas d'action protéolytique. Différentes mutations ont été réalisées pour créer cette activité par greffage de résidus acides aminés.

Les résultats obtenus montrent que l'introduction d'un petit nombre de résidus sur cette petite structure produit l'activité biologique souhaitée.

La voie de la synthèse de mimes de toxines est ouverte !...

**Julie Defretin**

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

**Nolwenn Lorcy-Leprêtre**

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

## Synthèse de molécules agissant sur le système nerveux

Conférence de **Catherine Guillou** (ICSN, Gif-sur-Yvette)

Lauréat du prix d'encouragement à la recherche en chimie thérapeutique

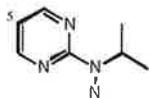
C'est une conférence très dense que nous a présentée C. Guillou, relatant ses travaux concernant la synthèse de molécules neurotrophiques, la synthèse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et une étude approfondie des complexes du fer carbonyle.

### Synthèse de molécules neurotrophiques

La recherche sur la synthèse de molécules neurotrophiques présente un grand intérêt. Ces molécules favorisent la survie des neurones, leur croissance ainsi que la réparation du système nerveux central. Ces phénomènes apparais-

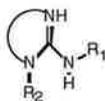
sent spontanément chez l'homme, cependant ils sont très lents et permettent rarement de récupérer l'activité motrice.

Au début des années 80, l'isaxonine (Nerfactor®) fut un médicament prescrit, mais il a dû être retiré du marché pour cause d'hépatotoxicité. Pour supprimer l'oxydation biologique possible de l'isaxonine, responsable de sa toxicité, les travaux ont porté sur la synthèse de l'isaxonine protégée sur son carbone 5 par différents substituants.



Isaxonine (Nerfactor®)

Deux composés, comportant un enchaînement guanidinique libre, ont été testés par des neurologistes de l'Association Française contre les Myopathies.

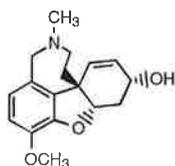


Ces molécules favorisent la croissance neuritique ainsi que la formation de jonctions musculaires. L'action est montrée au niveau du nerf sciatique (utilisation de molécules marquées). Ces molécules ont passé le stade du pré-développement industriel.

### Synthèse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

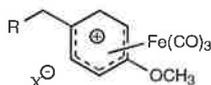
La recherche d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase entre notamment dans le cadre de la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est due à un stress oxydatif, une accumulation de substances toxiques, un défaut en neuromédiateurs, ou encore à des prédispositions génétiques.

Une molécule cible est la galanthamine. Sa synthèse a été envisagée selon deux approches non biomimétiques, contrairement à celle de Barton et Kirby, datant de 1962.

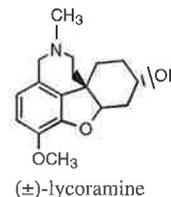


(-)-galanthamine

Une première approche, organométallique, est basée sur l'utilisation des complexes cationiques du fer tricarbonyle en série cyclique (*Tetrahedron Lett.*, **1990**, *40*, p. 4331-4334).



La seconde approche, non organométallique, est basée sur des réactions de spirocyclisation de phénol ou de spiroalkylation de phénate pour la formation du cycle à sept chaînons de la galanthamine. Quant à l'approche par une réaction intramoléculaire de Heck, elle a conduit à la synthèse totale de la (+/-)-lycoramine (*Tetrahedron Lett.*, **1999**, sous presse).

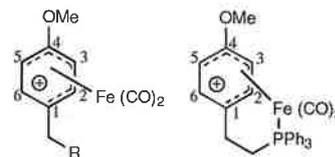


(±)-lycoramine

### Synthèse et réactivité des complexes du fer carbonyle

C. Guillou présente ensuite la synthèse des complexes ( $\eta^5$ -4-méthoxyxyclohexadiényl) fer tricarbonyle cationiques et détaille leur réactivité. Elle et son équipe se proposent de modifier la réactivité de ces complexes par l'introduction de ligand phosphine (par réaction de transfert ou échange de ligand), avec éventuellement un changement conformationnel (formation de chélates).

Ils constatent, d'une part, que l'échange d'un ligand du ( $\eta^5$ -4-méthoxyxyclohexadiényl) fer tricarbonyle, substitué en 1, par un ligand triphénylphosphine, favorise l'attaque nucléophile sur ce carbone quaternaire. D'autre part, le changement conformationnel oriente, quant à lui, la régiosélectivité de l'addition du nucléophile sur le carbone 5.



(*Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 4515-4518 ; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 12553-12564 ; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 2325-2326).

**Julie Defretin**

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

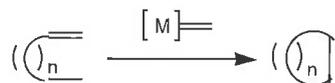
**Nolwenn Lorcy-Leprêtre**

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

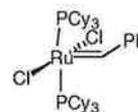
### Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts

#### Conférence de R.H. Grubbs (Pasadena)

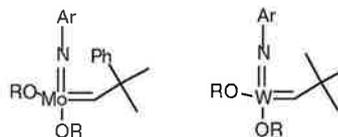
La formation de liaison C-C catalysée par un métal de transition *via* la métathèse oléfinique constitue un outil d'intérêt considérable en synthèse organique.



La première difficulté a été de déterminer le catalyseur optimal :

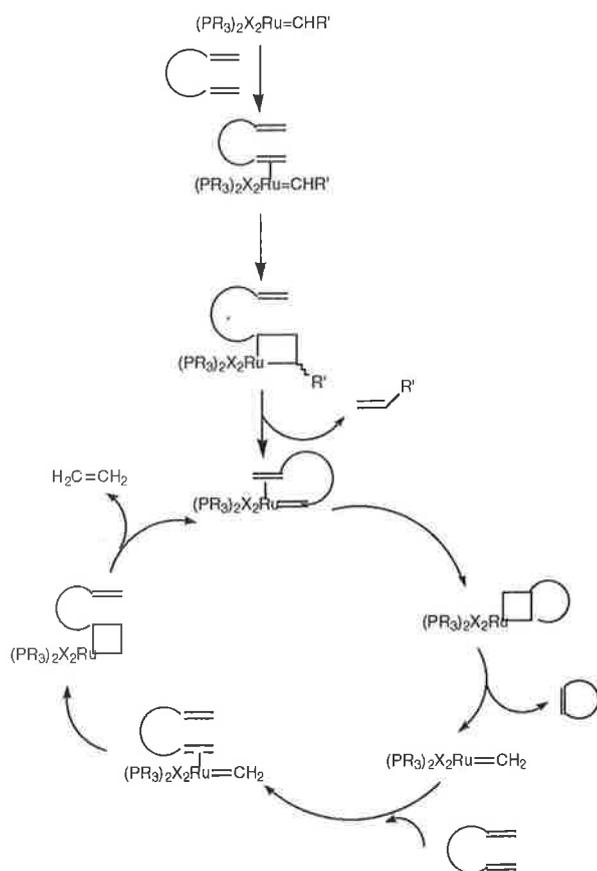


D'autres catalyseurs sont aussi utilisés :



Le mécanisme proposé est une coordination de l'oléfine avec le catalyseur pour former un complexe à 18 électrons.

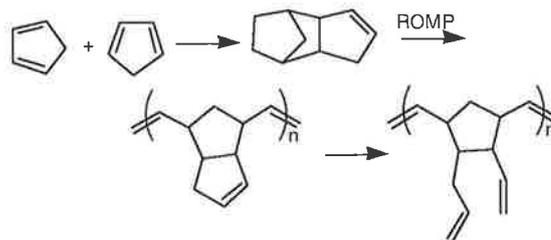
### Mécanisme proposé



L'utilité synthétique de ce type de réaction est très variée. Elle inclut la métathèse d'oléfines acycliques, la polymérisation par métathèse des oléfines cycliques (**ROMP**), la polymérisation d'alcynes, l'insertion d'un carbonyle dans un complexe métal-alcène, la polymérisation par métathèse de diènes acycliques (**ADMET**) et la métathèse de fermeture de cycles (**RCM**).

Grubbs cite l'utilisation efficace de la métathèse dans la synthèse totale de l'épothilone A (Nicolaou & Danieshelsky) et celle des caténanes.

Il présente ensuite un exemple de polymérisation par métathèse d'ouverture cyclique (**ROMP**) à partir de deux cyclopentadiènes.



La métathèse de fermeture de cycle ou RCM permet la construction de carbocycles fonctionnalisés ou d'hétérocycles [1].

Une étude systématique portant sur la nature des ligands du catalyseur  $(PR_3)_2X_2Ru=CHCHCPh_2$  a permis de montrer une meilleure activité de la RCM lorsque  $X = Cl > Br > I$  et  $PR_3 = PCy_3 > P^iPr_3 > PCy_2Ph > P^iPr_2Ph \gg PPh_3$ .

Cette métathèse peut également être réalisée avec des oléfines substituées par des allylsulfones ou des vinylboronates. Ces derniers donnent accès à des esters ou à des acides d'alcènes boroniques pouvant conduire à la formation de liaison C-C après un couplage de Suzuki [2].

Grubbs montre ainsi les performances de cette catalyse au ruthénium. Ce sont des réactions faciles à mettre en œuvre qui permettent un contrôle efficace de la stéréochimie *E* ou *Z* des oléfines synthétisées [3].

La RCM s'avère être une méthode générale, efficace, pour la synthèse de cycles insaturés à 5, 6, 7 chaînons.

Enfin, si d'autres métaux peuvent être utilisés, tels que le Mo, le W ou le Ti, le Ru, lui, demeure le catalyseur de choix.

**Julie Defretin**

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

**Nolwenn Lorcy-Leprêtre**

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

### Références

- [1] Fu G.C., Grubbs R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 3800.
- [2] Renaud J., Ouellet S.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 7995.
- [3] Tallarico J.A., Randall M.L., Snapper M.L., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 16511.

# Radioscopie de la Touraine

...ou la découverte de mariages heureux

Gilbert Schorsch

En Touraine,

cultures  
et  
activités industrielles

font bon ménage

Arrosé par la Loire et quatre de ses affluents, le département de l'Indre-et-Loire est connu pour l'harmonie de ses paysages et la variété de ses cultures. Il a été également le témoin d'épisodes marquants de l'histoire de France. Mais il ne veut pas apparaître seulement comme une grande région touristique - avec ses châteaux et ses abris troglodytiques - et gastronomique - avec ses vins et ses fromages.

Le département dispose en effet d'un passé industriel qu'une publication, intéressante et récente, a remis en mémoire [1]. Les responsables politiques et économiques locaux y trouvent la motivation pour perpétuer une tradition.

C'est de concert que le conseil général et son président Jean Delaneau, la ville de Tours et son maire Jean Germain, quoique de sensibilité politique différente, en liaison étroite avec

Michel Marchais, président de la Chambre de commerce et d'Industrie, ont décidé, depuis quelques années, de mener une politique commune de promotion du tissu industriel local.

Ensemble, ils ont mis en place une agence et un observatoire chargés d'analyser l'évolution des implantations industrielles, facilitées, il est vrai, par le passage du TGV et un réseau autoroutier bien développé. Ensemble, ils favorisent des rencontres entre industriels et investisseurs. Périodiquement, des voyages de presse thématiques - la transformation des plastiques, les entreprises américaines, la recherche publique et privée en Touraine... - sont organisés. A notre connaissance, peu de régions françaises font un tel effort systématique de communication qui porte ses fruits.

\*

Une

tradition

industrielle

Le passé industriel tient naturellement aux ressources hydrauliques. Dès le départ, elles ont contribué, par exemple, à l'installation des papeteries Descartes au bord de la Creuse, de tanneries à Château-Renault, ou d'entreprises spécialisées dans le travail des métaux, des fonderies d'Abilly travaillant la fonte aux presses Mabilles fondés pour faciliter les vendanges.

Ce passé industriel tient aussi à une réelle volonté politique. Celle des rois, de Louis XI en particulier, qui ordonne en 1470 aux consuls de la ville de Lyon d'envoyer à Tours leurs soyeux italiens, contraints momentanément à l'inacti-

tivité ! Cette délocalisation autoritaire fut une réussite qui perdure avec les soieries Jean Roze et la manufacture Le Manach, qui continuent à livrer des soieries de haut de gamme aux musées et aux grands couturiers.

Le décret que signe Napoléon III en 1855, déclarant d'utilité publique la création d'une gare de manœuvre et permettant de mettre en réseau les lignes d'Orléans, de Bordeaux et de Nantes, constitue une autre initiative dont les retombées marquent encore la région. La Compagnie des Chemins de Fer de Paris-Orléans y décide successivement l'installation, en 1910, de ses

## Une tradition industrielle basée :

- sur la géographie,

- sur de réelles volontés politiques

et

- sur des visions industrielles

## Tradition et modernité

se marient

pour développer l'emploi

ateliers de réparation ferroviaire et, en 1926, de son magasin général. L'implantation récente d'entreprises telles que Faiveley, leader mondial de l'électronique embarquée pour le matériel ferroviaire et du captage de courant - leur pantographe a permis à la SNCF de battre le record mondial de vitesse sur rail - en est une retombée directe ; comme celle aussi de Socofer - leader mondial dans la fabrication des trains aspirateurs pour le nettoyage et l'entretien des voies de métro ou de souterrains, en particulier du tunnel sous la Manche.

Vision industrielle aussi d'Alfred Mame qui, dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, intègre dans une même entreprise tous les métiers de la diffusion du livre pour garder la maîtrise totale de la chaîne graphique, de la fabrication du papier à l'édition. La maison Mame, spécialisée dans la belle imprimerie et la reliure de qualité, bénéficie aujourd'hui d'unités de photocomposition et de photogravure modernes. Elle est actuellement l'imprimeur des musées nationaux et des collections de

prestige des grands éditeurs français.

Plus près de nous, à l'aube des Trente Glorieuses, c'est sous l'impulsion de Michel Debré, député-maire d'Amboise, que la région s'adapte à l'évolution industrielle. Les plastiques et les caoutchoucs synthétiques remplacent ou complètent les matériaux traditionnels. Une nouvelle vague d'entreprises y décide leur implantation : Michelin, Hutchinson et Tupperware s'installent à Joué-lès-Tours. Dans leur sillage, des entrepreneurs locaux développent des usines de transformation de matières plastiques dans la région de Langeais (Plastivaloir, Polyflex...) [2].

Simultanément, l'énergie électrique d'origine nucléaire remplace l'énergie hydraulique. Les travaux de construction de la centrale de Chinon s'étalent de 1957 à 1961. La première tranche injecte ses premiers kilowatts sur le réseau en 1963. Ces premiers réacteurs sont progressivement arrêtés et remplacés par les réacteurs de Chinon B, plus modernes, qui entrent en service entre 1982 et 1987.

★

Ces brefs rappels illustrent la capacité d'une région à saisir les opportunités et à s'adapter. La récente visite à Château-Renault en témoigne encore. Ses tanneries ont été arrêtées en 1985. La fabrication de « vêtements sportwear » par Arche, de produits chimiques par Protex, devenu Syntron [3], celle d'engrais horticoles par Algochimie continuent à s'y développer. Radiall s'y implante et acquiert une position de pointe pour la fabrication de connecteurs multicontacts pour les applications haute technologie...

Tradition et modernité se conjuguent donc pour maintenir et développer une structure d'emplois très diversifiés. La

chimie y occupe une place déterminante, la première même (avec 20 % des emplois, voir *tableau I*), si l'on additionne chimie, pharmacie et transformation des caoutchoucs et matières plastiques. La taille et les activités des entreprises les plus significatives sont données dans les *tableaux II et III*, et sans prendre en compte les industries de consommation - papier et carton, édition et imprimerie, textile et habillement, cuir et chaussures..., grosses consommatrices de produits chimiques - et l'électronique qui se base sur du silicium très pur, dopé et imprimé, pour se développer.

★

La coexistence pacifique d'entreprises nationales d'envergure européenne (ST-Microelectronics<sup>1</sup>, ex-Thomson-Semiconducteurs, Saft du groupe Alcatel, Synthelabo... en dehors des Michelin et Hutchinson déjà cités...) - et, dans leur sillage, la création d'entreprises régio-

nales, très exportatrices, à l'image de Plastivaloire [3] -, avec des entreprises étrangères de renommée mondiale, constitue un autre enrichissement intéressant. Elle témoigne en tout cas de l'attractivité de la Touraine. Certaines entreprises, comme les américaines Pfizer à

**Cohabitation enrichissante****d'entreprises nationales  
et régionales**

avec

**des entreprises étrangères**

Amboise ou Tupperware à Joué-lès-Tours, et le suédois SKF à Saint-Cyr-sur-Loire, leader mondial des roulements à rotule sur deux rangées de billes, capables de gérer les défauts d'alignement - se sont implantées directement pour construire leur tête de pont en Europe. D'autres, au contraire, ont racheté des installations existantes - tel Astra à Monts -, ou des entreprises familiales pour les développer. Les poupées Corolle - entreprises familiale créée en 1976 - sont rachetées dès 1989 par l'américain Mattel, le créateur de Barbie, leur sœur aînée. De même, la Société Poirier, leader européen dans la fabrication de fauteuils roulants pour handicapés, est reprise par l'américain Invacare. Preuves de la reconnaissance du savoir-faire et de la compétitivité des entreprises familiales d'origine. Aussi, n'est-il pas étonnant qu'un emploi sur quatre en Touraine soit offert par une entreprise à capitaux étrangers, américains ou suédois en tête. La Chambre de Commerce américaine en France vient d'ailleurs d'ouvrir

une antenne à Tours, actuellement dirigée par Mme Petot, DG des Poupées Corolle.

Trois secteurs sont particulièrement sous contrôle étranger : la chimie-pharmacie (67 % des emplois), l'équipement mécanique (66 %) et la construction électrique et électronique (47 %). La chimie étrangère s'est incontestablement engouffrée dans le vide laissé par la chimie française, concentrée autour des trois grandes métropoles nationales. Ce n'est inquiétant qu'en apparence, car cette présence étrangère profite, par exemple dans la pharmacie, à des structures régionales telles les Laboratoires Chemineau à Vouvray, spécialisés dans la fabrication et le développement sous contrat de produits pharmaceutiques, ou à Cebiphar à Fondettes, société-conseil dans le contrôle et l'enregistrement des médicaments...

<sup>1</sup>ST-Microelectronics se place actuellement parmi les leaders européens de semi-conducteurs « discrets », c'est-à-dire comportant une seule fonction électronique transformation de courant, interrupteur et variateur de puissance, protection des circuits, mise en court-circuit...).

\*

**Un effort de recherche****complémentaire entre :**• **organismes de recherche**• **entreprises privées**• **et l'université**

Mais l'activité industrielle de la Touraine ne se limite pas à des activités de production. Le voyage d'étude consacré récemment aux centres de recherche publics et privés a montré que l'effort de recherche accompagne systématiquement l'innovation. Même si, comme semblent le déplorer les responsables locaux, cet effort n'est pas exactement en phase avec les poids respectifs des secteurs correspondants. Dans l'ordre, ce sont l'agro-alimentaire, puis respectivement la pharmacie, les cosmétiques et l'électronique qui arrivent en tête.

Cet effort de recherche est réparti entre :

- des organismes de recherche publics (CEA/Le Ripault - 900 personnes sur les matériaux -, et INRA/Nouzilly - 500 personnes sur la production et la recherche animale...),
- les entreprises (Pfizer, ST-Microelectronics, Nestlé, Synthelabo...),
- et les 40 laboratoires de l'université, dont près de la moitié sont associés aux grands organismes de recherche.

Créée au début des années 70, l'uni-

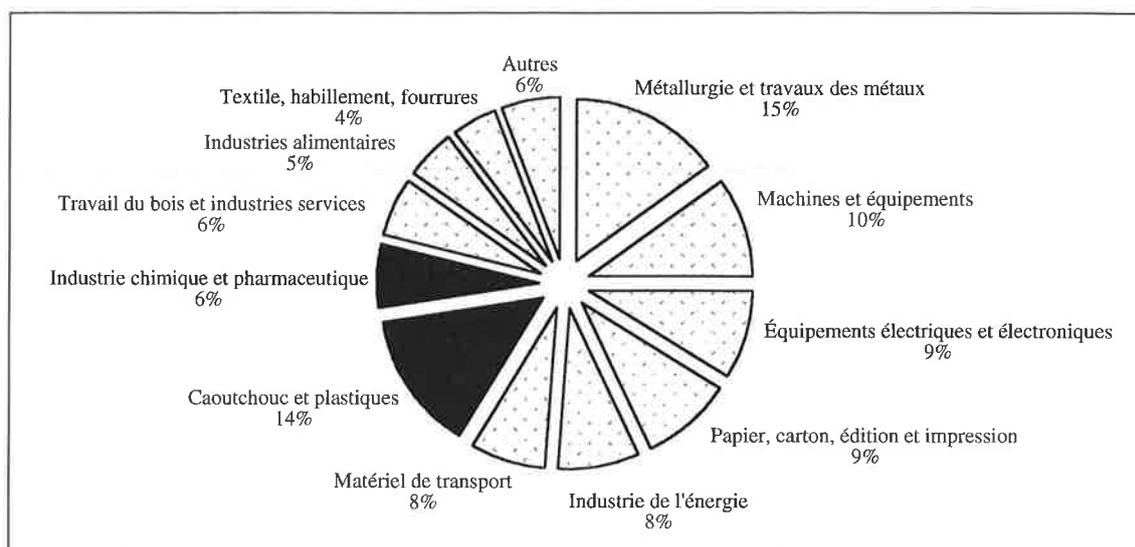
versité François Rabelais (23 500 étudiants/1 000 enseignants-chercheurs pour 300 000 habitants dans l'agglomération de Tours) est une université jeune, généraliste et pluridisciplinaire. Elle se développe dans quatre grands secteurs, dont deux techniques :

- la biologie et la santé, pour lesquelles a été mis en place un plateau d'équipement lourd pour l'analyse des systèmes biologiques,

- les structures et systèmes qui développent les disciplines de base traditionnelles pour l'ingénieur : l'informatique, l'électronique et la mécanique pour les cadres qui travailleront dans le domaine des matériaux et de la microélectronique de puissance.

Cette université a su se mettre au diapason des préoccupations techniques régionales, sans renier la tâche principale de l'université, à savoir la formation et le développement des connaissances. Son président, Jacques Gautron y veille scrupuleusement. Nous l'avons constaté à deux reprises. Implanté depuis 1996 dans le Centre de Recherche de ST-Microelectronics, le

**Tableau I** - Emploi salariés industriels par secteur d'activité (septembre 1999).



**Tableau II** - Les principales entreprises de l'industrie chimique et pharmaceutique.

Nom	Commune	Effectifs	Produits
<b>Pfizer</b>	Poré-sur-Cisse	630	Spécialités pharmaceutiques
<b>Synthélabo</b>	Tours	360	Spécialités pharmaceutiques
<b>Astra</b>	Monts	180	Spécialités pharmaceutiques et vétérinaires
<b>Lab. Chemineau</b>	Vouvray	150	Produits pharmaceutiques, cosmétiques et vétérinaires
<b>Synthron</b>	Auzouer-de-Touraine	124	Produits chimiques industriels
<b>Lab. Delmas</b>	Chambray-les-Tours	124	Spécialités pharmaceutiques
<b>Indena</b>	Tours	119	Matières actives (pharmacie, cosmétiques)

**Tableau III** - Les principales entreprises de la transformation des caoutchoucs et plastiques en Indre-et-Loire.

Nom	Commune	Effectifs	Produits
<b>Michelin</b>	Joué-lès-Tours	2030	Pneumatiques
<b>Plastivaloire</b>	Langeais	480	Injection de matières plastiques
	Chinon	130	Chaudronnerie plastique
<b>Hutchinson</b>	Joué-lès-Tours	500	Tuyaux et transmissions en caoutchoucs et plastiques
<b>Tupperware</b>	Joué-lès-Tours	474	Boîtes et emballages alimentaires plastiques
<b>Pullflex</b>	Saint-Martin-le-Beau	194	Pièces techniques en caoutchouc et plastiques
<b>Polyflex</b>	Langeais	188	Flaconnage plastique
<b>Davoise Orlyplast</b>	Château-Renault	107	Emballage de luxe, cartons et plastiques

La recherche

et

l'innovation

fécondent

les activités

industrielles régionales

Conclusion

Laboratoire de Micro-électronique de puissance travaille directement sur les systèmes de conversion d'énergie à base de silicium, en particulier sur la protection contre les surcharges. Il entretient des collaborations avec ses homologues français (LEG et LETI à Grenoble, LAAS et CEMES à Toulouse...). Il ne s'agit pas d'une véritable équipe mixte, au sens classique. Aucun ingénieur ou technicien de l'industrie partenaire n'est intégré directement à l'équipe. Preuve d'une confiance mutuelle symptomatique.

Pour qui est sensible à l'application de travaux de recherche, et de leur valorisation en partenariat avec l'industrie, la présentation des axes de recherche de l'université dans le domaine médical fut un vrai moment de bonheur. Tout en utilisant des techniques classiques d'un laboratoire de physique (RMN, nanosizer, ultrasons...) ou d'analyse médicale ou pharmacocinétique (imagerie radioisotopique, à l'interface biologie/physique nucléaire), les professeurs Alain Le Pape et Patrice Diot, avec leurs collaborateurs, ont parfaitement montré qu'il était possible de mettre à la disposition des entreprises locales leurs compétences en physique et en analyse, tout en continuant une recherche d'avant-garde d'un très bon niveau. Retenons trois exemples :

- Celui de l'imagerie radioisotopique qui permet à l'équipe d'aborder simultanément avec Phoenix (une COB : « Contrat Research Organisation », la distribution des vecteurs viraux en thérapie génique et, avec Poirier-Invacare, le développement d'un traitement par aérosol des mucoviscidoses par des anti-protéases après une mise au point basée sur un suivi *in vivo* de l'inhalation par l'imagerie des macrophages pulmonaires.

- Celui de la RMN, utilisée en imagerie médicale traditionnelle, mais qui peut être transformée en imagerie quan-

titative rapide et appliquée comme marqueur précoce de l'ischémie cérébrale périnatale. La RMN du  $^{31}\text{P}$  a aussi permis de suivre le métabolisme de la peau et de distinguer ainsi la phospho-créatine du phosphate inorganique dont le rapport règle le vieillissement de la peau. Ce domaine intéresse évidemment beaucoup l'industrie des cosmétiques.

- Enfin, les signaux ultrasonores permettent de faire de l'ostéo-densimétrie ou de l'échographie haute résolution de la peau. Développées à l'initiative des professeurs Léandre Pourcelot et Jean-Claude Besnard, ces techniques ultrasonores avaient déjà été utilisées pour faire entre autres les bilans de santé des cosmonautes.

Dans les deux derniers cas, la mise en place de deux structures d'interface, respectivement Spincontrol et GIP Ultrasons, ont permis de valoriser concrètement ces travaux de recherche, tout en donnant la possibilité aux chercheurs de protéger leurs travaux et de publier ensuite. GIP Ultrasons travaille directement en collaboration avec des sociétés telles que Vermon, spécialiste du contrôle non destructif par ultrasons, Marconi ou Matra Space, tout en laissant aux chercheurs du Laboratoire ultrasons, signaux et instrumentation de l'université, la possibilité d'appliquer les ultrasons à d'autres travaux exploratoires (la maturation des fromages, ou le contrôle de la fécondité des œufs au 1<sup>er</sup> jour, dont l'impact s'avère important dans l'élevage avicole...).

Preuves qu'en Touraine, l'esprit d'entreprise reste toujours vivace et qu'il est très orienté vers des préoccupations pratiques. A l'image de Jean-Antoine Chaptal qui, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, a développé près d'Amboise la culture de la betterave et sa transformation en sucre [4]

\*

Cette radioscopie de la Touraine montre qu'au pays de Rabelais et de Descartes, imagination et raison ont été et restent au pouvoir.

Des activités traditionnelles poussées à leur perfection (vins, fromages...,

mais aussi édition et soieries), une mémoire pour les activités abandonnées (les musées du nucléaire dans un réacteur désaffecté de Chinon ou celui de la tannerie à Château-Renault...), des pôles de compétence globalement bien

## Impressions de Touraine :

• des exemples  
d'intégration réussie

• un modèle  
à suivre

définis (des sciences de la vie à l'électronique en passant par la mise en forme des matériaux...), un flair et une capacité d'intégration des nouvelles technologies (du nucléaire à l'électronique en passant par la biologie...), tels paraissent être les atouts actuels de la région.

Bref, la Touraine est en train de contredire Balzac. Contrairement à ce que décrivait l'auteur de *La Comédie humaine* dans ses romans, il y a des mariages qui réussissent ! Tradition et modernité, grandes et petites entreprises, nationales et étangères, recherche fondamentale et recherche appliquée sont autant d'exemples d'une intégration réussie dont la Touraine se fait une spécialité et dont il faudra suivre avec attention le devenir.

Tout au plus faut-il s'interroger. L'analyse, au niveau d'un département, telle qu'elle est menée actuellement par l'Observatoire économique de la Touraine est-elle judicieuse ? Les départements limitrophes n'ont-ils pas un profil équivalent ? Ne faudrait-il pas élargir cette analyse à la région Centre pour la rendre encore plus significative

et opérationnelle ?

Par ailleurs, les travaux ont été jusqu'à présent très analytiques. Une phase de synthèse et de prospection, basée sur les compétences techniques réelles et sur leurs possibilités d'intégration dans le paysage industriel local sera certainement nécessaire dans le futur. C'est ainsi que, par exemple, les capteurs et l'appareillage médicaux, dont la région s'est faite une spécialité, se sont tout naturellement développés à l'interface du domaine biologique et de celui de la maîtrise et de la régulation des techniques analytiques. Quels sont les nouveaux domaines qui pourront naître à partir des compétences actuellement recensées ? Telles sont certainement les questions sur lesquelles se penchent les responsables techniques et politiques locaux. Nous n'avons pas eu le réflexe de leur poser la question à l'issue du dernier voyage.

Bref, la Touraine trace la voie et donne une image plutôt réconfortante du dynamisme industriel régional. Puissent d'autres régions en suivre l'exemple...

### Références

- [1] Jean Maussion, Claude Chéron, Marc Jauneaud, Industries de Touraine, Éditions Alfil.  
 [2] *L'Actualité Chimique*, avril 1999, p. 43-46.  
 [3] *L'Actualité Chimique*, octobre 1999, p. 41.  
 [4] *L'Actualité Chimique*, juillet 1997, p. 34.

# L'industrie chimique française retrouve la croissance

**R**ené Deleuze, président de l'Union des Industries Chimiques (UIC\*) a présenté l'activité de l'industrie chimique française en 1999, et les perspectives pour 2000 (conférence de presse du 21 mars 2000).

## Bilan de l'activité en 1999

• Après un début d'année difficile, l'industrie chimique française a retrouvé la voie de la croissance : en 1999, son indice de production en volume a augmenté de 3,3 % par rapport à celui de l'année précédente (figure 1).

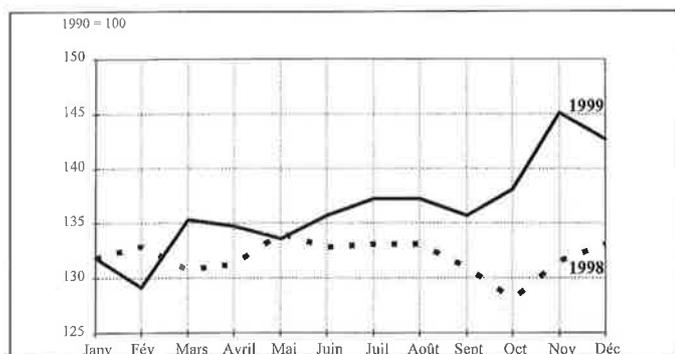


Figure 1 - Production de l'industrie chimique française : évolution en 1998 et 1999 (en volume, indice mensuel CVS). Source : INSEE.

Cette croissance est supérieure à celle de l'ensemble de l'industrie manufacturière française (+ 2,5 %) comme à celle du PIB (+ 2,7 %).

Ce résultat est dû, en particulier (figure 2), aux matières plastiques (+ 4,2 %), à certaines activités de la parachimie comme les peintures (+ 4,7 %), à la pharmacie (+ 7,4 %) et aux parfums et produits de toilette (+ 9,5 %) ; hors pharmacie, la chimie a progressé de 2,2 %.

De même qu'en 1998, la demande intérieure, de la part des ménages comme des secteurs industriels, a constitué le principal soutien de l'activité, renforcée en cours d'année par le retour à la croissance de la demande en provenance de l'étranger.

• Le chiffre d'affaires de l'industrie chimique française, estimé à 480 milliards de francs pour 1999 (contre 465 milliards en 1998), témoigne encore une fois de la faiblesse des prix des produits chimiques (figure 3) : pour l'ensemble du secteur, ceux-ci ont enregistré une baisse de 1,2 % par rapport à l'année précédente, baisse particulièrement sensible dans la chimie organique (malgré le renchérissement du prix du pétrole et l'appréciation du dollar).

\* UIC, Le Diamant A, 92909 Paris-La Défense Cedex.  
Tél. : 01.46.53.11.00. Fax : 01.46.96.00.59.  
E-mail : uicgeneral@uic.fr  
Serveur : http://www.uic.fr

	1998/97	1999/98
Chimie minérale	- 1,1	- 2,6
Chimie organique	+ 1,9	+ 2,6
Parachimie	+ 0,1	+ 2,8
Savons, parfums et produits d'entretien	+ 4,3	+ 3,8
↳ Chimie hors pharmacie	+ 1,5	+ 2,2
Pharmacie	+ 9,2	+ 7,4
↳ Ensemble de la chimie	+ 3,2	+ 3,3

Figure 2 - Évolution de la production de l'industrie chimique française par secteurs (en volume et en %). Source : INSEE.

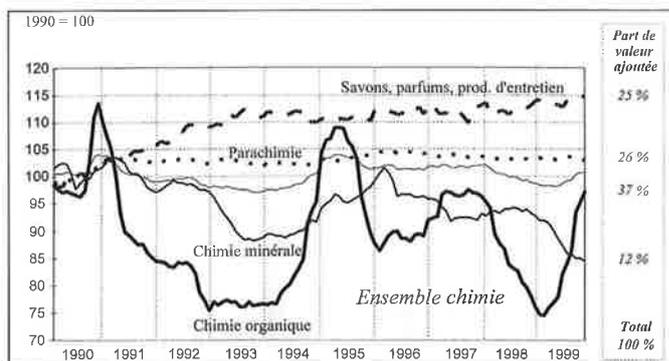


Figure 3 - Prix des produits chimiques à la production en France 1990-1999. Source : INSEE.

• Profitant de la croissance des échanges mondiaux (maintien à un niveau élevé de la demande américaine, sortie de crise de l'Asie, réactivation de l'économie de l'Union européenne), ainsi que de l'appréciation du dollar par rapport à l'euro, la chimie française a accru ses exportations de 4,8 % par rapport à 1998, tandis que ses importations, sous l'effet de la demande intérieure, augmentaient de 5,2 % (figures 4 et 5).

Le solde bénéficiaire de ses échanges extérieurs s'est maintenu à un niveau élevé : 53 milliards de francs (deuxième solde bénéficiaire de l'industrie manufacturière, immédiatement derrière celui de l'automobile).

• Poursuivant leur mouvement à la hausse entamé en 1995, les dépenses d'investissements physiques se sont accrues de 6 % par rapport à l'année précédente et s'élèvent à 23,2 milliards de francs.

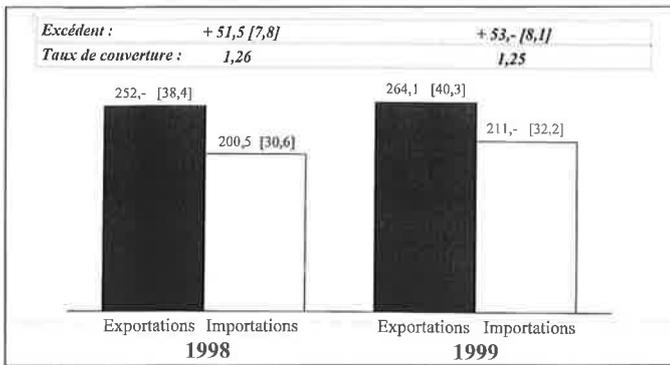


Figure 4 - Commerce extérieur de l'industrie chimique française en 1998 et 1999 (en milliards de francs et milliards d'euros). Source : Douanes.

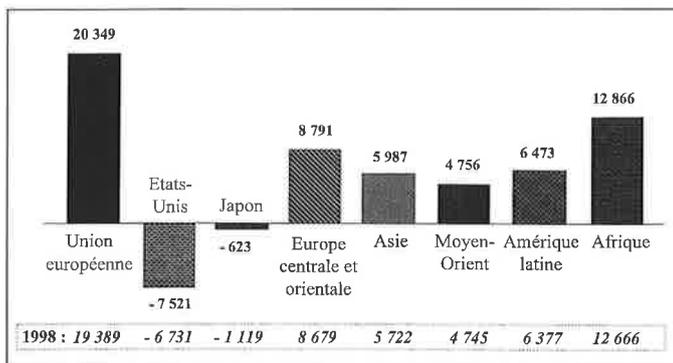


Figure 5 - Solde commercial de produits chimiques par grandes zones géographiques en 1999 (en millions de francs). Source : Douanes.

Les dépenses de recherche-développement de l'ensemble chimie/pharmacie placent ce secteur au premier rang des secteurs économiques dans ce domaine : 29 milliards de francs en 1997 (dernier chiffre connu).

• En 2000, l'industrie chimique française devrait tirer profit de la bonne santé de l'économie nationale comme de l'économie européenne, voire mondiale, et pourrait afficher un taux de croissance de 5 %.

## L'industrie chimique et les économies d'énergie

L'industrie chimique, qui contribue à la réduction de la consommation d'énergie et à la lutte contre l'effet de serre, milite pour un abandon du projet de taxe sur l'énergie en proposant un contrat de branche.

L'industrie chimique, en France, est le premier consommateur industriel d'énergie (25 % de l'électricité et 40 % du gaz naturel à usages industriels).

Elle paie cette « énergie de process » environ 25 % plus cher que l'industrie chimique américaine et la transposition restrictive et tardive des directives de libéralisation des mar-

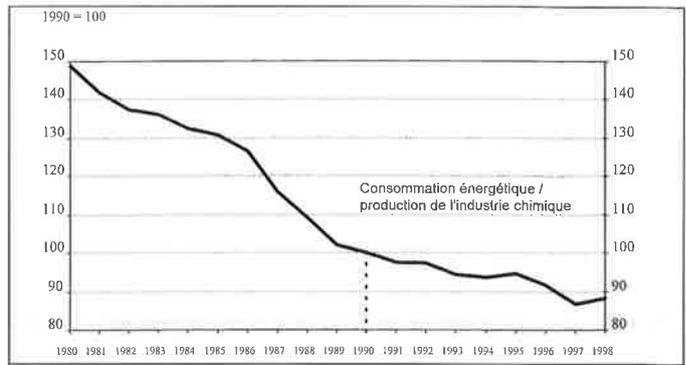


Figure 6 - Efficacité énergétique de l'industrie chimique française. Source : Eurostat, UIC.

chés de l'électricité et du gaz ne peut qu'affecter sa compétitivité internationale et européenne.

Elle a, depuis 20 ans, régulièrement amélioré son indice d'intensité énergétique spécifique (c'est-à-dire le rapport de sa consommation énergétique - hors énergie matière première - à sa production en volume), passant d'un indice 150 en 1980 à un indice 100 en 1990 (année de base) et à un indice prévisionnel de moins de 90 en 2000 (figure 6).

Cette évolution traduit à la fois un effort d'économie d'énergie et également une orientation progressive vers une chimie moins « énergivore » mais dont, néanmoins, les limites sont celles des lois de la thermodynamique.

La décision prise par le gouvernement, au mois de février 2000, d'élargir la TGAP aux consommations intermédiaires d'énergie pour 2001 conduit à imposer des charges supplémentaires à l'industrie chimique et ne peut aller qu'à l'encontre des réductions de consommation énergétique et à l'encontre de la protection de l'environnement.

L'industrie chimique, à l'origine de l'« Engagement de progrès », milite fortement pour un abandon du projet de taxe sur l'énergie et propose un contrat de branche avec objectif de réduction des émissions de gaz à effet de serre comportant :

- un accord-cadre pour l'ensemble de l'industrie chimique sur une réduction des émissions de six gaz à effet de serre en 2010 par rapport à 1990 (en conformité avec le protocole de Kyoto) ;

- pour les grandes entreprises, une déclinaison individuelle sous forme d'accords négociés, avec la mise en place de pénalités - positives ou négatives - sous forme de permis négociables ;

- un audit régulier (tous les trois ans) pour les PME avec, si nécessaire, une assistance technique et financière, en collaboration avec l'Ademe.

Par ailleurs, des contrats multisociétés regroupant des entreprises appartenant souvent à des branches différentes et s'orientant vers la mise au point de produits de substitution à contenu énergétique plus faible, pourraient également faire l'objet d'incitations financières de la part de l'État.

# Les statuts du savoir et la transposition didactique en chimie organique

## III - Les propriétés acido-basiques des composés organiques

Raymond Le Goaller\*/\*\* maître de conférences, Aubin Loumouamou docteur en didactique

**Summary :** Knowledge status and didactic transposition. III - The acido basic properties of the organic compounds.

Acido basic properties of organic species are, in university education, expressed in pKa terms and explained by molecular properties concepts. For long time experts and chemists are thinking that they are more explained by extrinsic than by intrinsic factors. This paper is concerned by the epistemologic evolution of this knowledge. The gap between experts message and teachers message is able to open a pedagogic problem.

**Mots clés :** Propriétés acido-basiques, épistémologie, transposition didactique, statuts des savoirs.

**Key-words :** Acido basicity properties, epistemology, didactic transposition, knowledge status.

Depuis 1964, plusieurs articles [1], parus dans des revues destinées à l'enseignement, ont attiré l'attention sur les risques que présente la prévision des propriétés des acides et des bases organiques en solution aqueuse à partir de la seule considération des effets électroniques moléculaires que sont les effets inductifs, mésomères et d'hybridation.

La survivance de ces théories dans l'enseignement donne une idée assez claire des résistances à l'évolution du savoir à enseigner, des difficultés de la transposition didactique et de l'inexorable accroissement de la distance entre savoirs savants et savoirs enseignés que nous avons déjà souligné à propos des additions électrophiles des halogénures d'hydrogène sur les composés éthyléniques [2]. La relation entre la science telle qu'elle se fait et telle qu'elle s'enseigne a été examinée dans d'autres disciplines [3], mais, à notre connaissance, assez peu en chimie. Dans cet article nous reprenons les points forts qui ont marqué, au cours de ce siècle, l'évolution de la pensée des chimistes, concernant ces propriétés acido-basiques. L'aventure des savoirs peut en effet expliquer les messages de l'enseignement. M. Artigue [4] par exemple, à propos des mathématiques, pense que : « Alors que l'école vit sur la fiction consistant à voir dans les objets d'enseignement des copies simplifiées mais fidèles des objets de la science, l'analyse épistémologique, en nous permettant de comprendre ce qui gouverne l'évolution de la connaissance scientifique, nous aide à prendre conscience de la distance qui sépare les économies des deux systèmes ».

### Le savoir savant : aspect historique

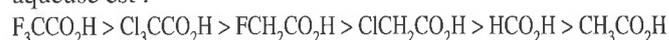
#### Les observations et les premières théories

L'histoire savante commence par une phase d'observation expérimentale et empirique : Ostwald, au début du siècle, montre que les acides chloroacétiques sont plus acides que l'acide acétique lui-même.

Dès 1916, G.N. Lewis [5] suggère à titre d'explication que le fait est dû au déplacement des électrons de la liaison O-H par les atomes de chlore électro-négatifs. La suggestion sera à l'origine de l'identification de l'effet inductif et s'intègre parfaitement à la théorie des mécanismes réactionnels d'Ingold, vers 1935. L'argument possède à cette époque le statut de « théorie », c'est-à-dire qu'il a une fonction explicative et est utilisé comme « preuve évidente » de l'effet inductif donneur des groupes alkyles et attracteur des atomes d'halogènes. Le thème donne lieu à de nombreuses études [5]. En choisissant bien les exemples, il est effectif qu'on peut montrer un parallélisme clair entre le nombre d'atomes d'halogènes substituants ainsi que celui des groupes alkyles, et le pKa en solution aqueuse, ce qui autorise le schéma suivant illustrant l'influence des groupes « attracteurs » et des groupes « donneurs » sur les pKa par leur contribution à la densité électronique de la liaison O-H et, par voie de conséquence, à l'énergie interne associée :



Par exemple, l'ordre d'acidité décroissante en solution aqueuse est :



\* Laboratoire interdisciplinaire de didactique des sciences expérimentales, bât. chimie recherche, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9. Tél. : 04.76.51.41.86. E-mail : rlegoall@club-internet.fr

\*\* Adresse actuelle : Le Champ carré n° 1, 38330 Montbonnot. Tél. : 04.76.90.04.49.

On observe néanmoins de nombreuses inversions par rapport à l'ordre prévu, qui sont expliquées par des considérations particulières. Par exemple, Dippy [6], en 1939, explique l'abaissement de l'acidité accompagnant le passage de l'acide propionique à l'acide butyrique (actuellement propanoïque et butanoïque) par une éventuelle liaison hydrogène entre le OH et le CH<sub>3</sub> terminal. On peut trouver dans ce premier exemple l'illustration de la doctrine de T.S. Kuhn [7] : les organiciens découvrent des faits qui ne s'inscrivent pas correctement dans leur théorie des mécanismes réactionnels décrits dans le paradigme de Lewis, mais qui ne peuvent encore autoriser l'émergence d'un autre paradigme. Ils apportent donc des modifications de leur théorie sous forme d'exceptions qui vont se multiplier.

Plusieurs auteurs tels Wheland, Hammett, ou Waters, dans les années 40-45, doutent de la validité de la théorie, en faisant remarquer que cet effet peut se manifester sur l'enthalpie de la réaction, mais qu'il existe des réactions pour lesquelles les variations d'entropies sont décisives. Les organiciens (Ingold notamment) répondent que ce n'est pas le cas de la majorité des réactions organiques. Le fait est même érigé en principe : « *habituellement dans les réactions organiques, la variation d'entropie est faible* », qui trouve plusieurs applications, par exemple pour expliquer la régiosélectivité des additions électrophiles : la théorie résiste.

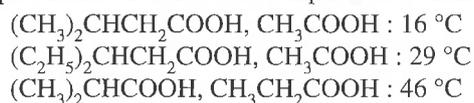
L'étude des pKa des couples ammoniums/amines va constituer le « noyau dur » des travaux. La série montre, en effet, une inversion dans l'ordre attendu : conformément à l'effet inductif des alkyles, l'ammoniac est moins basique que la méthylamine (20 fois), elle-même moins basique que la diméthylamine (1,5 fois), mais la triméthylamine n'est guère plus basique que l'ammoniac (3 fois). L'explication des chimistes suppose que dans ce cas, un effet stérique déstabilise la forme ammonium. Néanmoins, il n'est pas observé lors de la formation des complexes avec l'iode, pourtant bien plus volumineux que le proton, dans l'hexane. Les calculs théoriques montreront un peu plus tard que cet effet serait beaucoup trop faible pour constituer une justification [5d].

Le problème scientifique est rapidement bien défini : il s'agit de connaître l'origine de ces variations : « *phénomène primaire dû aux substances elles-mêmes ou effets indirects dus aux solutions* » dit H.C. Brown [9] qui tente une première détermination des basicités en phase vapeur en mesurant la pression résultant de la décomposition des sels d'ammoniums du triméthylbore, selon l'équilibre :



Ses résultats confirment l'ordre habituel, en situant la triméthylamine entre l'ammoniac et la méthylamine (mais l'encombrement de BMe<sub>3</sub> est sans doute incomparable à celui de H). Ils seront les derniers en faveur de la théorie.

- En 1952, Everett [10a] montre que les pKa des acides carboxyliques varient de façon non linéaire et différente selon les termes, avec la température et qu'il peut y avoir croisement des courbes obtenues, ce qui ne peut être expliqué par des propriétés moléculaires intrinsèques. Par exemple, les températures d'inversion des couples suivants sont : (le premier cité étant le plus fort en-dessous de la température d'inversion) :



Cette étude thermodynamique en fonction de la température permet d'accéder aux termes enthalpiques et entropiques. Elle montre sans ambiguïté que dans tous les cas, déterminés à 298 K, le terme enthalpique  $\Delta_r H^\circ$  est très nettement inférieur au terme entropique  $T\Delta_r S^\circ$  et, qui plus est, varie en sens inverse de celui attendu de l'effet inductif, ce qui établit bien la prééminence de l'effet extrinsèque du solvant dans la dissociation de ces acides en solution aqueuse. Le *tableau I* (valeurs en joules/mol.) en donne quelques exemples :

Tableau I.

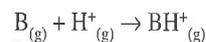
Acide	$\Delta_r G^\circ_{298}$	$\Delta_r H^\circ_{298}$	$-T\Delta_r S^\circ_{298}$	$\Delta_r C^\circ_p$
HCOOH	21416	- 172	22120	- 175
CH <sub>3</sub> COOH	27145	- 439	27565	- 155
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	27824	- 753	28131	- 156

Dès 1952, il est donc parfaitement clair que ce sont les effets extrinsèques attribués à la solvation des espèces concernées par l'équilibre (et qui mettent en jeu un effet enthalpique et un effet entropique fort) qui déterminent en réalité l'acidité en solution aqueuse. Le résultat est confirmé par une autre étude sur les phénols [10b]. La théorie proposée par les organiciens, vers 1935, change de statut et devient une théorie naïve, non porteuse d'explication. L'exemple illustre la notion d'écologie des savoirs, qui naissent, vivent un temps dans une communauté et meurent, éliminés par d'autres savoirs ou croyances scientifiques.

### Première rupture épistémologique

A partir de ces travaux, les conceptions des experts se modifient radicalement et l'arrivée des techniques de spectrographies de masse, couplées à la méthode comparative proposée par Everett et consistant à étudier le comportement d'un couple acide/base par rapport à un couple de référence :  $(A_1H + A_2 \rightleftharpoons A_1^- + A_2H)$  vont permettre un nouveau bond en avant en autorisant des mesures en phase gazeuse, donc au niveau moléculaire.

Munson [11] d'abord, montre que, dans cette phase, on observe pour les amines la séquence prévue par l'effet inductif : l'ordre  $NH_3 < CH_3NH_2 < (CH_3)_2NH < (CH_3)_3N$  (< signifiant moins basique que) et que pour les alcools, conformément aux prévisions, l'ordre de basicité observé est bien :  $H_2O < CH_3OH < CH_3OCH_3$ , par contre, le méthanol se révèle plus acide que l'eau. L'argument « effet inductif » valable pour justifier la basicité ne l'est plus pour l'acidité d'une même espèce (ce qui a conduit certains à dire que les alkyles pouvaient être, selon les cas, attracteurs ou donneurs). Pour cet auteur, l'affinité protonique (PA) égale à l'opposé de la valeur de l'enthalpie de la réaction, constitue une mesure directe de la force de la base, le facteur entropique étant faible en phase gazeuse :



$PA_{(B)} = -\Delta_r H^\circ$  peut être obtenu à partir de données thermodynamiques :

$$= -[\Delta_f H^\circ_{(BH^+)} - \Delta_f H^\circ_{(H^+)} - \Delta_f H^\circ_{(B)}]$$

Ce thème, « étude de l'acidité et de la basicité des espèces organiques en phase gazeuse » va constituer dès lors, un sujet fécond, aux résultats surprenants et déstabilisants pour les tenants de « l'explication classique ». L'étude bibliométrique

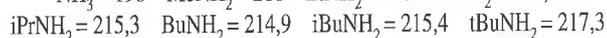
indique 370 publications de 1968 à 1996, le sujet se développant en deux périodes : la première (1965-1985) rapporte des observations expérimentales, utilisant des techniques de plus en plus évoluées, justifiées par des calculs thermodynamiques et la deuxième (1980-1996), des calculs théoriques dans le paradigme quantique dans le but de découvrir la cause ultime de ces propriétés [12]. Nous ne considérons ici que les cas les plus fréquemment rencontrés dans l'enseignement, c'est-à-dire, concernant les amines, les alcools, les acides carboxyliques et les phénols.

- Kebarlé [13] confirme les résultats de Munson et montre, en outre, que l'aniline et la pyridine sont (en phase gazeuse) des bases plus fortes que l'ammoniac, en dépit des effets inductifs et de résonance du phényl. La compétition entre aniline et cyclohexylamine révèle un transfert protonique de la cyclohexylamine à l'aniline avec un  $\Delta rG_{300}^{\circ}$  de l'ordre de 11 kcal.mol<sup>-1</sup>.

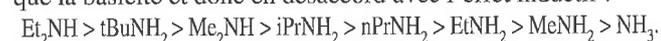
- Brauman et Blair [14] déterminent également la basicité relative des amines par spectroscopie de résonance cyclotronique et généralisent les résultats à de nombreux exemples montrant que l'ordre intrinsèque observé en phase gazeuse est différent de celui en phase aqueuse. Ils entreprennent une étude quantitative sur la base de cycles thermodynamiques utilisant les énergies de liaisons, les affinités électroniques, les potentiels d'ionisation, les enthalpies et entropies d'ionisation et de solvatation des formes acides et basiques des couples, qui confirme l'ordre expérimental observé et qui sera poursuivie par deux autres équipes [15] aboutissant aux mêmes résultats, en accord avec l'effet inductif :



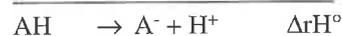
Ils quantifient les valeurs des basicités en termes d'affinité protonique : (en kcal. mol<sup>-1</sup>) :



Dans le même temps, Brauman et Blair [16] ont mesuré l'acidité des amines qui varie à peu près dans le même sens que la basicité et donc en désaccord avec l'effet inductif :



Comme la basicité, l'acidité est analysée en termes de calculs thermodynamiques comme étant la somme de plusieurs contributions, par exemple :



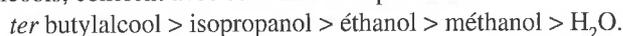
Selon les auteurs, il y a trois sources possibles aux explications des effets stabilisants des alkyles : l'effet inductif, de type dipolaire, mais il ne peut justifier aussi bien l'accroissement de l'acidité des amines que de leur basicité ; l'énergie de réhybridation qui stabilise, par exemple, les alcènes comparativement aux alcanes et les carbocations sp<sup>2</sup>, mais un tel effet ne peut être attendu pour stabiliser un ion ammonium relativement à une amine. En définitive, il reste un effet de polarisabilité qui consiste en une interaction charge-dipôle induit, susceptible de stabiliser à la fois des charges positives et des charges négatives et explique donc aussi bien l'accroissement de l'acidité que celui de la basicité des amines substituées par des groupes volumineux. Il constituerait la source majeure, mais non unique, de l'énergie de stabilisation, dont la valeur

peut être obtenue par la formule justifiant l'indépendance à la nature de la charge :

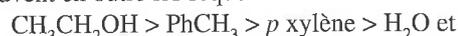
$$U(r) = -\frac{1}{2} \frac{\alpha q^2}{\epsilon r^4}$$

( $\alpha$  = polarisabilité,  $q$  la charge,  $\epsilon$  la constante diélectrique et  $r$  la distance).

- Les mêmes auteurs [17] établissent, toujours par les mêmes techniques, l'ordre d'acidité « intrinsèque » des alcools, cohérent avec cette même explication :



Ils trouvent en outre les séquences suivantes :



Dans la série des alcynes, le premier terme échappe à l'ordre général de stabilisation des anions.

Les acides carboxyliques ont été étudiés par Kebarlé [18] qui retrouve une évolution comparable à celle des alcools :



avec curieusement, comme pour les alcynes, une anomalie pour le premier terme : l'acide méthanoïque est plus fort que les acides substitués. L'analyse des résultats obtenus pour les acides halogénés est plus complexe et été reprise par la suite par L.M. Schwartz [1c] qui montre que, dans une série comportant le même halogène, le pKa (gaz) et l'enthalpie de réaction sont cohérents avec l'effet inductif attendu (CF<sub>3</sub>COOH > CF<sub>2</sub>HCOOH > CFH<sub>2</sub>COOH). Néanmoins, la séquence BrCH<sub>2</sub>COOH > ClCH<sub>2</sub>COOH > FCH<sub>2</sub>COOH (confirmée par la série comportant deux atomes d'halogènes) doit faire appel aux deux effets : inductif et effet de polarisabilité agissant en sens opposés pour expliquer l'ordre des pKa et des enthalpies de réaction.

acide	pKa (aq)	pKa(gaz)	( $\Delta\text{H}^{\circ} - \Delta\text{H}_{\text{ref}}^{\circ}$ )(gaz)
CH <sub>3</sub> COOH (réf)	4,75	130	0 kcal.mol <sup>-1</sup>
FCH <sub>2</sub> COOH	2,59	122	- 10,9
F <sub>2</sub> CH COOH	1,3	116,5	- 18,5
F <sub>3</sub> CCOOH	0,2	111,2	- 25,8
BrCH <sub>2</sub> COOH	2,90	119,4	- 14,5
ClCH <sub>2</sub> COOH	2,87	120,4	- 13,1

Par la suite, ces travaux sont confirmés, affinés et généralisés, notamment par Mc Iver et Bartness [19] qui discutent du rôle de différents substituants sur l'acidité de nombreux produits. Selon eux, les groupes alkyles interviennent par leur polarisabilité, les groupes phényles stabilisent l'anion par résonance et ont en phase gazeuse un effet plus grand qu'en phase aqueuse, les méthyles n'ont pas un très gros effet et il est complexe à analyser : effet donneur + effet de polarisabilité + effet d'hyperconjugaison. Après étude de l'acidité de 47 phénols substitués, ils concluent que : « *Previously accepted ideas regarding the scales of enhanced internal  $\pi$  electrons-delocalization effects are shown to be wrong* ». L'ordre d'acidité, établi en séries ortho, méta et para ne peut être expliqué qu'en considérant l'effet de polarisabilité :



Durant cette époque, plusieurs publications et revues [20] ont comparé les valeurs des acidités en phase gazeuse et dans différents solvants en séparant et discutant les facteurs moléculaires et les facteurs dus au solvant. L'acide benzoïque, par exemple, a un pKa de 4,2 dans l'eau, 9,4 dans le méthanol et 11 dans le DMSO [20a]. En phase gazeuse, les valeurs de pKa



*bria continue to be a vexing one* » [14d]. Ce sont Brauman et Blair qui vont affirmer : « *Intrinsic acidities may well be expected to differ drastically from solution acidities in which specific solvation, dispersion forces, and steric effects can be a large and determining factors* » [17].

La prise en considération de ce point de vue conduirait à modifier totalement l'intention didactique du message, puisque, à l'inverse de l'enseignement traditionnel, il partirait de l'idée que, malgré certaines apparences, les valeurs des pKa en solution aqueuse ne peuvent nullement être reliées à la structure des espèces concernées par une relation simple. Les valeurs thermodynamiques mesurées en solution aqueuse résultent de plusieurs contributions, intrinsèques et extrinsèques, pouvant agir dans le même sens ou en sens opposé, et sont difficilement prévisibles. En conséquence, le raisonnement linéaire causal devrait être remplacé par un raisonnement systémique. Doit-on considérer qu'il est hors de portée de l'étudiant ? ou trop long à mettre en œuvre ? ou simplement inutile à la formation des chimistes ?

Certains auteurs pensent que ces modes de pensée doivent être pris en compte dans l'enseignement. Selon W.B. Jensen [25] par exemple, la logique même de la chimie ne peut s'entendre qu'en considérant trois niveaux : molaire, moléculaire et électronique (ils sont tous trois mis en jeu ici), et selon A. Thiberghien « *Enseigner la science devrait impliquer tous les niveaux du savoir scientifique, c'est-à-dire les théories, les modèles et le champ expérimental* ». (En l'espèce, la théorie actuellement enseignée changerait de statut, prenant éventuellement celui de règle, puisqu'il est incontestable qu'en choisissant bien les exemples, « *ça marche* »).

Le choix peut, dès lors, se situer entre deux alternatives : le statu quo, relevant d'une légitimité historique et épistémologique, puisque c'est l'habitude et que les organiciens ont ainsi pensé à une certaine époque, ou bien une rupture impliquant un fort changement conceptuel. La nouvelle approche multifactorielle bénéficierait incontestablement d'une meilleure légitimité scientifique et gagnerait en cohérence chimique, ce qu'elle perdrait en pouvoir prédictif. Il est clair que selon l'alternative choisie, les réponses des étudiants à l'épreuve du concours signalé ci-dessus, seraient très différentes. Et qu'en serait-il de la notation ?

La question montre que ce désaccord avec le savoir qualifié de « *savant* » peut, et même doit nécessairement, conduire un jour ou l'autre à l'émergence d'un problème pédagogique, car si l'enseignement ne peut prendre en compte la totalité des savoirs experts, il ne peut non plus durablement se situer dans un point de vue opposé à leurs conceptions. Si l'on en croit Chevallard [27], en effet : « *la présence dans l'enseignement général d'un savoir à l'incertaine noblesse culturelle devient vite problématique. Et, à la limite, son enseignement en est si embarrassé qu'il en est rendu presque impossible... Le caractère savant possède une valeur libératoire, il affranchit l'enseignant d'une dette de légitimité sociale, allège son geste, instille en lui une assurance culturelle aisément reconnaissable* ».

Il appartient aux acteurs de l'enseignement, et sans doute en premier lieu aux auteurs et aux évaluateurs, régulateurs du savoir à enseigner, de proposer, s'ils les estiment souhaitables, de nouvelles approches plus cohérentes avec ce qui apparaît actuellement être... *L'Actualité Chimique*.

## Références

- [1] (a) Allen C.R., Wright P.G., *J. of Chem. Educ.*, **1964**, *41*, p. 251 ; (b) Calder G.V., Barton T.J., *ibid.*, **1971**, *48*, p. 339 ; (c) Schwartz L.M., *ibid.*, **1981**, *58*, p. 778 ; (d) Edward J.T., *ibid.*, **1982**, *59*, p. 354 ; (e) Hughes P., *Educ. in Chem.*, **1997**, p. 131.
- [2] Le Goaller R., Loumouamou A, *L'Actualité Chimique*, **1997**, *3*, p. 12 et 4, p.18.
- [3] Arsac G., Thiberghien A., Develay M., *La transposition didactique en mathématiques, en physique et en biologie*, IREM/LIRDIS, université Claude Bernard Lyon, **1989**.
- [4] Artigue M., *Recherche en Didactique des mathématiques*, **1989**, *10*, p. 241.
- [5] (a) Lewis G.N., *J. of the Am. Soc.*, **1916**, *38* p. 762 et *Valence*, Dover Publications, New York, **1966**, p. 142 ; (b) Hammett L.P., *Physical Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill, New York, **1940** ; (c) Ingold C.K., *Structure and mechanism in organic chemistry*, Cornell University Press, New York, **1953** ; (d) Nagakura S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, p. 520.
- [6] Dippy, *Chemical Review*, **1939**, *25*, p. 151.
- [7] Kuhn T.S., *La structure des révolutions scientifiques*, Flammarion, Paris, **1972**.
- [8] Spitzer R., Spitzer K.S., *J. of the Am. Soc.*, **1948**, *70*, p. 1261.
- [9] Brown H.C., Bartholomay H., Taylor M.T., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, p. 435.
- [10] (a) Everett D.H., Landsman D.A., Pinset B.R.W., *Proceeding of the Royal Society*, **1952**, *A 215*, p. 403 ; (b) Fernandez L.P., Hepler L.G., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, p. 1783 et Hepler L.G., *ibid.*, **1963**, *85*, p. 3089.
- [11] Munson M.S.B., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, p. 2332.
- [12] Da Motta Netto J.D., Nascimento M.A.C., *J. of the Phys. Chem.*, **1996**, *100*, p. 15015.
- [13] Briggs J.P., Yamdagni R., Kebarle P., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 7139 et **1972**, *94*, p. 5128.
- [14] (a) Brauman J.I., Blair L.K., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, p. 5636 et 6561 ; (b) *ibid.*, **1969**, *91*, p. 2126 ; (c) *ibid.*, **1970**, *92*, p. 5986 ; (d) Brauman J.I., Riveros J.M., Blair L.K., *ibid.*, *93*, p. 3914.
- [15] (a) Bowers M.T., Aue D.H., Webb H.M., Mc Iver R.T., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 4314 ; (b) Bowers M.T., Aue D.H., Webb H.M., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94* p. 4726 ; (c) **1976**, *98*, p. 311 et 318 ; (d) Arnett E.M., Jones F.M., Taagepera M., Henderson W.G., Beauchamp J.L., Holtz D., Taft R.W., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, p. 4724 ; (e) Henderson W.G., Taagepera M., Holtz D., Mc Iver R.T., Beauchamp J.L., Taft R.W., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, p. 4728.
- [16] Brauman J.I., Blair L.K., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, p. 2126 et *ibid.* **1971**, *93*, p. 3911.
- [17] Brauman J.I., Blair L.K., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, p. 6561 et *ibid.*, **1970**, *92*, p. 5986 et *ibid.*, **1971**, *93*, p. 4315.
- [18] Yamdagni R., Kebarle P., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, p. 4050 et 6833.
- [19] Bartness J.E., Scott J.A., Mc Iver R.T., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, p. 6046 et 6056 et Fujio M. F., McIver R.T., Taft R.W., *ibid.*, **1981**, *103*, p. 4017.
- [20] (a) Richtie C.D., Ushold R.E., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, p. 2821 ; (b) Bolton P.D., Hepler L.G., *The chem. Soc. Quarterly Rev.*, **1971**, *25*, p. 521 ; (c) Cumming J.B., Kebarle P., *Can J. of Chem.*, **1978**, *56*, p. 1 (d) Bagno A, Scorrano G., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **2**, **1991**, p. 14 ; (e) Bolton P.D., *J. of Chem. Educ.*, **1970**, *47*, p. 638.
- [21] Martin R.L., Shirley D.A., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, p. 5299 ; Davis D. W., Shirley D.A., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, p. 7898 ; Smith S.R., Thomas T.D., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, p. 5459.
- [22] Gasteiger J., Hutchings M.G., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 6489.
- [23] Siggel M.R., Thomas T.D., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 4360.
- [24] Taft R.W., Koppel L.A., Topson R.D., Anvia F., *J. of Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 2047.
- [25] Jensen W.B., *J. of Chem. Educ.*, **1998**, *75* ; **6**, p. 679, **7**, p. 817, **8**, p. 961.
- [26] Thiberghien A., Psillos D., Koumanas P., *International Science*, **1995**, p. 1-22.
- [27] Chevallard Y., *La Transposition didactique*, (La Pensée Sauvage, Grenoble), **1991**, p. 218.
- [28] Loumouamou A, Contribution à la transposition didactique en chimie organique, thèse UJF, Grenoble **1998**.
- [29] Cram D.J., Hammond G.S, *Organic Chemistry*, Mc Graw Hill, **1963**, p. 206.
- [30] Concours national DEUG, **1999**.

# Associations moléculaires cyclodextrine (ou sérum albumine humaine)/molécule organique : rupture de symétrie et approche thermodynamique

Yves C. Guillaume\* maître de conférences-HDR\*, Joelle Millet\*\* professeur\*\*, Éric Peyrin\*\*\* maître de conférences

**Summary :** *Molecular associations cyclodextrine (or human serum albumine)/organic molecule : symmetry breaking and thermodynamic approach*

*A new field of analytical chemistry, bio-analytical chemistry is proposed. It would treat the analysis of bio-molecules or chemical unknown as well as the development of methods to search into and clarify the mysteries in nature. Some examples of our studies performed in the line of this field are presented. The proposal is made in order to stimulate young people to participate in and be involved in the promotion on analytical chemistry.*

**Mots clés :** *Chromatographie, sérum albumine humaine, cyclodextrine, rupture de symétrie, promoteur de pénétration.*

**Key-words :** *Chromatography, human serum albumine, cyclodextrine, symmetry breaking, hydrophobic, penetration promoter.*

Un nouveau type de chimie, la chimie supramoléculaire s'est fortement développée ces vingt dernières années. La grande différence entre cette chimie et la chimie moléculaire classique est la nature des liaisons qui entrent en jeu [1]. En chimie moléculaire, une liaison entre deux molécules est souvent une liaison covalente forte. En chimie supramoléculaire, les liaisons qui s'établissent entre les molécules sont des liaisons non covalentes. Le but de la chimie supramoléculaire est de créer de nouveaux édifices moléculaires (supermolécules) dont le rôle est de copier ou d'imiter l'activité des enzymes. Ces molécules dites molécules cages, car contenant une cavité, ont fait apparaître la notion d'enzyme artificielle. Elles permettent des associations moléculaires entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur, molécule concave) et l'autre l'invité (le substrat, molécule convexe) pour former un complexe. Jean-Marie Lehn [2] définit la chimie supramoléculaire par les termes suivants : « *c'est une chimie de creux et de bosses, une chimie de molécules qui possèdent un intérieur autant qu'un extérieur* ». Les cyclo-

dextrines (CD) font partie de ces molécules dites cages, ce qui leur permet d'encapsuler d'autres molécules (substrats organiques, sels, halogènes...). L'invité est encapsulé de façon totale ou partielle, la CD jouant le rôle de molécule hôte ou de récepteur. Les liens entre l'hôte et l'invité sont des interactions faibles qui permettent une dissociation aisée et douce. La CD peut donc être considérée comme un véhicule capable de transporter dans un organisme vivant une molécule (à activité thérapeutique par exemple) comme le font certaines protéines et notamment la sérum albumine humaine (SAH). Il existe en effet une analogie entre certaines propriétés chimiques des cavités liantes de la SAH et celle de la CD. L'intérieur de ces cavités est relativement apolaire par rapport à l'eau alors que l'extérieur est plus hydrophile. La SAH peut donc être considérée selon la terminologie de Jean-Marie Lehn comme une supermolécule. Les interactions entre ces 2 « supermolécules », SAH ou CD et leur invité, le plus souvent de faibles intensités, justifient l'utilisation des CD et de la SAH comme sélecteurs chiraux pour séparer la paire d'énantiomères d'une molécule chirale. Toutes ces analogies observées dans la formation du complexe (hôte-invité), laissent pressentir des techniques communes pour son analyse, à savoir la chromatographie liquide haute performance (CLHP), l'électrophorèse capillaire (EC), les méthodes spectrométriques (résonance magnétique nucléaire (RMN), Raman...), la diffraction des rayons X ou les méthodes d'analyses thermiques (analyse enthalpique différentielle (AES), analyse thermogravimétrique (ATG)). Après ces généralités, nous allons préciser la nature des interactions gouvernant l'association hôte-invité et présenter deux

Yves C. Guillaume est le lauréat 1998 du prix de la division Chimie analytique de la SFC.

\* Laboratoire de chimie analytique, Faculté de médecine et de pharmacie, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex. Tél. : 03.81.66.55.46. Fax : 03.81.66.56.55.

E-mail : yves.guillaume@univ-fcomte.fr

\*\* Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de médecine et de pharmacie, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex. Tél. : 03.81.66.55.48. Fax : 03.81.66.52.90.

E-mail : joelle.millet@univ-fcomte.fr

\*\*\* Faculté de Pharmacie, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche Cedex. Tél. : 04.76.63.71.00 (poste 83-86). Fax : 04.76.51.86.67.

E-mail : eric.peyrin@ujf-grenoble.fr

exemples d'associations moléculaires. Avec la molécule de  $\beta$ -CD comme récepteur, une série d'énantiomères de molécules à activité antifongique a été étudiée en tant que molécule invitée. Pour la molécule de SAH, une série d'énantiomères d'acides aminés dansylés a été considérée comme molécules complémentaires. Deux techniques d'études ont été utilisées, la chromatographie liquide en phase inversée et l'analyse enthalpique différentielle.

### Nature des interactions gouvernant l'association molécule-hôte molécule-invitée

Les interactions entre l'hôte et l'invité mettent en jeu le plus souvent des liaisons non covalentes notamment :

- Les interactions électrodynamiques ou Lifshitz-van der Waals (LW),
- Les interactions polaires, donneurs d'électrons-accepteurs d'électrons, ou interactions acide-base de Lewis (AB),
- Les interactions électrostatiques (EL),
- Les interactions hydrophobes (IH),
- Le mouvement brownien (BR).

Parmi ces interactions, il faut distinguer les interactions primaires des interactions secondaires qui leur sont subordonnées. Les interactions primaires sont gouvernées par les forces agissant à longue portée (IH, EL). Elles sont responsables de l'approche de la molécule invitée du milieu à la surface de la molécule hôte ; ce sont les interactions motrices. Succédant à cette étape, la molécule invitée engage avec les résidus de la molécule hôte des interactions à courte portée (LW, par exemple). Ce sont les interactions secondaires responsables de la maturation de la liaison entre ces deux entités. Nous allons dans cette partie, plus particulièrement développer l'interaction hydrophobe, notion qui est soumise à de nombreuses controverses. Le terme est souvent employé dans la littérature avec une certaine part d'imprécision et de confusion. Cela est dû au fait qu'aucune définition théorique précise jusqu'à ce jour n'a pu être établie de façon convaincante. Toutefois, la théorie développée par Tanford [3] est la plus couramment admise. Il définit l'effet hydrophobe (assimilé aux interactions hydrophobes) comme étant la tendance qu'ont deux composés peu polaires ou apolaires à s'attirer mutuellement en milieu aqueux. Ces attractions hydrophobes sont la conséquence de l'importante énergie libre de cohésion des liaisons hydrogène des molécules d'eau entourant ces solutés. Comme le dit Israelachvili [4] « *l'eau s'aime elle-même tout simplement trop pour permettre à quelque substance d'interférer dans ses affaires* ».

Tout se passe comme si l'attraction polaire des molécules d'eau entre elles entraînait l'exclusion de toute autre molécule du système aqueux. L'attraction hydrophobe est gouvernée par le nombre de molécules d'eau ordonnées, exclues de l'interface eau-composé hydrophobe, quand le contact entre les molécules est établi [5]. Ainsi, plus la surface du soluté accessible à l'eau sera grande et plus l'effet hydrophobe sera important. Ceci est objectivé par la proportionnalité retrouvée entre les énergies libres de transfert d'hydrocarbures d'une phase aqueuse à une phase apolaire et l'aire de surface accessible au solvant de ces composés [6]. En

outre, Gill *et al* [7] ont déterminé les caractéristiques thermodynamiques de la dissolution de solutés non polaires dans l'eau. Le transfert du benzène liquide dans l'eau à 298 K est accompagné d'un faible changement d'enthalpie  $\Delta H^\circ$  positif (2,08 kJ.mol<sup>-1</sup>) associé à un large changement d'entropie négatif  $\Delta S^\circ$  (- 57,8 J.mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>). Dans ce processus, le soluté hydrophobe est inséré dans l'environnement aqueux polaire à forte énergie de cohésion par liaison hydrogène, ce qui entraîne un accroissement de l'ordre du système soluté-eau. Les molécules d'eau au voisinage immédiat du soluté voient leur possibilité d'orientation réduite, ce qui aboutit à une enveloppe de molécules d'eau hautement ordonnées. La diminution de l'entropie du système molécules hydrophobes-molécules d'eau est une des caractéristiques fondamentales de l'effet hydrophobe à température ambiante. Les attractions hydrophobes se produisent non seulement entre deux composés hydrophobes, mais également entre une entité hydrophobe et une entité plus hydrophile. C'est le cas le plus fréquemment rencontré en milieu biologique pour les systèmes ligand-récepteur. Une des particularités de ce système est représentée par le fait que le récepteur (ou site) se situe sur une protubérance du biopolymère. Il apparaît donc nécessaire de tenir compte de la surface de contact entre le soluté et la cavité de liaison en introduisant la notion d'une interface courbe. Les sites sont caractérisés par une courbure de leur surface accessible au solvant [8]. Le rayon de courbure caractérisant cette surface est un paramètre à intégrer lorsque l'on évoque les attractions hydrophobes impliquées dans les processus associatifs ligand-récepteur [8]. Considérons le cas simple où le site-récepteur de la molécule hôte a une surface sphérique de rayon de courbure  $r$ . Si l'on suppose qu'une molécule  $M$  de rayon  $A$  (l'eau par exemple) vient tangentiellement à cette surface, alors on démontre [9, 10] que la tension de surface est reliée au rayon  $r$  et à une constante de dimension ato-

mique  $Z$  dépendant de  $M$  par  $\sigma(r) = \frac{\sigma(\infty)}{1 + \frac{2Z}{r}}$  ou  $\sigma(\infty)$  corres-

pondant à la tension de la surface plane ( $r \rightarrow \infty$ ). Un autre paramètre représentatif de l'état de la surface de la cavité est la sinuosité [11] définie par  $s = L/l$  où  $L$  est la longueur entre les 2 points extrêmes de la cavité le long de la surface et  $l$  est la plus petite longueur entre ces 2 points. Ces 2 paramètres  $s$  et  $\sigma(r)$ , sont caractéristiques de l'état de la surface de la cavité et sont utilisés pour étudier toute modification du mécanisme d'association molécule hôte-molécule invitée.

### Édifices moléculaires avec la sérum albumine humaine en tant que molécule hôte

#### Généralités et structures sur la sérum albumine humaine (SAH)

##### Structure

La SAH (masse moléculaire 66 500 Da) fait partie des protéines globulaires. Elle contient 585 résidus dont 34 rési-

dus cystéine impliqués dans 17 ponts disulfure, un thiol libre (cystéine 34) et un seul résidu tryptophane (tryptophane 214) (*figure 1*). Les ponts disulfure sont responsables de la formation de neuf structures répétitives en boucle-maillon-boucle caractéristique de l'albumine. Approximativement, 67 % de la structure secondaire est en hélice  $\alpha$ . Récemment He *et al* [12] ont déterminé la structure tridimensionnelle de la SAH par cristallographie. Elle comprend trois domaines (notés I, II et III) équivalents en taille et en forme qui donnent à la protéine une forme de cœur. La structure tridimensionnelle peut être assimilée à un triangle équilatéral en 3 dimensions de 80 Å de côté et 30 Å de profondeur. Chaque domaine peut être divisé en deux plus petits domaines A et B (*figure 2*). Il y a 10 hélices principales par domaine (I, II et III) nommées h1-h10. Les sous domaines A comprennent six hélices h1-h6 avec h1-h6 qui sont de petites structures antiparallèles. Les sous domaines B contiennent les hélices h7-h10. Les ponts disulfure sont localisés entre h9 et h10, h9 et h7, h5 et h6, h4 et h5, h4 et h3 et h3 et h1 (excepté pour le domaine IA) [12].

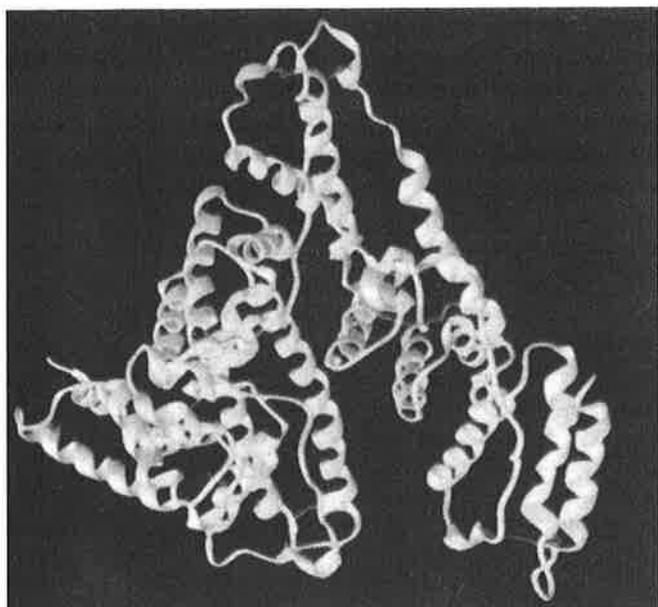


Figure 1 - Structure secondaire de la sérum albumine humaine. La position des 17 ponts disulfures et le résidu cys 34 sont indiqués en rouge (cf. couverture).

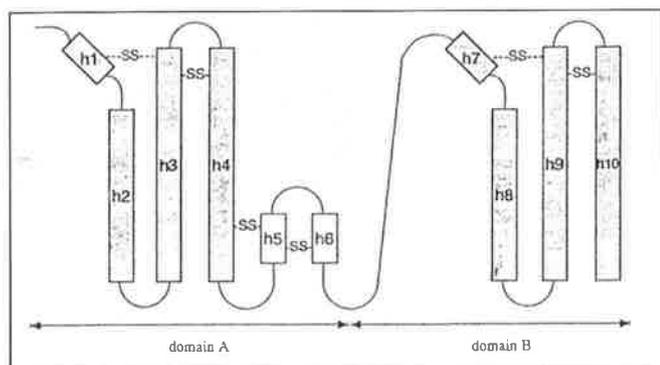


Figure 2 - Structure des sous-domaines A et B de la sérum albumine humaine.

### Généralités

La sérum albumine humaine est la protéine la plus abondante du plasma, sa concentration variant chez un sujet sain

de 36 à 50 g/L. C'est une protéine très hydrophile, chargée négativement au pH physiologique puisque son pH isoélectrique est égal à 4,9 [13]. Les fonctions de l'albumine humaine sont de quatre ordres :

- rôle fondamental dans la pression osmotique et la régulation des échanges entre les différents compartiments cellulaires,
- rôle dans la nutrition grâce aux acides aminés libérés après phagocytose cellulaire,
- rôle dans la microcirculation et la cicatrisation des plaies,
- rôle dans la fixation et le transport de ligands (produits endogènes ou exogènes) et dans l'épuration de nombreux produits toxiques. C'est cette dernière fonction qui rend la SAH intéressante pour la séparation de molécules chirales.

Il est connu depuis de nombreuses années que la SAH est impliquée dans la fixation de nombreuses molécules au niveau sanguin. Elle est capable de se lier à des composés endogènes tels que la bilirubine ou les acides gras par exemple, à des cations tels que le  $\text{Cu}^{2+}$ , le  $\text{Ni}^{2+}$  ou le  $\text{Ca}^{2+}$  et à une grande partie des médicaments. De nombreux travaux basés à la fois sur le clivage enzymatique, la dialyse à l'équilibre, le dichroïsme circulaire ou la spectrofluorimétrie ont été menés pour identifier et localiser le (les) site(s) de fixation de la plupart des molécules invitées. Quatre sites principaux de fixation de molécules sur la SAH ont été différenciés [14] : le site de la bilirubine, le site des acides gras, le site indole/benzodiazépine et le site warfarine. Ces deux derniers sites sont les plus importants car fixant le plus grand nombre de ligands [15]. Le site warfarine ou site I fixe spécifiquement la warfarine bien sûr, la phénylbutazone ou l'iodipamide, tandis que le site benzodiazépine ou site II a comme marqueur des molécules telles que le L tryptophane, le diazépam ou la dansylsarcosine. Des critères structuraux déterminant la fixation des composés sur l'un ou l'autre de ces sites ont été dégagés [16]. Ainsi, les molécules se liant au site I sont globalement des composés hétérocycliques avec une charge négative localisée au milieu de leur structure (ex : phénylbutazone) alors que les molécules spécifiques du site II sont en général des acides carboxyliques aromatiques exhibant la charge négative du groupe carboxylate à l'extrémité du ligand (ex : acide flufénamique). Ces spécificités de fixation en fonction de la structure moléculaire doivent cependant être appréhendées avec précaution lorsque l'on sait que de nombreux exemples de liaison de molécules à la SAH ne répondent pas à ces critères généraux :

- Les molécules de benzodiazépines n'ont pas de fonctions carboxyliques et sont pourtant des composés spécifiques de la cavité du domaine IIIA.
- De nombreuses molécules sont capables de se fixer à la fois sur le site I et sur le site II (avec néanmoins une plus grande affinité pour l'un des deux sites). C'est le cas du dicoumarol, du kétoprofène..., etc.
- Enfin, des molécules telles que les acides aminés dansylés, ayant un squelette commun (*figure 3*), se fixent sur l'un ou l'autre de ces sites en fonction de la chaîne R caractéristique de l'acide aminé.

Les L acides aminés dansylés spécifiques du site II ont un groupement R neutre et hydrophobe (ex : tryptophane et

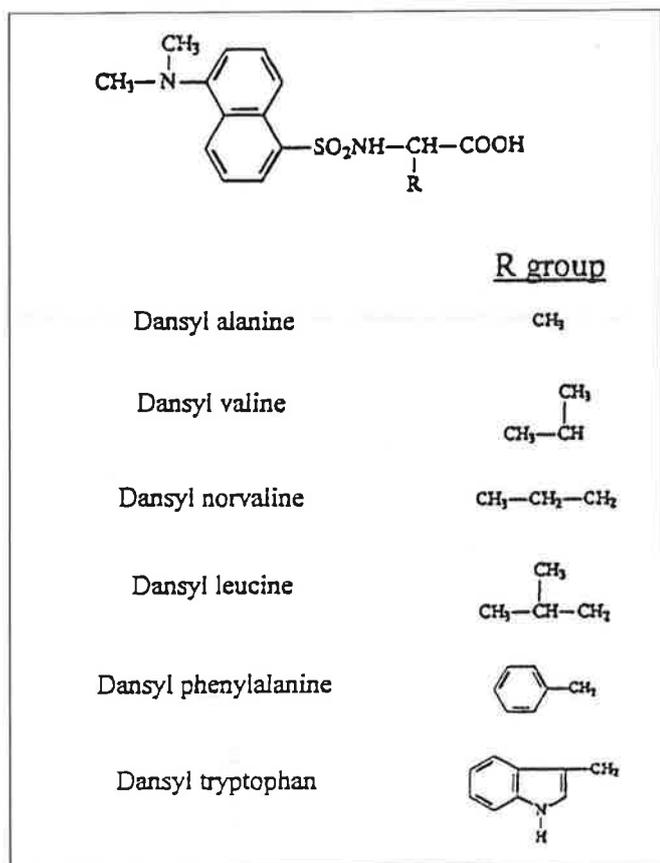


Figure 3 - Structure des acides aminés dansylés.

norvaline dansylés) tandis que ceux qui se fixent préférentiellement au site I ont généralement une chaîne hydrophile ou chargée (ex : arginine dansylée) [16].

Les sites I et II sont localisés respectivement [12] au niveau des domaines IIA et IIIA. Le site I se trouve dans une cavité formée par la boucle créée entre h5 (II) et h6 (II) et le site II se trouve entre les structures hélicoïdales h1 (III) et h2 (III). Les cavités de fixation de ces deux sites sont organisées de la même manière. La distribution des résidus des poches est distinctement asymétrique puisque l'intérieur est occupé par des résidus hydrophobes et l'extérieur par des résidus chargés. Ainsi, la poche du site II du domaine IIIA contient, dans une partie hydrophobe, les résidus pro 384, Leu 387, Ile 388, Phe 395, Leu 407, Leu 430, Val 433, Ala 439, Leu 453, Phe 488, Val 473, Leu 460 et Leu 423 [11]. Ces résidus hydrophobes délimitent la cavité qui est centrée d'une part sur le résidu chargé Arginine 410 situé à l'ouverture de la cavité et, d'autre part, sur le résidu Tyrosine 411. Nous allons maintenant expliquer comment un facteur chimique comme le pH peut influencer les propriétés fixatrices de la SAH.

### Étude de l'association SAH-acides aminés dansylés (aad)

L'effet du pH sur la fixation d'une série d'aad au site II de la SAH a été analysé par chromatographie liquide haute performance en phase inversée (CLHP) (voir encadré). La phase mobile est un mélange hydroorganique contenant une fraction maximale d'acétonitrile de 15 % afin d'éviter toute dénaturation protéique.

### Chromatographie liquide haute performance en phase inversée (CLHP)

La capacité d'un système chromatographique à séparer les constituants d'un mélange est fondée sur la partition des solutés entre une phase mobile et une phase fixe appelée phase stationnaire. En chromatographie sur colonne, la phase stationnaire remplissant la colonne est un liquide imprégnant un support solide ou constituant une gaine au contact d'une greffe. Les molécules de cyclodextrines ou les protéines comme la sérum albumine humaine (appelés sélecteurs chiraux) représentent des phases stationnaires chirales très employées à l'heure actuelle pour l'étude de la séparation de molécules chirales. En chromatographie liquide en phase inversée, la phase mobile utilisée est le plus souvent un mélange hydroorganique, comme le mélange acétonitrile-tampon phosphate. Les divers solutés constituant le mélange retenus par le sélecteur chiral vont donc se distribuer entre le sélecteur chiral greffé et la phase mobile. Selon leurs affinités respectives pour le sélecteur et la phase mobile, les divers solutés du mélange progressent avec une vitesse variable qui va permettre leur séparation et leur répartition dans les différentes fractions d'éluion. Chaque soluté est caractérisé par son facteur de rétention  $k'$  qui est en première approximation directement proportionnelle à la constante de complexation apparente  $K$  du soluté avec le sélecteur chiral greffé.  $k'$  peut être mesuré directement à partir du tracé chromatographique (chromatogramme) grâce au temps qui sépare le sommet du pic d'éluion du soluté de son injection. La séparation entre 2 énantiomères sur le chromatogramme peut être quantifiée grâce au facteur de sélectivité  $\alpha$  égal au rapport des constantes de complexation apparentes des 2 énantiomères. Les 2 énantiomères sont d'autant plus faciles à séparer que ce facteur  $\alpha$  est élevé. Le tracé des courbes de van't Hoff

$\ln K = -\Delta H^\circ/RT + \Delta S^\circ/R$  et  $\ln \alpha = -\Delta(\Delta H^\circ)/RT + \Delta(\Delta S^\circ)/R$  permettra d'analyser le mécanisme de complexation et d'énantioselectivité du processus d'association sélecteur chiral-molécule d'énantiomère et de déterminer les diverses grandeurs thermodynamiques qui y sont attachées.

Les mesures des facteurs de rétention (image de la fixation de l'énantiomère sur le site II) des aad en fonction de l'inverse de la température pour différentes valeurs de pH (5,5-6,0-6,5-7,0-7,5-8,0) ont révélé aux pH physiologiques 7,0 et 7,5 un changement distinct de pente à basse température [9] (figure 4). Ce changement apparaît à une température critique  $T_{SAH}^*$  comprise entre 1 °C et 7 °C en fonction de l'énantiomère analysé. Des études par la technique d'analyse enthalpique différentielle (AED) réalisée sur la SAH ont, quant à elles, révélé l'existence d'un pic exothermique vers 4 °C, caractéristique d'une modification structurale de la SAH [9]. De nombreuses études ont, en effet, montré que la structure d'une protéine ressemblait plus à un état solide qu'à un état liquide [18]. Ceci est objectivé par les différences importantes observées entre les entropies et les enthalpies de repliement d'une protéine et celles du transfert de solutés hydrophobes d'une phase aqueuse à une phase apolaire. Par exemple, à 25 °C, le transfert de molécules hydrophobes d'une phase aqueuse à une phase apolaire montre un changement d'enthalpie proche de zéro avec un large changement positif d'entropie. Inversement, à la même température, le repliement de la protéine implique un changement d'enthalpie négatif important et d'entropie faiblement négatif [19]. On retrouve donc des variations d'entropie et d'enthalpie négatives en excès de celles prédites pour

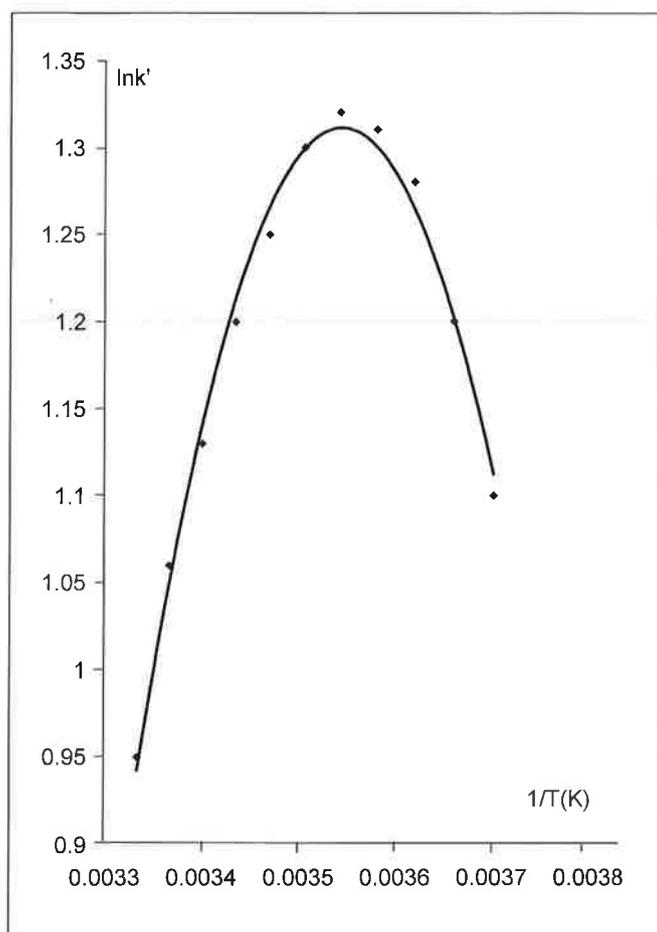


Figure 4 - Courbe  $\ln k' = f(1/T)$  pour la phénylalanine dansylée à pH = 7,5.

le transfert des composés hydrophobes. L'enthalpie résiduelle est due aux fortes interactions de van der Waals qui existent entre les résidus hydrophobes à l'intérieur de la protéine [20]. L'entropie résiduelle représente une augmentation de l'ordre dans la structure repliée de la protéine par rapport à celui qui subsiste dans une phase liquide apolaire. Lors de la dénatura-tion protéique, le changement d'entropie est de  $18 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  à  $112 \text{ °C}$ , ce qui est du même ordre de grandeur que celui retrouvé lors de la dissociation de la dicétopipé-razine ( $16 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ) et complètement différent de celui ayant lieu lors de la dissolution d'hydrocarbure liquide ( $-0,5 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ) [21]. Cependant, il a été montré par diffé-rentes études de mutagénèse que la structure tridimensionnelle conserve une certaine flexibilité lui permettant de s'accommoder aux substitutions d'acides aminés à l'intérieur de la protéi-ne. On estime que les protéines possèdent donc une structure ordonnée mais douée de déformabilité, intermédiaire entre un état solide strict et un état liquide [21]. On pourra donc consi-dérer que la transition vitreuse de la SAH visualisée sur les thermogrammes aux pH 7 et 7,5 est responsable d'une transfor-mation de la structure de la cavité d'un état désordonné ( $T < T_{SAH}^*$ ) à un état ordonné ( $T > T_{SAH}^*$ ).

**Dans l'état désordonné**, aux faibles températures étu-diées, les interactions de Lifschitz-van der Waals entre les résidus de l'intérieur de la cavité diminuent. La restriction des contraintes stériques qui en découle modifie la surface de la cavité qui se trouve avec une sinuosité minimale et une tension maximale. Les molécules d'eau du milieu, orientées

(phase mobile) autour du soluté, déterminent un environne-ment ordonné par rapport à l'organisation déstructurée de la cavité. Le transfert du soluté du milieu à la cavité s'accom-pagne donc d'une variation d'entropie positive. Les interac-tions de Lifschitz-van der Waals et liaison hydrogène entre l'acide aminé dansylé et les résidus de la cavité sont moins intenses entraînant une variation enthalpique positive. Dans ce cas, le mécanisme de fixation des aad au site II de la SAH est dit gouverné entropiquement. A pH = 7,0 par exemple à  $0 \text{ °C}$ , la variation d'enthalpie de transfert de la phénylalani-ne dansylée du milieu aqueux à la cavité de liaison est de l'ordre de  $8,9 \text{ kJ/mole}$  [9].

Le transfert du soluté du milieu à la cavité de liaison s'apparente donc au transfert d'hydrocarbure, de l'eau à une phase liquide apolaire, qui présente les mêmes variations des paramètres thermodynamiques ( $\Delta H^\circ$  et  $\Delta S^\circ > 0$  aux faibles températures).

**Dans l'état ordonné**, aux températures élevées de l'étude ( $T > T_{SAH}^*$ ), les variations de Lifschitz-van der Waals entre les résidus à l'intérieur de la cavité sont fortes, déterminant une stabilisation hydrophobe de la cavité. La surface de la cavité se trouve alors avec une sinuosité maximale et une ten-sion minimale. Cet état implique une forte contrainte des molécules d'eau autour de la cavité de liaison. Il a été démon-tré en effet, par modélisation moléculaire, que les molécules d'eau au contact de petites cavités sphériques maintiennent toutes leurs liaisons hydrogène [22] tandis que celles qui se trouvent au voisinage d'une interface plane sacrifient une liai-son hydrogène [23]. Le transfert du soluté hydrophobe de l'environnement aqueux moins ordonné à la structure ordon-née de la cavité, s'accompagne d'une augmentation d'ordre objectivée par une variation d'entropie négative. Les fortes interactions de Lifschitz-van der Waals et liaison hydrogène entre le soluté et les résidus compacts de la cavité sont res-ponsables d'une variation d'enthalpie négative rendant l'asso-ciation site II de la SAH-molécule invitée plus stable que précédemment. Dans ce cas, le mécanisme de fixation des aad au site II de la SAH est dit gouverné enthalpiquement. A pH = 7,0 par exemple à  $24 \text{ °C}$ , la variation d'enthalpie de transfert de la phénylalanine dansylée du milieu aqueux à la cavité de liaison est de l'ordre  $-11,2 \text{ kJ/mol}$  [9].

Le transfert des aad du milieu aqueux à la cavité de liai-son s'apparente donc au transfert des résidus hydrophobes protéiques de la phase aqueuse vers l'intérieur de la protéine lors du processus de repliement de celle-ci (mêmes varia-tions des termes enthalpiques et entropiques).

**Aux autres valeurs de pH**, les mesures des facteurs de rétention des aad en fonction de l'inverse de la température sont linéaires et les mesures d'analyse enthalpique différen-tielle (AED) sur la SAH ne montrent pas de transition. Ces résultats démontrent que pour ces valeurs de pH, la cavité de liaison présente un état structural ordonné sur tout le domai-ne de température. Les valeurs d'enthalpie et d'entropie de transfert du soluté du milieu à la cavité de liaison sont donc constantes et négatives. On se retrouve dans le même cas qu'aux pH = 7,0 et 7,5 à  $T > T_{SAH}^*$  [9].

Le changement du mécanisme de complexation des aad avec la cavité aux pH 7,0 et 7,5 peut également s'expliquer en évoquant la transition de la SAH entre la forme neutre et

la forme basique. Une telle transition s'observant aux alentours des pH physiologiques est caractérisée par un changement conformationnel graduel et réversible de la protéine [24] qui affecte les propriétés de fixation de la sérum albumine humaine [25]. Ce changement conformationnel graduel et réversible est attribué à une légère déstructuration hélicoïdale [26] rendant la protéine plus sensible aux variations thermiques aux pH = 7 et 7,5. Il est également important de noter que les mesures des facteurs sélectivité (image de la séparation des énantiomères D et L, voir *encadré*) en fonction de l'inverse de la température présentent une variation linéaire à toutes les valeurs de pH. Ce comportement linéaire correspond à des interactions énantiosélectives constantes sur tout le domaine de température. Ce résultat suggère que la transition observée aux faibles températures aux pH physiologiques affecte peu les propriétés énantiosélectives de la SAH.

## Édifices moléculaires avec la $\beta$ -cyclodextrine en tant que molécule hôte

### Généralités et structure des cyclodextrines

Depuis 20 ans environ, le nombre de publications consacrées aux cyclodextrines augmente considérablement, démontrant l'intérêt suscité par ces molécules chez les scientifiques du monde entier. De même, l'abondance des brevets déposés relatifs à la production et aux applications industrielles des cyclodextrines témoigne de l'avenir de ces « supermolécules ». Les cyclodextrines sont connues depuis plus d'un siècle puisqu'elles furent isolées en 1891 par Villiers [27, 28] à partir de produits de dégradation de l'amidon. Ce n'est qu'en 1979 que Saenge [29] prouve la structure macrocyclique de la molécule et décrit la structure conique tronquée. Dès lors, l'intérêt des cyclodextrines n'a cessé de croître. La plupart des travaux sont liés à l'étude des interactions et de la formation de composés d'inclusion entre les cyclodextrines et différentes molécules. La période actuelle est caractérisée par une seconde génération de cyclodex-

trines, les cyclodextrines modifiées [30]. Les dérivés alkylés, hydroxyalkylés, ramifiés ou ionisés ouvrent de nouveaux horizons en raison de leur plus grande solubilité. Les cyclodextrines sont des oligosaccharides de structure cyclique, composées d'unités glucose en conformation chaise, liées entre elles par des liaisons  $\alpha$ -1,4 (figure 5) et présentant une forme conique tronquée creuse. Les fonctions hydroxyles portées sur les atomes de carbone secondaires  $C_2$  et  $C_3$  des unités glucose sont situées sur le côté le plus large du tore alors que les fonctions hydroxyles, portées par les atomes de carbone primaires  $C_6$  des unités glucose, se trouvent du côté le plus étroit. Tournant sur eux-mêmes, les hydroxyles « primaires » bloquent partiellement la cavité de la cyclodextrine alors que les hydroxyles « secondaires » sont relativement rigides. Les cyclodextrines des 3-cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  comportent respectivement 6, 7 et 8 unités de glucose. Il ressort de leur structure que l'intérieur de la cavité a un caractère hydrophobe marqué et que l'extérieur a plutôt un caractère hydrophile. La figure 6 représente les zones d'hydrophilie et d'hydrophobie des molécules d' $\alpha$ - de  $\beta$ - de  $\gamma$ - et de  $\delta$ -cyclodextrine et indique que le côté le plus large de ces molécules,

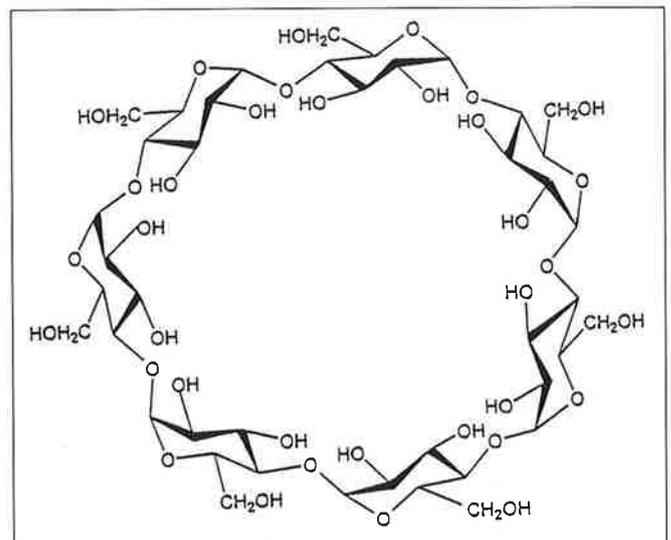


Figure 5 - Structure de la  $\beta$ -cyclodextrine comportant 7 unités de glucose.

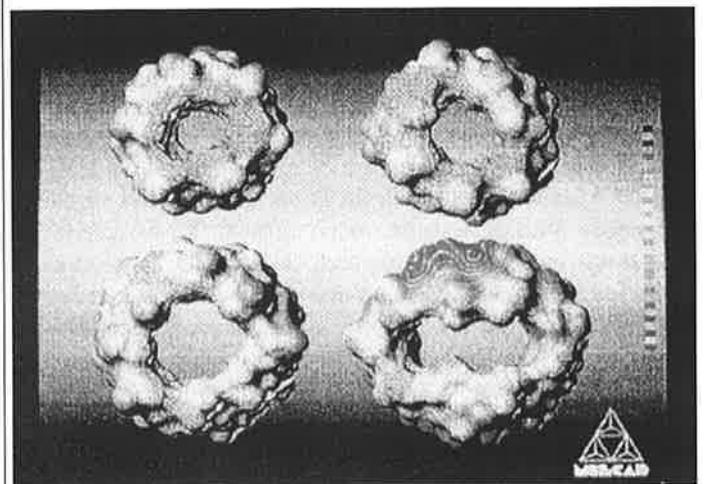
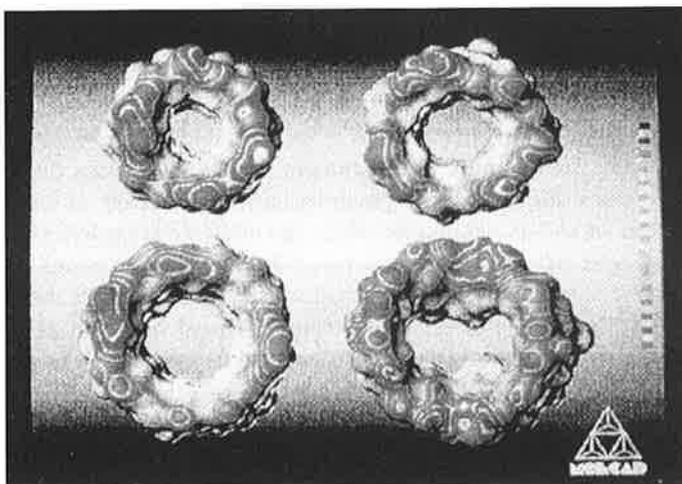


Figure 6 - Zone d'hydrophobie et d'hydrophilie de l' $\alpha$ -, la  $\beta$ -, la  $\gamma$ - et la  $\delta$ -cyclodextrine. Profils de l' $\alpha$ -(haut gauche), de la  $\beta$ -(haut-droit), de la  $\gamma$ -(bas-gauche) et de la  $\delta$ -cyclodextrine (bas-droit). Conformations à l'état solide. Les vues de gauche sont prises du côté le plus large des cyclodextrines, alors que les vues de droite sont prises du côté le plus étroit.

portant les groupes hydroxyles « secondaires », est très hydrophile alors que le côté le plus étroit, portant les groupes hydroxyles « primaires » est considérablement moins hydrophile [31]. L' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ - cyclodextrine renferment dans leurs cavités un certain nombre de molécules d'eau dites de « haute énergie » donc très instables [32].

Une des propriétés les plus intéressantes des cyclodextrines est leur aptitude à former des composés d'inclusion avec une grande variété de molécules qui semblent ne devoir satisfaire qu'à 2 conditions : être relativement apolaire et s'adapter entièrement, ou au moins partiellement, à la cavité des cyclodextrines. Ce phénomène de complexation prend en compte la libération des molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique instable à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine. Par conséquent, lors du processus d'inclusion du soluté à l'intérieur de la cavité certaines molécules d'eau intracavitaires sont chassées. Ces molécules d'eau rejoignent ainsi le solvant utilisé lors de la synthèse du complexe, pour lequel elles ont plus d'affinité. La couche d'hydratation entourant le soluté à inclure est détruite. Il est alors thermodynamiquement plus favorable pour cette molécule invitée relativement apolaire de réagir sur les fonctions hydroxyles situées sur le bord de la cavité de la cyclodextrine ou de s'associer à la cavité apolaire de la cyclodextrine. Enfin, la couche d'hydratation est reconstituée autour des fonctions libres de la molécule invitée, ou fonctions non incluses dans la cavité de la cyclodextrine. La libération de l'énergie de tension conformationnelle de l'anneau de la cyclodextrine, après complexation, constitue également une force favorable au processus d'inclusion.

Nous allons maintenant présenter les résultats obtenus concernant l'étude du mécanisme de complexation d'une série de molécules à activité antifongique avec la  $\beta$ -cyclodextrine.

### Étude de l'association $\beta$ -CD-molécules antifongiques

L'effet du pH sur le mécanisme de fixation d'une série de molécules à activité antifongique (figure 7) avec la  $\beta$ -CD a été analysé par CLHP (voir encadré). La phase mobile est comme précédemment un mélange hydroorganique. Les mesures des facteurs de rétention (image de la fixation de la molécule d'antifongique avec la cyclodextrine) en fonction de l'inverse de la température pour différentes valeurs de pH (6,0 - 6,5 - 7,0 - 7,5 - 8,0 - 8,5) ont révélé aux pH 6,0 - 6,5 - 8,0 et 8,5 un changement distinct de pente à une température critique  $T_{CD}^*$  comprise entre 35 °C et 45 °C, en fonction de l'énantiomère étudié [11] (figure 8). Des études par la technique d'AED réalisées sur la  $\beta$ -CD ont quant à elles révélé l'existence d'un pic exothermique vers 40 °C, caractéristique d'une modification structurale de la  $\beta$ -CD. Cette transition de phase de la  $\beta$ -CD d'un état ordonné à un état désordonné a été expliquée en introduisant un paramètre physique intrinsèque à la  $\beta$ -CD, appelé champ de la CD, qui est lié aux molécules d'eau de hautes énergies renfermées dans sa cavité [33, 34]. La transition de phase observée caractérisée par une brisure de symétrie est décrite par ce paramètre d'ordre  $E_{CD}$ . Ce champ peut être approximativement décrit par un potentiel V (potentiel effectif) qui dépend de la température. A une température suffisamment faible [35], le potentiel a un seul minimum,  $\Phi = 0$  qui respecte la symétrie.

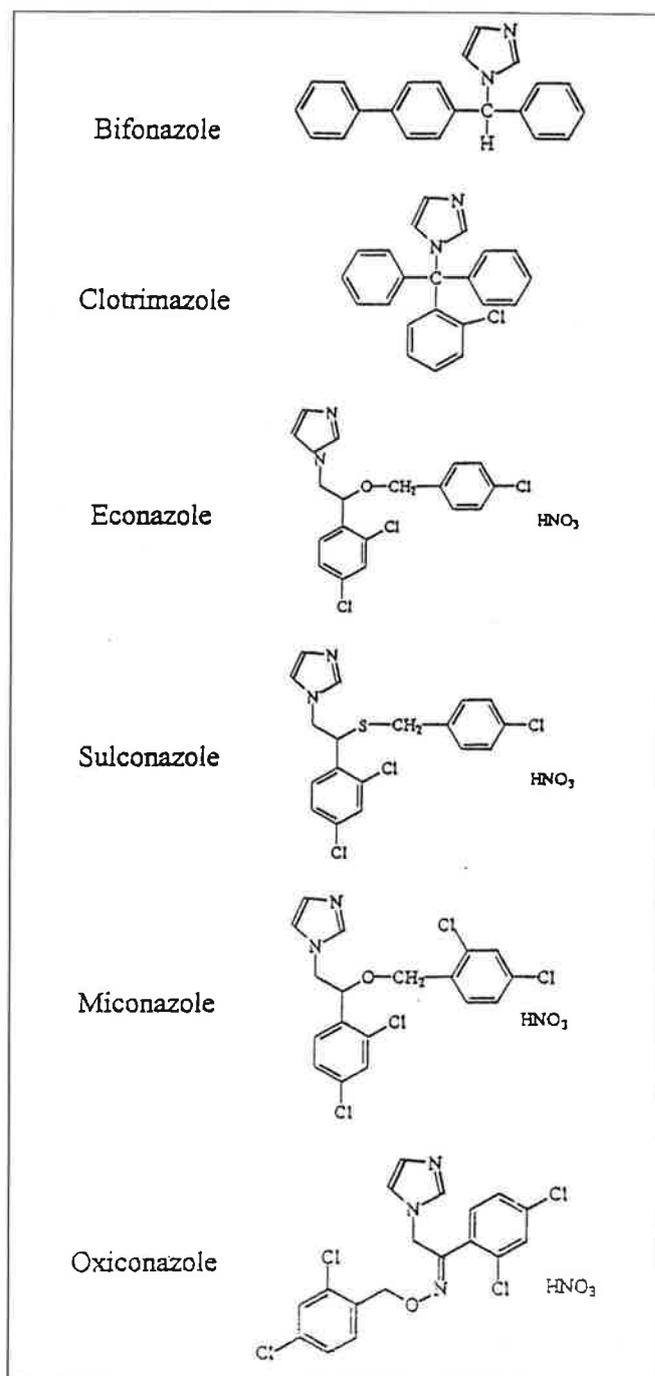


Figure 7 - Structure des molécules antifongiques.

A une température suffisamment élevée, au-dessus de la valeur critique  $T_{CD}^*$ , le potentiel change de forme, et toute une variété de minimums [35], « la variété de la cyclodextrine », se développe ou  $\Phi$  est non nul. Un minimum donné de cette variété n'est plus invariant sous la symétrie de la théorie, donc celle-ci est brisée spontanément. Pendant cette transition de phase, due à cette rupture de symétrie, « la variété de la CD » admet des boucles fermées qui, à l'intérieur de cette variété, ne se laissent pas contracter en un point, et un défaut topologique apparaît assimilable à une corde énergétique, qui induit une déformation de la cavité de la cyclodextrine. La formation de cordes énergétiques est analogue à la création d'un vortex au sein de l'hélium liquide lors de sa rapide transition à l'état superliquide [36, 37].

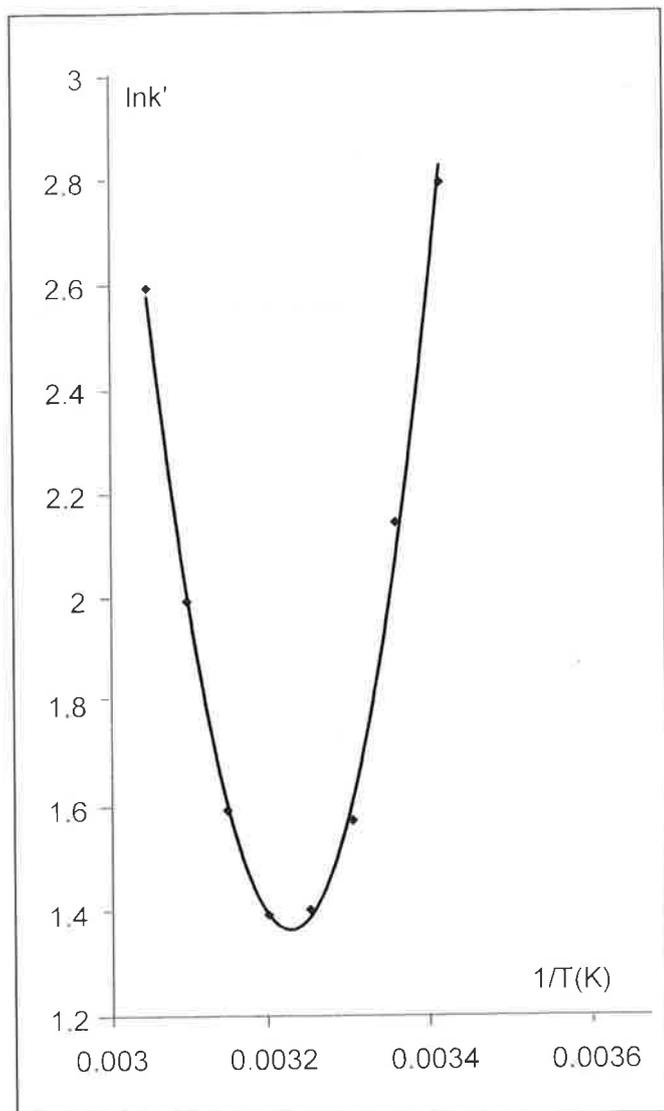


Figure 8 - Courbe  $\ln k' = f(1/T)$  pour le bifonazole à pH = 6,5.

Dans l'état ordonné de la  $\beta$ -CD ( $T < T^*_{CD}$ ), la sinuosité de la cavité est faible alors que sa tension de surface est élevée [11]. Ces 2 paramètres caractérisent l'organisation des groupements hydroxyles situés sur les bords extérieurs de la cavité de la cyclodextrine, ainsi que le nombre de liaisons hydrogène créées entre eux. Dans ce cas, le degré de liberté des groupes hydroxyles diminue à cause de l'augmentation du nombre de liaisons hydrogène entre eux. De plus, cette augmentation du nombre de liaisons hydrogène entre les groupes hydroxyles, réduit la possibilité, pour les molécules d'eau de haute énergie, d'interagir avec les groupements hydroxyles. Ceci engendre une augmentation du nombre de liaisons hydrogène entre les molécules d'eau intracavitaires elles-mêmes. Leurs contraintes sont donc plus fortes que celles des molécules d'eau du milieu, ce qui provoque leur libération rapide à l'extérieur de la cavité. Lors du transfert du soluté du milieu (phase mobile) vers la cavité de la cyclodextrine, les interactions soluté-solvant, de faible amplitude, sont remplacées par des interactions spécifiques soluté-cyclodextrine plus fortes (interaction de Lifschitz-van der Waals, liaison hydrogène entre le soluté et la cavité) conduisant à des variations d'enthalpie et d'entropie de transfert

négatives. Le mécanisme de complexation de la molécule d'antifongiques est donc gouverné enthalpiquement. A pH = 8,5 par exemple à 25 °C, la variation d'enthalpie de transfert de la molécule de bifonazole du milieu à la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine est de 40,2 kJ/mol [11].

Lors du passage à l'état désordonné ( $T > T^*_{CD}$ ), la création de cordes énergétiques [33] entraînent une déformation de la cavité de la  $\beta$ -CD et une diminution des contraintes des molécules d'eau de haute énergie. Ainsi, ces molécules d'eau seront moins facilement libérées de l'intérieur de la  $\beta$ -CD. On observera donc une diminution des interactions de van der Waals entre la molécule de soluté et la  $\beta$ -cyclodextrine et une augmentation des interactions hydrophobes entre le soluté et le milieu de synthèse du complexe objectivé par des variations positives d'enthalpie et d'entropie. Dans ce domaine de température, le mécanisme de complexation est donc conduit entropiquement. A pH = 8,5 par exemple à 55 °C, la variation d'enthalpie de transfert du bifonazole du milieu à la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine est de 17,1 kJ/mol [11].

Aux pH 7,0 et 7,5, les mesures des facteurs de rétention des molécules antifongiques en fonction de l'inverse de la température sont linéaires et les mesures d'AED sur la  $\beta$ -CD ne montrent aucune transition. On peut donc en conclure que la molécule de cyclodextrine est toujours dans un état ordonné et que le mécanisme de complexation est gouverné enthalpiquement. On se retrouve dans le même cas qu'aux pH 6,0-6,5-8,0 et 8,5 à  $T < T^*_{CD}$ . Les conditions optimales de complexation des molécules antifongiques au sein de la  $\beta$ -cyclodextrine correspondent à un état ordonné de la cavité de la  $\beta$ -CD et à des valeurs négatives des enthalpies et entropies de complexation. La température doit être si possible inférieure à  $T^*_{CD}$  pour des valeurs de pH, voisines des pH physiologiques. D'une manière analogue à la molécule de sérum albumine humaine, il a été montré que cette transition affecte peu les propriétés énantiosélectives de la  $\beta$ -CD. L'inclusion de ces molécules antifongiques, relativement hydrophobes, à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD doit améliorer leur pénétration à travers les phanères et notamment l'ongle humain. L'activité de ces molécules antifongiques contre les mycoses unguéales sera ainsi grandement améliorée. Les cinétiques de pénétration, du bifonazole non complexé et du complexe  $\beta$ -CD-bifonazole à travers un substrat corné ont été étudiées [38]. La concentration C de bifonazole qui ne pénètre pas à travers le substrat, suit, avec le nombre de jours de contact, entre la molécule de bifonazole non complexé et le substrat, ou, entre le complexe et ce même substrat, une loi exponentielle de la forme  $C = A \exp(-kD)$ . A est le facteur préexponentiel et  $k = \ln 2 / D_{1/2}$  où  $D_{1/2}$  est le temps de 1/2 vie correspondant au nombre de jours qu'il faut pour que la concentration de bifonazole qui ne pénètre pas soit réduite de moitié. Les valeurs de A et de  $D_{1/2}$  déterminées pour la forme libre du bifonazole et sa forme complexée sont rassemblées ci-dessous [38].

Bifonazole sous la forme	A	$D_{1/2}$ (jours)
libre	0,82	12,7
complexé avec la $\beta$ -CD	0,42	4,0

La forte diminution de A et de  $D_{1/2}$  obtenue pour la forme complexée démontre bien que le complexe améliore la pénétration du bifonazole à travers le substrat corné.

## Conclusion

Il apparaît clairement dans le cadre de ces travaux conduits par notre groupe, que les méthodes d'analyses séparatives comme la CLHP peuvent être utilisées avec succès pour l'examen de processus associatifs hôte-invité. Les analystes négligent trop souvent cette possibilité d'étude. Par ailleurs, nous avons mis en exergue des analogies entre les molécules hôtes SAH et  $\beta$ -CD. Nous avons montré que l'organisation structurale de la cavité de fixation (ordonnée ou désordonnée) dépend du pH et que c'est un élément essentiel du mécanisme d'association. La cavité de liaison subit une transition de phase au pH physiologique 7,0 et 7,5 pour la SAH et a des valeurs de pH égales à 6,0-6,5 et 8,0 et 8,5 pour la  $\beta$ -CD. Cette cavité se trouve dans un état ordonné pour une température  $> \sim 4$  °C pour la SAH et  $< \sim 40$  °C pour la  $\beta$ -CD. Dans toutes les autres conditions de pH, la cavité de fixation ne subit aucune transition de phase et est toujours dans un état ordonné. Dans ces différents cas, le mécanisme d'association est gouverné d'une manière enthalpique. A contrario, lorsque la transition de phase apparaît, la cavité de fixation se trouve dans un état désordonné pour une température  $< \sim 4$  °C pour la SAH et  $> \sim 40$  °C pour la  $\beta$ -CD. Le mécanisme de complexation est gouverné dans ces cas entropiquement et conduit à la formation d'un complexe plus instable. Il est important de noter ici que, d'une part, cette transition affecte peu les propriétés d'énantiosélectivité de ces 2 sélecteurs chiraux et, d'autre part, d'une manière physiologique, à la température du corps humain  $\sim 35$  °C, la SAH, molécule transporteuse de médicaments est toujours dans le compartiment sanguin (pH physiologique) dans un état ordonné. Elle est donc, de façon naturelle, dans un état favorisant la fixation du médicament et permet donc son transport optimal jusqu'à l'organe cible. En ce qui concerne la  $\beta$ -CD au pH physiologique et à  $T \sim 35$  °C, celle-ci est toujours dans un état ordonné, ce qui est en adéquation avec son utilisation éventuelle en tant que véhicule de molécules à activité thérapeutique au niveau du compartiment sanguin. Au niveau biomédical, la molécule de  $\beta$ -CD est également de plus en plus utilisée ainsi que ses dérivés pour améliorer la pénétration de molécules faiblement polaires (comme les molécules antifongiques imidazolés) à travers les phanères. On attend une forte expansion de ce débouché dans le futur. Dans ce domaine, les techniques d'affinités sont appelées à se développer pour mieux appréhender les capacités de complexation de médicaments au sein de nouveaux systèmes colloïdaux vésiculaires disper-

sibles à base de CD sous forme de nanosphères [39], afin de développer les possibilités de vectorisation.

## Référence

- [1] Hosseini M.W., *La recherche*, **1989**, 20 (206), p. 25.
- [2] Lenh J.M., *La recherche*, **1981**, 12 (127), p. 1213.
- [3] Tanford C., *The hydrophobic effect*, Wiley., New York., **1973**.
- [4] Isarelachvili J.N., *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press, Londres, **1985**.
- [5] Tanford C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, États-Unis, **1979**, 76, p. 4175.
- [6] Hermann R.B., *J. Phys. Chem.*, **1971**, 71, p. 3401.
- [7] Gill S.J., Wadso I., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, États-Unis, **1976**, 73, p. 2955.
- [8] Van Oss C.J., *Cell. Biophys.*, **1989**, 14, p. 1.
- [9] Peyrin E., Guillaume Y.C., Guinchard C., *Anal. Chem.*, **1997**, 69, p. 4979.
- [10] Choi D.S., Jhon M.S., Eyring H., *J. Chem. Phys.*, **1970**, 53, p. 2608.
- [11] Morin N., Guillaume Y.C., Peyrin E., Rouland J.C., *Anal. Chem.*, **1998**, 70, p. 2819.
- [12] He X.M., Carter D.C., *Nature*, **1992**, 209, p. 358.
- [13] Percheron F., Perles R., Foglietti M.J., *Abrégé de Biochimie Générale*, Tome 1, 2<sup>e</sup> édition, Masson, Paris, **1985**.
- [14] Feske K.J., Muller W.E., Wollert V., *Biochem. Pharmacol.*, **1981**, 30, p. 687.
- [15] Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N., *Mol. Pharmacol.*, **1975**, 11, p. 824.
- [16] Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N., *Mol. Pharmacol.*, **1976**, 12, p. 1052.
- [17] Hazrpaz Y., Gerstein M., Chotia C., *Structure*, **1994**, 2, p. 641.
- [18] Baldium R.L. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, États-Unis, **1986**, 83, p. 8069.
- [19] Otzen D.E., Rheincker M., Fersht A.R., *Biochemistry*, **1995**, 34, p. 13051.
- [20] Murphy K.P., Privalov P.L., Gill S.J., *Science*, **1990**, 247, p. 559.
- [21] Ericsson A.E., Baase W.A., Zhang X.J., Heinz D.W., Blaber M., Baldwin E.P., Matthews B.W., *Science*, **1992**, 178, p. 255.
- [22] Postma J.P., Berendsen H.J., Haak J.R., *Faraday. Symp. Chem. Soc.*, **1982**, 17, p. 55.
- [23] Lee C.Y., Mc Cammon J.A., Rosky P.J., *J. Chem. Phys.*, **1984**, 80, p. 4448.
- [24] Hart B.J., Wilting J., de Gier J., *Biochim. Pharmacol.*, **1986**, 35, p. 1005.
- [25] Wilting J., Hart B.J., De Gier J.J., *Biochim. Biophys. Acta*, **1980**, 626, p. 291.
- [26] Peters J.J., *Adv. Protein. Chem.*, **1985**, 37, p. 161.
- [27] Lindner K., Saenger W., *Carbohydr. Res.*, **1982**, 99, p. 103.
- [28] Pande G.S., Shangraw R.F., *Int. J. Pharm.*, **1995**, 124, p. 231.
- [29] Saenger W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, p. 344.
- [30] Szejtli J., *Supramol. Chem.*, **1995**, 6, p. 217.
- [31] Lichtenthaler F.W., Immel S., *Int. Sugar. Jnl.*, **1995**, 97, p. 12.
- [32] Lindner K., Saenger W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, p. 694.
- [33] Guillaume Y.C., Peyrin E., *Anal. Chem.*, **1999**, 71, p. 2046.
- [34] Steiner T. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, p. 1452.
- [35] Hill C.T., Schramm D.N., Fry J.N., *Commun. Nucl., Particle Phys.*, **1989**, 19, p. 25.
- [36] Ruutu W.M.H. *et al.*, *Nature*, **1996**, 382, p. 334.
- [37] Bauerle C. *et al.*, *Nature*, **1996**, 382, p. 332.
- [38] Guillaume Y.C., Peyrin E., Millet J., *J. Chromatogr. B.*, **1999**, 728 (2), p. 167.
- [39] Skiba M., Puisieux F., Duchene D., Wouessidjeve W., *Int. J. Pharm.*, **1996**, 129, p. 113.

## Enseignement

### Un mastère « procédés d'extraction et de stabilisation »

Ce mastère spécialisé (5 mois de cours et 6 mois de stage en entreprise), à partir de septembre 2000, a pour objectif de spécialiser les cadres et ingénieurs dans le domaine de l'obtention (procédés d'extraction, fractionnement...) et la mise en œuvre (encapsulation, formulation) des ingrédients, additifs et actifs pour les filières alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques et de chimie fine.

La formation est mise en place par l'ENITIAA (École Nationale d'Ingénieurs des Techniques des Industries Agricoles et Alimentaires) et Archimex, le centre de recherche et de formation en chimie extractive.

Date limite de dépôt des dossiers : 19 juin 2000.

• Renseignements : Anne Frinault. Tél. : 02.51.78.55.29. Fax : 02.51.78.55.01. E-mail : frinault@enitiaa-nantes.fr

Serveur : <http://www.enitiaa-nantes.fr>

### Formation d'hygiéniste du travail et de l'environnement

L'Institut d'Hygiène Industrielle et de l'Environnement (IHIE) dispense cette formation à destination des cadres et techniciens de l'industrie concernés par la sécurité et l'hygiène en milieu industriel et par la gestion de l'environnement. Les prochaines promotions débiteront en octobre 2000 pour la formation alternée année pleine et en janvier 2001 pour la formation continue sur 2 ans.

Cette formation est dispensée à Angers, Amiens, Lyon et Paris.

• Renseignements : Guy Auburtin/Danielle Naud, CNAM-IHIE Ouest, 122, rue de Frémur, BP 240, 49002 Angers Cedex 01. Tél. : 02.41.66.10.60/02.41.66.10.59. Fax : 02.41.66.10.67. E-mail : g.auburtin@cnam-paysdelaloire.fr

Serveur : <http://www.cnam-paysdelaloire.fr>

### Une revue d'enseignement de la chimie sur le web

*Chemistry Education : Research and Practice in Europe (CERAPIE)* est une revue fondée lors de la 5<sup>e</sup> ECRICE (5<sup>th</sup> European Conference on Research in Chemical Education), septembre 1999, à l'université de Ioannina (Grèce).

CERAPIE est disponible sur le web à l'adresse suivante : [http://www.uoi.gr/conf\\_sem/cerapie](http://www.uoi.gr/conf_sem/cerapie)

Les deux premiers numéros sont consacrés aux conférences de la 5<sup>e</sup> ECRICE. Pour les suivants, il est possible dès maintenant de soumettre des articles.

## Industrie

### François Cornélis nommé président d'Atofina

Le conseil d'administration d'Elf Atochem a porté François Cornélis à sa présidence, lors de sa réunion du 30 mars 2000. Elf Atochem prendra prochainement le nom d'Atofina, dans le cadre du rapprochement de TotalFina avec Elf Aquitaine.

François Cornélis succède à Jacques Puéchal, qui a dirigé Elf Atochem pendant 17 ans. Le conseil d'administration a distingué Jacques Puéchal en le nommant président d'honneur.

François Cornélis dirigera l'ensemble des activités chimiques du nouveau groupe TotalFinaElf, qui seront regroupées sous le nom d'Atofina. Ces activités représentent un chiffre d'affaires (hors groupe) pro forma de 17,4 milliards d'euros en 1999 et s'exercent dans trois métiers : la pétrochimie et les grands polymères, les intermédiaires et les polymères de performance ainsi que les spécialités. Elles regroupent environ 70 000 personnes sur les 5 continents.

François Cornélis, né en 1949, ingénieur civil de l'Université Catholique de Louvain, devient président et administrateur délégué de PetroFina en 1990 et vice-président du Conseil d'administration en 1991. Après le rapprochement avec Total en 1999, il devient vice-président du comité exécutif de TotalFina et directeur général pétrochimie, peintures et activités États-Unis. En février 2000, il devient directeur général chimie de TotalFinaElf.

### Dow rachète l'activité des lubrifiants polyglycol de Shell Chemicals UK

Dow Benelux NV, une filiale The Dow Chemical Company, a racheté l'activité industrielle et de lubrifiants textile de Shell Chemicals.

Cette acquisition concède à Dow les droits à la technologie du produit et de l'application complémentaire à l'activité, ainsi que l'accès à des marchés supplémentaires dans le champ des produits de base du lubrifiant synthétique polyglycol pour des applications industrielles et textiles en Europe. Elle fait ainsi la démonstration d'un engagement fort dans ce secteur de l'industrie. La société incorporera et gèrera cette activité avec sa propre gamme de lubrifiants polyglycol Synalox, faisant partie de Dow Polyglycols, au sein de l'activité Specialty Chemicals.

## DuPont va doubler sa capacité de mélange de résine Zytel haute performance

DuPont Polymères Techniques va doubler sa capacité de mélange des résines polyamides Zytel® haute performance, grâce à une importante expansion de son usine de Maitland, dans l'Ontario (Canada). La nouvelle ligne de mélange, dont la mise en service est prévue pour le troisième trimestre de cette année, aura la capacité de produire annuellement jusqu'à 8 200 tonnes de résine.

Cette résine conserve ses propriétés et ses dimensions à haute température, ainsi que dans les environnements humides et/ou chimiquement agressifs.

Cette augmentation de capacité permettra de répondre à la croissance rapide de la demande dans les industries automobile, électrique et électronique, ainsi que dans les autres applications industrielles.

• Du Pont de Nemours (France), 137, rue de l'Université, 75334 Paris Cedex 07. Tél. : 01.45.50.65.50. Fax : 01.47.53.09.65.

## Polymères commerciaux à partir de ressources renouvelables

Cargill Incorporated et Dow Chemical Company ont annoncé qu'ils avaient finalisé un accord pour que Cargill Dow Polymers construise la première installation à échelle mondiale à Blair, dans le Nebraska, afin de développer des polymères commerciaux à partir de ressources renouvelables, telles que les céréales.

Cargill Dow Polymers LLC (CDP), société en participation à 50/50 entre Cargill et Dow, est la première à offrir à ses clients une famille de polymères dérivés entièrement de ressources renouvelables annuellement et affichant un coût et des performances nécessaires pour concurrencer les fibres et les matériaux d'emballage traditionnels. La société a pu réaliser cette percée en appliquant sa technologie NatureWorks au traitement de sucres végétaux naturels pour créer un polymère polylactide (PLA). Cette technologie pourrait à l'avenir être utilisée dans les bouteilles moulées par injection-gonflage, les mousses, les émulsions et les intermédiaires chimiques.

Afin de répondre à la demande, Cargill Dow Polymers mettra en exploitation sa nouvelle installation en l'an 2002, avec une capacité annuelle de 140 000 tonnes. Cette nouvelle usine répondra à la demande mondiale, jusqu'à ce que d'autres capacités soient ajoutées en Europe et en Asie.

• <http://www.cdply.com/>

## Elf Atochem : investissement à Carling dans les monomères acryliques de spécialités

Elf Atochem va construire, sur son site de Carling (Moselle), un nouvel atelier de monomères acryliques de spécialités qui portera sa capacité totale pour ce type de produits aux environs de 50 kt/an.

La mise en service du nouvel atelier est prévu pour fin 2001.

Ces monomères de spécialités bénéficient à Carling d'une large intégration dans les activités du site et, en particulier, de la proximité des deux matières premières essentielles que sont l'acide acrylique et le méthacrylate de méthyle (MAM).

Les monomères acryliques de spécialités recouvrent plusieurs familles de produits : méthacrylates supérieurs (MACS), dérivés acryliques spéciaux (DAS), monomères cationiques, etc., qui rentrent dans la fabrication de polymères utilisés principalement dans les industries du revêtement (peintures, encres et vernis) et du traitement de l'eau.

• 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.

## Nouvelles de l'Institut Français du Pétrole

• La joint-venture VietRoss, associant Petro Vietnam et Zarubezhneft (Russie) a retenu la technologie R2R de l'IFP, pour une unité de craquage catalytique de résidus. Ce procédé repose sur une technologie de pointe permettant d'obtenir des rendements élevés avec de faibles émissions. Grâce à sa souplesse d'utilisation, cette dernière permet, en outre, de fonctionner en mode essence ou distillat en fonction des besoins du marché. Le démarrage de l'unité est prévu en 2003 et pourra valoriser 69 700 barrils/j de résidus atmosphériques.

• L'IFP vient de céder ses licences de plusieurs procédés à la société libyenne Azzawiya Oil Refining Company, filiale de la National Oil Corporation. Il s'agit de procédés d'isomérisation de naphtha léger, de reformage catalytique à régénération continue, de désulfuration profonde de gazole et de traitement du gaz de queue d'une unité Claus, procédés qui permettent d'améliorer la qualité des carburants essence et diesel dans le but de satisfaire les futures normes européennes. Ces unités doivent démarrer en 2004.

## Elf Atochem développe une nouvelle génération de substituts sans effet sur la couche d'ozone

Elf Atochem développe, depuis 1993, une génération de substituts à ODP (Ozone Depletion Potential : coefficient d'action sur l'ozone) nul pour remplacer le HCFC-141b en tant qu'agent d'expansion des mousses rigides de polyuréthane et des mousses phénoliques et en tant que solvant.

On sait maintenant que l'Union européenne va adopter, dans le courant de l'année 2000, une nouvelle réglementation qui interdira l'utilisation du HCFC-141b pour la production des mousses d'isolation à partir du 1er janvier 2004. Les produits étudiés et développés par Elf Atochem vont permettre à ses clients de passer le cap de cette interdiction.

• Le HFC-134a, en raison de son caractère ininflammable, est un substitut intéressant du HCFC-141b pour l'expansion des mousses rigides de polyuréthane utilisées dans les parois et panneaux isolants (réfrigération, bâtiment...). Il est déjà disponible sur le marché.

Elf Atochem produit le Forane® 134a en France (Pierre-Bénite) et aux États-Unis (Calvert City, Kentucky).

• Le HFC-365mfc est le plus prometteur des substituts du HCFC-141b au regard des études menées sur de nombreux HFC liquides. Son évaluation exhaustive par un grand nombre d'utilisateurs a démontré qu'il est techniquement performant pour l'expansion des mousses rigides de polyuréthane et des mousses phénoliques. Comme il est liquide à température et pression normales, il convient également dans l'application solvant. Enfin, la mise au point de différents mélanges ininflammables à base de HFC-365mfc ouvrira à ce dernier toutes les applications existantes du HCFC-141b.

Elf Atochem et Solvay Fluor ont engagé des discussions pour assurer le développement futur du HFC-365mfc comme alternative effective au HCFC-141b dans l'expansion des mousses.

Elf Atochem est le premier producteur mondial de HCFC-141b qu'elle commercialise sous la marque Forane® 141b. Au début des années 90, la mise à disposition des HCFC, dont le HCFC-141b, a permis l'arrêt rapide des CFC et contribué à la protection de la couche d'ozone. Plus particulièrement, le HCFC-141b s'est avéré la solution la plus sûre et la plus efficace pour remplacer le CFC-11, permettant aux fabricants de mousses rigides de polyuréthane de conserver le niveau de qualité élevé de leurs produits tout en continuant à satisfaire la demande en produits d'isolation.

## Un procédé de colorations métallisées dans la masse pour pare-chocs

L'équipe américaine de Solvay Engineered Polymers, qui vient de remporter l'un des quatre Solvay Innovation Trophy 1999, a mis au point et lance actuellement sur le marché, un procédé de coloration métallique dans la masse pour les compounds à base de polypropylène.

Cette technique révolutionnaire destinée aux pare-chocs et pièces d'ébénisteries externes de voitures consiste à emprisonner des paillettes d'aluminium dans des résines de la série Solvay Sequel 1400 qui seront ensuite moulées selon la forme désirée. Ce produit, qui a la propriété d'être très solide, se différencie ainsi nettement de ses concurrents.

En effet, les pare-chocs et les pièces d'ébénisteries externes plastiques étaient jusqu'à présent mats ou devaient être peints a posteriori. Ils sont désormais directement brillants, économisant ainsi le coût et le poids de la peinture. Parmi les avantages de cette nouvelle matière, on retiendra aussi sa meilleure résistance aux intempéries, ses possibilités de design plus étendues et ses potentialités de recyclage.

Les perspectives économiques de cette activité semblent des plus prometteuses, et devraient fortement augmenter dans les prochaines années. En 1999, la Jeep® Grand Cherokee de DaimlerChrysler était la première à arborer des pare-chocs métallisés teints dans la masse. Aujourd'hui, d'autres constructeurs comme General Motors et Ford sont à leur tour séduits par cette innovation.

Solvay Engineered Polymers fait partie de la Strategic Business Unit Polyoléfinés (secteur Plastique) de Solvay, groupe chimique et pharmaceutique international ayant son siège à Bruxelles (Belgique).

• Tom Wehner, Solvay Engineered Polymers. Tél.: +1 (248) 391-5888. E-mail : tom.wehner@solvay.com

## Prix

### Prix Ernest Guenther

Nous apprenons que Pierre Potier, directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) et président de la Fondation de la Maison de la Chimie, vient de recevoir le prix Ernest Guenther, qui récompense des travaux dans le domaine de la chimie des produits naturels.

Ce prix financé par le groupe Givaudan-Roure a été créé en 1948. La liste ci-dessous montre le caractère éminent des lauréats.

La rédaction adresse toutes ses félicitations à P. Potier.

#### Récipiendaires du Prix (1999-2000)

1949	John L. Simonsen	1962	E.R.H. Jones	1975	S. Morris Kupchan	1988	Paul A. Wender
1950	A.J. Haagen-Smit	1963	Arthur J. Birch	1976	A. Ian Scott	1989	Henry Rapoport
1951	Edgar Lederer	1964	Oscar Jeger	1977	Robert E. Ireland	1990	Barry M. Trost
1952	Yves-René Naves	1965	Konrad E. Bloch	1978	Koji Nakanishi	1991	C. Dale Poulter
1953	Max Stoll	1966	Albert J. Eschenmoser	1979	James A. Marshall	1992	Leo A. Paquette
1954	A.R. Penfold	1967	George A. Sim	1980	Sukh Dev	1993	Amos B. Smith III
1955	Hans Schinz	1968	Elias J. Corey	1981	S. J. Danishefsky	1994	Paul J. Scheuer
1956	Herman Pines	1969	John W. Cornforth	1982	Paul A. Grieco	1995	Jon C. Clardy
1957	Sir Derek H.R. Barton	1970	Duilio Arigoni	1983	Karel Wiesner	1996	K.C. Nicolaou
1958	George H. Buchi	1971	Ernest Wenkert	1984	Jerold Meinwald	1997	Kenneth L. Rinehart
1959	Frantisek Sorm	1972	Guy Ourisson	1985	David E. Cane	1998	G. Robert Pettit
1960	Carl Djerassi	1973	William G. Dauben	1986	Clayton H. Heathcock	1999	Kenji Mori
1961	C.F. Seidel	1974	Gunther Ohloff	1987	Wolfgang Oppolzer	2000	Pierre Potier

### Le prix Fresenius

Ce prix de la GDCh (Gesellschaft Deutscher Chemiker), pour promouvoir la chimie analytique, a été décerné au professeur Dr Reinhard Niessner (hydrochimie et analyse environnementale, directeur de l'Institut de chimie de l'eau et de bathnologie chimique de l'université technique de Munich.

## Le prix Paul Bunge

Ce prix de la Hans R. Jenemann Foundation, consacré à l'histoire des instruments scientifiques, a été décerné à deux lauréats :

- le professeur Dr Alan Q. Morton du London Science Museum,
- le professeur Dr Richard J. Sorrenson de l'université d'Indiana (Bloomington, États-Unis).

## Divers

### Le timbre « Pervenche de Madagascar » consacre un partenariat fructueux Pierre Fabre/CNRS

La Poste vient d'émettre un timbre officiel sur la Pervenche de Madagascar, plante vivace à l'origine d'un médicament anti-cancéreux. Ce timbre a été mis en « vente anticipée premier jour » à Castres les 25 et 26 mars derniers.

Cette émission est l'aboutissement d'un travail engagé il y a plus d'un an par les Laboratoires Pierre Fabre en association avec le CNRS. Les deux partenaires avaient déposé un dossier de candidature, retenu avec un avis très favorable par la commission de sélection du ministère de l'Industrie. Notons à ce propos que sur environ 2 000 dossiers déposés chaque année, une cinquantaine seulement est retenue.

Ce timbre, d'une valeur faciale de 4,50 F, tiré entre 6 et 9 millions d'exemplaires, met en valeur le partenariat fructueux entre le CNRS et les Laboratoires Pierre Fabre, qui avait abouti à la mise au point d'un médicament anti-cancéreux, aujourd'hui présent dans le monde entier : la Navelbine®. De plus, il valorise la recherche dans le domaine des substances naturelles et attire l'attention sur la richesse des plantes et leurs vertus médicinales.

## Nouvelles de l'IUPAC

### Nouveau document IUPAC

#### Nomenclature pour la structure et la composition des matériaux microporeux ou mésoporeux ordonnés avec des structurants inorganiques

On propose des termes applicables aux matériaux microporeux ou mésoporeux ordonnés ainsi que des règles pour normaliser l'écriture de la formule chimique de ces matériaux cristallisés. Les recommandations sont basées à la fois sur l'usage commun et sur une classification systématique. La nomenclature développée concerne tous les matériaux inorganiques ayant des pores ordonnés accessibles d'ouverture inférieure à 100 nm.

La formule chimique du cristal décrit la composition chimique à la fois du composé d'accueil et de son hôte, la structure de l'hôte, la structure du système poreux et la symétrie du matériau. Cette formule peut être simplifiée ou complétée selon les besoins des utilisateurs.

Les commentaires de ce document sont les bienvenus et doivent être adressés, avant le 31 octobre 2000, à Lynne B. McCusker, Laboratorium für Kristallographie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich, Suisse. Tél. : +41 (1) 632-3721. Fax : +41 (1) 632-1133.

E-mail : [Lynne.McCusker@kristall.erdw.ethz.ch](mailto:Lynne.McCusker@kristall.erdw.ethz.ch)

Toute personne souhaitant contribuer à la critique de ce document, avant sa parution au titre de « Recommandations définitives », peut obtenir une copie du texte intégral auprès de Françoise Rouquérol, Centre de Thermodynamique et de Microcalorimétrie, 26, rue du 141<sup>e</sup> RIA, 13331 Marseille Cedex 3. E-mail : [f.rouquerol@ctm.cnrs-mrs.fr](mailto:f.rouquerol@ctm.cnrs-mrs.fr)

## Rappel des manifestations organisées par la Société Française de Chimie ou sous son parrainage

**25 mai 2000**

### **Évolution de l'industrie sucrière au 20<sup>e</sup> siècle**

Reims

Section Champagne-Ardenne

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 66)

- Danielle Guillerm.  
Tél. : 03.26.91.32.38.  
E-mail :  
danielle.guillerm@univ-reims.fr

**28 mai-1er juin 2000**

### **XVIII<sup>e</sup> Journées de la chimie et de la biochimie des glucides**

Ambleuse

Groupe Français des Glucides

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)

- André Verbert. Tél. : 03.20.43.48.43.  
E-mail : Andre.Verbert@univ-lille1.fr

**6 juin 2000**

### **Journée du groupe de Cinétique et photochimie en phase gazeuse**

Paris

Division Chimie physique

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 65)

- J.P. Sawerysyn. Tél. : 03.20.43.65.62.  
E-mail :  
Jean-Pierre.Sawerysyn@univ-lille1.fr

**6-7 juin 2000**

### **Journée de la section ouest du GFP**

Lorient

(*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 43)

- Stéphane Bruzaud.  
Tél. : 02.97.87.45.84.

**9 juin 2000**

### **Séminaires de chimie organique**

Caen (France)

Conférences université-ISMRA :

*Ligand-based drug design*, par

Pierre Ducrot (Parke Davis).

(*L'Act. Chim.*, février 2000, p. 63)

- Renseignements :  
M.-C. Lasne . Tél. : 02.31.45.28.92.  
E-mail : lasne@ismra.fr

**16 juin 2000**

### **Nouvelles méthodes chromatographiques**

### **en développement**

Paris

Cercle des sciences analytiques

(*L'Act. Chim.*, mars 2000, p. 78)

- CSA. Tél. : 01.47.07.18.99.  
E-mail : csa@formation-conseil.com

**19-20 juin 2000**

### **Controlled architectures and supramolecularity of polymers**

Paris

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)

- J.P. Vairon. Tél. : 01.44.27.50.45.  
E-mail : vairon@ccr.jussieu.fr  
<http://glvt-cnrs.fr/lrp/epf>

**20 juin 2000**

### **Journée annuelle de conférences et de communications de la section**

Le Mans

Section Normandie (Basse)-Sarthe

(*L'Act. Chim.*, février 2000, p. 62)

- M.-C. Lasne. Tél. : 02.31.45.28.92.  
E-mail : lasne@ismra.fr

**23 juin 2000**

### **Problèmes rencontrés pour l'application des concepts de la métrologie au laboratoire d'essai**

Paris

Cercle des sciences analytiques

(*L'Act. Chim.*, mars 2000, p. 78)

- CSA. Tél. : 01.47.07.18.99.  
E-mail : csa@formation-conseil.com

**23 juin 2000**

### **Réunion mixte Société d'Histoire de la Pharmacie-club d'Histoire de la chimie**

Lieu à définir

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)

- Claude Viel. Tél. : 02.47.36.71.73.

**1-5 juillet 2000**

### **Polyelectrolytes 2000**

Les Diablerets (Suisse)

(*L'Act. Chim.*, mars 2000, p. 78)

- M. Rinaudo. Fax : 04.76.54.72.03.  
E-mail :  
marguerite.rinaudo@cermav.cnrs.fr

**3-6 juillet 2000**

### **1<sup>st</sup> European Conference on the reaction engineering of polyolefines**

Lyon

(*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 43)

- Tim McKenna. Tél. : 04.72.43.17.75.  
Fax : 04.72.43.17.68.

**17-20 juillet 2000**

### **5<sup>th</sup> European biological inorganic chemistry Conference (Eurobic-5)**

Toulouse

Section Midi-Pyrénées

(*L'Act. Chim.*, avril 1999, p. 59)

- B. Meunier. Tél. : 05.61.33.31.46.  
E-mail : eurobic5@ccc-toulouse.fr

**24-28 juillet 2000**

### **10<sup>th</sup> International Meeting of the International Humic Substances Society**

Toulouse

(*L'Act. Chim.*, octobre 1999, p. 55)

- Florence Foucaud.  
E-mail : Progep@ensigct.fr

**28-30 août 2000**

### **3<sup>rd</sup> International Conference on polymersolvent complexes and intercalates**

Besançon

(*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 43)

- J. Vebrel. Tél. : 03.81.66.68.59.  
E-mail :  
jm.guenet@univ-mulhouse.fr  
[http://  
spectro.uif-grenoble.fr/poly\\_solvl/](http://spectro.uif-grenoble.fr/poly_solvl/)

**10-15 septembre 2000**

### **ICNMTA 2000 – 7<sup>e</sup> Conférence internationale sur la technologie et les applications des microsondes nucléaires**

Bordeaux

(*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 54)

- Richard Ortega.  
Tél. : 05.57.12.09.07.  
E-mail : ortega@cenbg.in2p3.fr  
<http://icnmta2000.in2p3.fr>

**18-22 septembre 2000**

### **SFC 2000**

Rennes

(*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 51)

- Chantal Ianarelli.  
Tél. : 01.47.71.90.04.  
E-mail : c2s@club-internet.fr  
<http://www.sfc.fr>

**24-28 septembre 2000**

### **ISCD 12 - Chirality 2000**

Chamonix-Mont Blanc

(*L'Act. Chim.*, juin 1999, p. 47-48)

- [http://www.ens-  
lyon.fr/STIM/iscd.html](http://www.ens-lyon.fr/STIM/iscd.html)

**24-28 septembre 2000**

### **Irap 2000**

Gouvieux-Chantilly

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)

- Irap 2000. Fax : 01.69.08.96.00.  
E-mail : IraP@drecam.cea.fr

**1-6 octobre 2000**

### **Jepo XXVIII (Journées d'études sur les polymères)**

Mèze

Division Matériaux polymères et  
élastomères

(*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 42)

- Christian Braud. Tél. : 04.67.41.82.62.  
E-mail :  
braud@pharma.univ-montp1.fr

**9-11 octobre 2000**

### **SPICA 2000 – International Symposium on preparative and industrial chromatography**

Zurich (Suisse)

(*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 54)

- Spectrum Events AG.  
Tél. : +41 (1) 252 50 30.  
E-mail : spica2000@spectrum-ch.com  
[www.spectrum-ch.com](http://www.spectrum-ch.com)

**9-13 octobre 2000**

### **7<sup>e</sup> Rencontre des chimistes théoriciens francophones**

Grüsch

(*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)

- Claude Leforestier.  
E-mail : claude.leforestier@lsd.univ-  
montp2.fr  
<http://www.lsd.univ-montp2.fr/7rctf>

## Calendrier des manifestations à venir

28- 31 mai 2000

**International Conference  
oxidation technologies  
for water and wastewater  
treatment**

Clausthal-Zellerfeld (Allemagne)

- Renseignements : B. Kragert, Cutec-Institut GmbH, Leibnitzstrasse 21+23, 38678 Clausthal-Zellerfeld (Allemagne).  
Tél. : +49 5323 93 32 08.  
Fax : +49 5323 93 31 00.  
<http://www.cutec.de>

1- 3 juin 2000

**Bunsentagung 2000 :  
Chemische und  
Elektrochemische  
Energiespeicherung  
und wandlung**

Würzburg (Allemagne)

- Renseignements : Deutsche Bunsen-Gesellschaft für Physikalische Chemie, Varrentrappstrasse 40-42, 60486 Frankfurt/M. (Allemagne).  
Tél. : +49 (69) 791 7202.  
Fax : +49 (69) 791 7450.  
E-mail : H.Behret@bunsen.de  
<http://www.bunsen.de>

7- 8 juin 2000

**Chemspec Europe 2000**

Lyon

- Renseignements : DMG World media, Marketing Dept., Queensway House, 2 Queensway, RH1 1QS Redhill, Surrey (Royaume-Uni).  
Tél. : +44 (1737) 855301.  
Fax : +44 (1737) 855474.  
<http://www.dmg.co.uk>

8 juin 2000

**École doctorale de chimie  
organique fine  
UCBL-ENS-INS-A-ECL**

Lyon

- Conférence de Yvan Guindon (Univ. de Montréal, Canada) : *Utilisation de radicaux libres et d'acides de Lewis en synthèse.*
- Renseignements : Bernard Langlois, UCBL, Labo SERCOF (UMR 5622), bât. 303, 5e étage, 43, bd du 11-Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex. Tél. : 04.72.44.81.63.  
Fax : 04.72.43.13.23.  
E-mail : Bernard.Langlois@univ-lyon1.fr

8 juin 2000

**Réunion du Club Arômes  
alimentaires**

(lieu à déterminer) (France)

- Renseignements : Florence Rosier,

Association Ecrin, 32, bd Vaugirard, 75015 Paris.  
Tél. : 01.42.79.51.00.  
Fax : 01.42.79.50.99.  
E-mail : agenda@ecrin.asso.fr  
<http://www.ecrin.asso.fr>

8 juin 2000

**Comportement des  
déchets et impacts  
environnementaux  
recherches et méthodes**

Paris

- Renseignements : Evelyne Perreon, Ademe, 2, square La Fayette, BP 406, 49004 Angers Cedex 01.  
Tél. : 02.41.20.42.30.  
Fax : 02.41.20.41.98.  
E-mail : evelyne.perreon@ademe.fr  
<http://www.ademe.fr>

11- 15 juin 2000

**ESEAC 2000 :  
8<sup>th</sup> European Conference  
on electroanalysis**

Bonn (Allemagne)

- Renseignements : H. Emons, Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich (Allemagne).  
Tél. : +49 2461 61 29 14.  
Fax : +49 2461 61 24 93.  
E-mail : h.emons@fz-juelich.de  
<http://www-upb.ipc.kfa-juelich.de>

11- 16 juin 2000

**International Symposium  
on surfactants in solution**

Gainesville (FL, États-Unis)

- Renseignements : SIS-2000, Ctr. for Surface Science and Engineering, University of Florida, 419 Chemical Engineering, PO Box 116005, FL 32611-6005 Gainesville (États-Unis).  
Tél. : +1 (352) 392-0877. Fax : +1 (352) 392-0127.  
E-mail : surfsci@mail.che.ufl.edu  
<http://www.che.ufl.edu/csse/main.htm>

15 juin 2000

**École doctorale de chimie  
organique fine  
UCBL-ENS-INS-A-ECL**

Lyon

- Conférence de S. Chandrasekaran (Univ. de Bangalore, Inde) : *Nanostructured amorphous metals and alloys as new catalysts for organic synthesis.*
- Renseignements : Bernard Langlois, UCBL, Labo SERCOF (UMR 5622), bât. 303, 5e étage, 43, bd du 11-Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.

Tél. : 04.72.44.81.63.  
Fax : 04.72.43.13.23.  
E-mail : Bernard.Langlois@univ-lyon1.fr

15 juin 2000

**Évolution moléculaire  
dirigée des protéines**

(lieu à déterminer) (France)

Réunion du Club Biotechnologies.

- Renseignements : Marie-Claude Fulchignoni, Association Ecrin, 32 bd Vaugirard, 75015 Paris.  
Tél. : 01.42.79.51.00.  
Fax : 01.42.79.50.99.  
E-mail : agenda@ecrin.asso.fr  
<http://www.ecrin.asso.fr>

18- 22 juin 2000

**7<sup>th</sup> International  
Symposium  
on the synthesis  
and applications of  
isotopes and isotopically  
labeled compounds**

Dresde (Allemagne)

- Renseignements : Ulrich Pleiss, Drug Metabolisms and Isotope Chemistry, Bayer AG, Aprather Weg 18, 42096 Wuppertal.  
Tél. : +49 (202) 368960.  
Fax : +49 (202) 364622.  
E-mail : ulrich.pleiss.up@bayer-ag.de  
Serveur : <http://www.intl-isotope-soc.org>

19- 21 juin 2000

**ISPAC 2000 - International  
Symposium on polymer  
analysis and  
characterization**

Pittsburgh (PA, États-Unis)

- Renseignements : Guy C. Berry, Department of Chemistry, Carnegie Mellon University, 4400 Fifth Avenue, PA 15213 Pittsburgh (États-Unis).  
Tél. : +1 (412) 268 3131.  
Fax : +1 (412) 268 6897.  
E-mail : gcberry@andrew.cmu.edu  
<http://www.chem.cmu.edu/ispac/>

20- 21 juin 2000

**6<sup>e</sup> Symposium ICSN**

Paris

- La réunion se tiendra à la Maison de la Chimie à Paris.
- Renseignements : .  
E-mail : jsicsn@icsn.cnrs-gif.fr

21- 23 juin 2000

**Abatement of water  
pollution from****contaminated land,  
landfills and sediments**

Venise (Italie)

- Renseignements : European Commission, Research Directorate-General, rue de la Loi/Wetstraat 2000, B-1049 Bruxelles (Belgique).  
E-mail : juergen.buesing@cec.eu.int

22 juin 2000

**École doctorale de chimie  
organique fine  
UCBL-ENS-INS-A-ECL**

Lyon

- Conférence de Peter Vollhardt (Univ. de Berkeley, États-Unis) : *From oligoalkynes and phenylenes to ordered carbon assemblies : transition metal mediated routes to novel carbon allotropes.*
- Renseignements : Bernard Langlois, UCBL, Labo SERCOF (UMR 5622), bât. 303, 5e étage, 43, bd du 11-Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.  
Tél. : 04.72.44.81.63.  
Fax : 04.72.43.13.23.  
E-mail : Bernard.Langlois@univ-lyon1.fr

25- 30 juin 2000

**ICPP-1 : 1<sup>st</sup> International  
Conference on porphyrins  
and phthalocyanines**

Dijon

- Renseignements : Symposium Secretariat, ICPP-1 Dijon, LIMSAG (UMR 5633), 6, bd Gabriel, 21100 Dijon.  
Fax : 03.80.39.61.17.  
E-mail : icpp@u-bourgogne.fr  
Serveur : <http://www.u-bourgogne.fr/icpp/>

26- 30 juin 2000

**ISOCS XIX :  
19<sup>th</sup> International  
Symposium on the organic  
chemistry of sulfur**

Sheffield (Royaume-Uni)

- Renseignements : School of Chemistry, University of Sheffield, S3 7HF Sheffield (Royaume-Uni).  
Tél. : +44 (114) 2229451.  
Fax : +44 (114) 2738673.  
E-mail : c.stirling@sheffield.ac.uk

28 juin 2000

**Les assemblages  
supramoléculaires**

Paris

- Réunion du Club Hétérochimie.
- Renseignements : Dominique

Antoine, Association Ecrin,  
32 bd Vaugirard, 75015 Paris.  
Tél. : 01.42.79.51.00.  
Fax : 01.42.79.50.99.  
E-mail : agenda@ecrin.asso.fr  
<http://www.ecrin.asso.fr>

3- 5 juillet 2000

**4<sup>th</sup> International Conference on catalysis in membrane reactors**

Zaragoza (Espagne)

- Renseignements : J. Santamaria.  
Tél. : +34 (976) 761153.  
Fax : +34 (976) 762142.  
E-mail : iqccatal@posta.unizar.es

9- 14 juillet 2000

**12<sup>th</sup> International Congress on catalysis**

Grenade (Espagne)

- Renseignements : Eurocongres SA,  
Avda de la Constitucion, 18 Bloque  
4 Bajo, 18012 Granada (Espagne) .  
Tél. : +34 (958) 208650/9361.  
Fax : +34 (958) 209400.  
E-mail :  
eurocongres@eurocongres.es

14- 18 août 2000

**Infrared spectroscopy**

Utrecht (Pays-Bas)

- Renseignements : Infrared and Raman Group, FAFC Wentgebouw (Z 303), Sorbonnelaan 16, 3584 CA Utrecht (Pays-Bas) .  
Tél. : +31 (30) 253 7500.  
Fax : +31 (30) 251 8219.  
E-mail : secr.ir@chem.uu.nl  
<http://www.chem.ruu.nl/amsir/www/amsir.html>

30 août - 1 septembre 2000

**ACE 2000 - Advances in chromatography and electrophoresis**

Eger (Hongrie)

Manifestation organisée par la Hungarian Chemical Society.

Date limite de soumission : 30 juin 2000.

- Renseignements : Hungarian Chemical Society, Fo u. 68, H-1027 Budapest (Hongrie).  
Tél. : +36 1 201 6883.  
Fax : +36 1 201 8056.  
E-mail : mail.mke@mtesz.hu  
<http://xenia.sote.hu/bpchr2000>

31 août - 5 septembre 2000

**Supramolecular chemistry : reactivity and catalysis in supramolecular systems**

Urbino (Italie)

- Renseignements : J. Hendekovic, European Science Foundation, 1, quai Lezay-Marnésia, 67080 Strasbourg Cedex .

Tél. : 03.88.76.71.35.

Fax : 03.88.36.69.87.

E-mail : euresco@esf.org

3- 7 septembre 2000

**The 2<sup>nd</sup> Taylor Conference**

Liverpool (Royaume-Uni)

- Renseignements : P. Gibbs, Leverhulme Centre for Innovative Catalysis, Department of chemistry, the University of Liverpool, L69 7ZD Liverpool (Royaume-Uni).  
Tél. : +44 (151) 794 3583.  
Fax : +44 (151) 794 3589.  
E-mail : gibbs@liverpool.ac.uk

4- 8 septembre 2000

**Solid State Chemistry 2000**

Prague (Rép. Tchèque)

- Renseignements : Solid State Chemistry 2000, Institute of Inorganic Chemistry, 250 68 Rez (Rép. Tchèque).  
<http://www.iic.cas.cz/ssc2k.htm>

4- 8 septembre 2000

**Conférence EUCCO-CC3 « Chimie informatique »**

Budapest (Hongrie)

- <http://www.phy.bme.hu/conf/euco>

11- 14 septembre 2000

**Miconex - Salon international de la mesure, instrumentation et automatisation**

Pékin (Chine)

- Renseignements : Promessa, 3, rue de la Louvière, 78120 Rambouillet .  
Tél. : 01.34.57.11.44.  
Fax : 01.34.57.11.40.  
E-mail : Promessa@pelnet.com

18- 21 septembre 2000

**Polycondensation 2000**

Tokyo (Japon)

Thèmes retenus :

- Chimie et physique des polymères de condensation : polyamides, polyesters, polyimides, polyéthers et polycétones, etc.

- Macromolécules dendritiques (dendrimères, polymères hyperbranchés).

- Applications des polymères condensés : microélectronique, composites.

Conférencier plénier : Donald A. Tomalia (Université du Michigan, États-Unis) et conférenciers présents : P.E. Cassidy, J.W. Connell, J.M.J. Frechet, F. Harris, A.S. Hay, F. He, J.L. Hedrick, P.M. Hergenrother, K. Horie, N. Kim, C.E. Koning, H.R. Kricheldorf,

D.J. Liaw, G.S. Liou, J.E. McGrath, E.W. Meijer, J.A. Moore, G.R. Newkome, C.K. Ober, Y. Oishi, R.H. Pater, S. Russo, B. Sillion, M. Ueda, J. Yin, R. Yokota.

Date limite de soumission : 30 juin 2000.

- Renseignements : Masa-aki Kakimoto, Department of organic and polymeric materials, Tokyo Institute of Technology, Meguro-ku, 152-8552 Tokyo (Japon) .  
Tél. : +81 (3) 5734 2433.  
Fax : +81 (3) 5734 2875.  
E-mail : polycon@op.titech.ac.jp  
<http://www.op.titech.ac.jp/polycon>

19- 21 septembre 2000

**Semaine de l'électronique 2000 : Forum mesure énergie expo**

Paris

- Renseignements : Expositum, Semaine de l'électronique 2000, 1, rue du Parc, 92593 Levallois-Perret Cedex . Tél. : 01.49.68.54.55.  
Fax : 01.49.68.54.66.  
E-mail : semaine-electronique@expositum.fr  
<http://www.semaine-electronique.com>

20- 22 septembre 2000

**Chemical reactions in foods IV**

Prague (Rép. Tchèque)

- Conférence organisée en coopération par la division « Food Chemistry » de la Fédération des Sociétés Chimiques Européennes.
- Renseignements : Jiri Davidek, Department of Food Chemistry and Analysis, Institute of Chemical Technology, Technicka 1905, 166 28 Prague 6 (Rép. Tchèque) .  
Tél. : +420 (2) 3111752.  
Fax : +420 (2) 3119990.  
E-mail : Jiri.Davidek@vscht.cz

24- 27 septembre 2000

**7<sup>th</sup> Symposium on the analysis of steroids**

Budapest (Hongrie)

- Renseignements : Hungarian Chemical Society, Fo u. 68, H-1027 Budapest (Hongrie) .  
Tél. : +36 (1) 201 6883.  
Fax : +36 (1) 201 8056.  
E-mail : mail.mke@mtesz.hu

24- 28 septembre 2000

**10<sup>th</sup> International Conference on solid state protonic conductors**

Montpellier

- Renseignements : Jacques Rozière, Laboratoire des agrégats moléculaires

et matériaux inorganiques, CNRS ESA 5072, Université de Montpellier II, Place Eugène Bataillon, CC015, 34095 Montpellier Cedex 05.

Tél. : 01.67.14.33.41.

Fax : 01.67.14.33.04.

E-mail : sspc10@univ-montp2.fr

<http://www.univ-montp2.fr/~sspc10/>

24- 29 septembre 2000

**École thématique Galerne 2000**

Cap d'Agde

Galerie 2000 se déroulera suivant cinq sessions :

I - Les forces attractives et répulsives dans la matière condensée.

II - Croissance et organisation par formation de liaisons fortes.

III - Croissance et organisation par formation de liaisons faibles.

IV - Combinaison d'interactions : la physico-chimie supramoléculaire.

V - Reconstitution des milieux condensés à partir des potentiels d'interaction.

- Renseignements : Secrétariat Galerie 2000, ENSCM, 8, rue de l'École Normale, 34296 Montpellier Cedex 05.

Tél. : 04.67.14.38.83.

Fax : 04.67.14.48.39.

E-mail : gal2000@univ-montp2.fr

<http://www.gal2000.univ-montp2.fr>

25- 28 septembre 2000

**Materialica 2000**

Munich (Allemagne)

- Renseignements : Messe München GmbH, Pressereferat Materialica, Messegelände, D-81823 München (Allemagne).  
Tél. : +49 (89) 949 20670.  
Fax : +49 (89) 949 20679.  
E-mail : info@materialica.de  
<http://www.materialica.de>

**SFC 2000**

**Rennes**

**18-22**

**septembre 2000**

**Inscriptions**

**c2s@club-internet.fr**

**<http://www.sfc.fr>**

## Offres

Cette rubrique est consultable sur Internet <http://www.sfc.fr/Services.htm>, rubrique bourse de l'emploi). Vous y trouverez des offres que nous n'avons pu publier dans L'Actualité Chimique compte tenu des délais d'impression.

### Propositions de thèse, postdoc...

#### 97344 - Postdoc en chimie

- Docteur en chimie, vous souhaitez compléter votre formation initiale par un post-doctorat.
- Votre thème de recherche sera de développer de nouvelles méthodes analytiques dans le domaine de l'authenticité alimentaire ou des contrefaçons, en vous appuyant sur les compétences acquises par notre société (analyses isotopiques notamment).
- Rigoureux et organisé, votre doctorat vous a donné l'opportunité de développer vos capacités de recherches que vous avez notamment démontrées par la qualité de vos publications.

• **Contacteur** : Michèle Lees, Eurofins Scientif.  
Tél. : 02.51.83.21.00. Fax : 02.51.83.21.11.  
E-mail : MicheleLees@Eurofins.Com

#### 97345 - Thèse

- De formation de base en chimie ou agro-alimentaire, vous souhaitez réaliser une thèse en chimie alimentaire.
- Sous la responsabilité du directeur R & D, vous serez amené à travailler sur l'utilisation conjointe de différentes technologies analytiques de pointe pour améliorer la détection de l'origine de produits alimentaires et pharmaceutiques.
- Rigoureux et organisé, vous avez le souhait d'associer recherche et applications industrielles.

• **Contacteur** : Michèle Lees, Eurofins Scientif.  
Tél. : 02.51.83.21.00. Fax : 02.51.83.21.11.  
E-mail : MicheleLees@Eurofins.Com

### Fonctions dans l'industrie

#### 97334 - Chargé d'affaires

- Un groupe international de chimie appliquée commercialisant des produits innovants et de haute technicité, crée, dans le cadre de la croissance de son département **pétrochimie/lubrifiants**, un poste de chargé d'affaires.
- Rattaché au directeur France du département, vous aurez la responsabilité du développement

commercial de l'activité pétrochimie/lubrifiants. Pour cela, vous optimiserez un portefeuille de clientèle composé de grands comptes internationaux.

- En lien avec les laboratoires de développement et d'application, vous apporterez une solution commerciale et technique adaptée aux besoins des clients et aux exigences des produits.
- Vous évoluerez dans un contexte international vous conduisant à de fréquents déplacements, notamment en Allemagne.
- De formation supérieure spécialisée (chimie, mécanique), vous justifiez d'une expérience minimale de 5 ans, idéalement acquise en industrie pétrochimique au sein d'une structure marketing/ventes ou d'application, et parlez couramment l'anglais.

#### 97339 - Superviseur procédé anodes

- Sous la responsabilité du chef de secteur anodes, vous êtes le garant de la qualité des matières premières et des anodes produites. Parallèlement, dans le cadre d'une politique de progrès continu, vous réduisez les coûts et contribuez à l'amélioration du procédé. Vous pilotez une équipe de 10 à 15 opérateurs.
- Profil : de formation **bac + 2 en chimie des procédés**, vous avez 5 ans d'expérience dans un atelier de production à feu continu. La maîtrise de l'anglais et la mobilité sont indispensables pour évoluer au sein du groupe.
- Le poste est situé à Dunkerque.

#### 97340 - Conseiller technique, animateur d'exploitation

- Sous la responsabilité du chef de secteur électrolyse, vous animez 5 équipes de 18 opérateurs en 3 x 8 et vous êtes le garant de la bonne mise en œuvre de leur métier au quotidien, tant au niveau de la qualité que de la quantité. Vous les évaluez et les faites progresser. Vous prenez en charge des missions spécifiques confiées par le chef de secteur : techniques d'animation de groupes de travail.
- Profil : 26/28 ans, de formation **bac + 2 chimie des procédés**, vous avez une première expérience de management d'équipe ou de projet. Vous êtes un homme de terrain, pragmatique et autonome. La maîtrise de l'anglais et la mobilité sont indispensables pour évoluer au sein du groupe.
- Le poste est situé à Dunkerque.

**Leader mondial sur le marché de l'authenticité alimentaire grâce à ses technologies de pointe, ce groupe de laboratoires connaît une croissance**

**rapide et régulière avec un chiffre d'affaires de plus de 200 MF en 1999, et met en place des plans de contrôle pour les plus grands noms de l'industrie alimentaire et de la grande distribution.**

Dans un contexte international et dans un environnement en pleine évolution, vous souhaitez utiliser vos compétences au sein d'une équipe très professionnelle, moderne et en constante évolution.

Pour ces 3 postes :

- L'anglais est indispensable.
- Les postes sont basés à Nantes, avec des déplacements fréquents à l'étranger.
- Adresser votre curriculum vitae accompagné d'une lettre manuscrite, une photographie, vos revenus actuels ainsi que vos prétentions à la SFC qui transmettra.

#### • 97341 - Analytical services manager

- Expert en **chimie analytique**, vous serez en relation permanente avec les clients. Vous leur apporterez toute l'assistance technique nécessaire dans la définition de leurs plans de contrôle et dans l'interprétation des résultats d'analyses que vous aurez validés.
- Vous contribuerez de manière significative au développement des ventes à l'export par vos contacts quotidiens et des visites auprès de la clientèle.
- Compétence requise : **docteur-ingénieur en chimie**, avec une expérience réussie de 5 ans dans l'industrie agroalimentaire ou chez des partenaires de cette même branche.

#### • 97342 - Chef de projet R & D

- Expert en chimie, vous réaliserez des projets de R & D, en association avec d'autres partenaires dans le domaine de l'authenticité.
- Par vos propositions d'innovation et vos réalisations, vous contribuerez de manière décisive au maintien de l'avance technologique du groupe.
- Compétence requise : **docteur en chimie** avec une expérience réussie de 5 à 10 ans dans un laboratoire de recherche alimentaire ou pharmaceutique.

#### • 97343 - Biologiste moléculaire

- Expert en biologie moléculaire, vous participerez au développement de nouvelles applications des outils de biologie moléculaire dans le domaine de l'analyse alimentaire.
- Vous contribuerez de manière significative au développement des ventes par vos contacts quotidiens et des visites auprès de la clientèle.
- Compétence requise : **docteur en biologie moléculaire** avec une expérience réussie dans le domaine de la recherche alimentaire.

**97349 - Spécialiste support technique en chimie**

**Mission** : renseigner par téléphone les chercheurs et scientifiques sur l'utilisation des produits de la gamme « Produits de laboratoire ».

- Profil : **ingénieur/docteur** en chimie avec une expérience en laboratoire.

Ce poste, basé à Lyon, est un CDD d'un an.

**97351 - Adjoint au responsable du pilote chimique**

Un groupe pharmaceutique international recherche pour son site principal de R & D un adjoint au responsable du pilote chimique.

- Intégré au service développement chimique, vous aurez la responsabilité opérationnelle du laboratoire pilote : encadrement et management d'équipe (6 techniciens), amélioration du process, rédaction des dossiers de lots, production de lots cliniques...

- Suite à une formation d'**ingénieur chimiste**, complétée si possible par une **thèse**, vous avez acquis une première expérience (2 ans minimum) en laboratoire pilote (ou en « kilolab ») dans un environnement pharmaceutique.

**97352 - Pechiney continue à recruter !**

Le département Aluminium Métal du groupe Pechiney, avec 12 MdF de Ca et 7 000 personnes, est le 3<sup>e</sup> producteur mondial d'aluminium. Le projet de rapprochement avec les groupes canadien et suisse Alcan et Algroup lui apporte les moyens d'une ambition nouvelle. Pour la mettre en œuvre, le groupe compte sur le savoir-faire et le dynamisme de ses 30 000 salariés, et recherche des hommes de terrain :

- techniciens
- futurs managers
- managers confirmés.

Vous avez de l'énergie, le sens des initiatives et du résultat, l'envie d'évoluer dans un groupe international ?

De formation **bac + 2 en physique ou chimie**, vous possédez des connaissances en anglais ?

Débutants ou confirmés, le groupe Pechiney vous offre la possibilité de développer votre carrière en France ou à l'étranger.

Des postes seront à pourvoir dans toute la France.

Les sites concernés aujourd'hui sont :

- **Auzat** (09)
- **Lannemezan** (65).

Les entretiens auront lieu à Toulouse.

Pour plus d'information, contacter Mme Messal à la SFC (Tél. : 01.40.46.71.64).

**97353 - Responsable R & D en traitements de surface**

Un groupe spécialisé dans l'équipement automobile français, recherche un ingénieur chargé des études et essais dans le domaine des traitements de surface épais (vernis) et minces (dépôts sous vide).

**Profil du candidat :**

- **Ingénieur chimiste** ayant une expérience dans le domaine des **procédés de traitements de surface** par vernissage et si possible, également en dépôt sous vide, à travers une formation complémentaire (**DEA, DRT, thèse**) et/ou une ou plusieurs expériences professionnelles.

- Maîtrise de l'anglais obligatoire.

**Missions :**

- Développer l'expertise dans le domaine des traitements de surface de pièces automobiles principalement réalisées en matériaux organiques (PA, PMMA, PC, PEI, BMC, LCP...). Les traitements de surface utilisés sont le vernissage (vernis UV, IR) et les dépôts sous vide (PVD/CVD pour métallisation et dépôts barrières).

- Concevoir et mener les programmes d'essais sur le lieu du poste et dans les usines du groupe (Europe, Amérique, Asie) permettant de valider et d'optimiser les procédés et matériaux.

- Développer les partenariats techniques avec les fournisseurs et les centres académiques.

- Le poste est basé dans la région parisienne (93).

**Contact : Bourse de l'emploi, Roselyne Messal, SFC. Tél. : 01.40.46.71.64. Confidentialité assurée.**

**Les nouveaux e-mail de la SFC**

	<b>E-mail</b>	<b>Contacts</b>
<b>Fonction</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président</li> <li>• Vice-présidents</li> <li>• Secrétaire général</li> <li>• Trésorier</li> <li>• Délégué du président</li> </ul>	president@sfc.fr secretariat@sfc.fr  secretaire-general@sfc.fr tresorier@sfc.fr delegue@sfc.fr	Philippe Desmarescaux François Mathey/ Jean-Pierre Genêt Jean-Claude Brunie Bernard Pierrelle Igor Tkatchenko
<b>Postes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accueil</li> <li>• Secrétariat</li> <li>• Communication</li> <li>• Internet</li> <li>• Comptabilité</li> <li>• Adhésion, abonnements, comptabilité clients</li> <li>• L'Actualité Chimique</li> <li>• Emploi</li> <li>• Formation</li> <li>• Club des jeunes</li> </ul>	accueil@sfc.fr secretariat@sfc.fr marie-claude.vitorge@sfc.fr webmestre@sfc.fr tresorier@sfc.fr adhesion@sfc.fr  ac@sfc.fr  emploi@sfc.fr formation-continue@sfc.fr jeunes@sfc.fr	Muriane Morand Arlette Lavergne Marie-Claude Vitorge Évelyne Girard Joseph Elkrieff Nadine Colliot  Bernard Sillion/ Thérèse Chaudron Roselyne Messal Évelyne Girard Marie-Claude Vitorge

## Un nouveau prix : le prix technologie SCPS

La Société de Conseil et de Prospective Scientifique (SCPS) a décidé de créer un prix annuel dans le cadre de la Société Française de Chimie. Ce prix est destiné à récompenser l'activité d'un scientifique (ingénieur ou technicien) du secteur privé ou public, qui a joué un rôle important :

- soit dans le développement d'un procédé industriel nouveau,
- soit en favorisant le transfert d'une recherche universitaire vers l'industrie.

Pour l'année 2000, le prix sera décerné pour un travail concernant l'utilisation ou les applications de l'électrochimie.

Les dossiers de candidatures, comprenant un CV et une description de l'innovation en 4 à 8 pages, devront être adressés par le candidat ou un responsable de l'entreprise (membre de la SFC) à l'attention du secrétaire général de la SFC, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris, avant le 1er juillet 2000.

Un jury de 5 personnes désigné par le bureau de la SFC sélectionnera le lauréat. Le prix, d'un montant de 20 000 FF, sera remis pendant le colloque SFC 2000 à Rennes en septembre 2000, par le président de SCPS et le président de la SFC.

SCPS est une société indépendante dont l'activité est centrée sur le développement et la valorisation industrielle de nouvelles technologies. Un article décrivant le fonctionnement de cette PME sera publié dans un prochain numéro de *L'Actualité chimique*.

### DIVISIONS

## Catalyse

21 septembre 2000

### Catalyse industrielle 2000 : progrès récents et perspectives en catalyse industrielle

Rennes

Ce colloque, organisé dans le cadre des journées SFC 2000 à Rennes, a pour objectif de donner, à travers quelques expériences industrielles vécues, quelques illustrations des voies ayant permis de passer de l'échelle de la recherche fondamentale à celle de l'unité de production industrielle, ainsi que des difficultés rencontrées et des écueils à éviter.

- 9 h, introduction, par Michèle Breysse (SFC) et François Taily (SCI).

- 9 h 15, *Supported metallocene catalysts to produce polyolefin in various polymerisation processes*, par Guy Debras (AtoFina, Belgique).

- 10 h 30, *The fluid bed technology for n-butane oxidation*, par Gianluca Mazzoni (Lonza, Italie).

- 11 h 30, BASF.

- 12 h 30, conclusion.

- 12 h 45, déjeuner.

- 14 h 15, *Development of fuels cells for automotive*, par Arnold Lamm (Daimler Chrysler, Allemagne).

- 15 h 15, *Enantioselective catalysis for the technical production of key intermediates for ACE inhibitors*, par Martin Studer (Solvias, Suisse).

- 16 h 15, pause.

- 16 h 30, *Development of the process of dehy-*

*drogenation of isobutane*, par Domenico Sanfilippo (Snam Progetti, Italie).

- 17 h 30, conclusion.

- Renseignements : Société de Chimie Industrielle, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01.53.59.02.10. Fax : 01.45.55.40.33. E-mail : stephanie.paysant@wanadoo.fr Serveur : <http://www.scifrance.org>

Chimie et Biologie, Bordeaux).

- 17 h : conclusions.

- Renseignements : A.J. Attias, Université P. et M. Curie, Laboratoire de chimie macromoléculaire, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex. Tél. : 01.44.27.55.03. Fax : 01.44.27.70.89. E-mail : attias@onera.fr

### SECTIONS

## Alsace-Mulhouse

### Journée de la meilleure communication

La section Alsace-Mulhouse a organisé le 30 mars sa traditionnelle « Journée de la meilleure communication ». Cette journée est réservée aux jeunes chercheurs du campus mulhousien et est dotée de 6 000 F de prix. Le premier prix a été décerné à Mlle C. Bianchi, du laboratoire de photochimie générale de l'ENSCMu, pour une communication intitulée : « Étude cinétique de la photopolymérisation de couples monomères donneurs-accepteurs ». Le deuxième prix a été attribué à Mlle M. Joubert et le troisième, ex-aequo, à MM. F. Gessier et A. Matijasic.

- Philippe Dumas, École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, Laboratoire de chimie macromoléculaire, 3, rue Alfred Werner, 68100 Mulhouse Cedex. Tél. : 03.89.33.68.51. Fax : 03.89.33.68.54.

## Champagne-Ardenne

### Conférences de la section

Reims

- 5 juin 2000 : *The vinylogous Mukaiyama-aldol*

## Matériaux polymères et élastomères

30 mai 2000

### Synthèse et caractérisation rapides des polymères

Paris

Le Groupe Français des Polymères (GFP), dans le cadre de son action « Veille technologique et réflexion prospective sur les polymères » s'interroge sur les perspectives offertes par les nouvelles approches de la chimie combinatoire associées au développement de tests de caractérisation à haut débit dans le domaine des polymères. Programme de l'atelier qui se tiendra à l'université P. et M. Curie (amphithéâtre 41A) de 14 h à 17 h 30 :

- 14 h, introduction.

- 14 h 15 : *Combinatorial chemistry applied to materials : the example of Symix technologies*, par Jean Fréchet (université de Californie, Berkeley, États-Unis).

- 15 h 15 : *Synthèse et évaluation rapide de banques de polymères conjugués*, par Olivier Lavastre (université de Rennes).

- 16 h 15 : *Deux perspectives sur le polymère vu comme une séquence combinatoire de monomères*, par Ivan Huc (Institut Européen de

and related reactions. With a focus on recent syntheses drawing from dienoxy-silane heterocycles, par M. Casiraghi (université de Parme, Italie).

- 15 juin 2000 : *Arene-catalysed lithiation reactions : a useful methodology ?*, par M. Yus (université d'Alicante, Espagne).

- Renseignements : Danielle Guillerm, Laboratoire de chimie bioorganique, UMR 6519, UFR de Sciences, Moulin de la Housse, BP 1039, 51687 Reims Cedex 2. Tél. : 03.26.91.32.38. Fax : 03.26.91.31.66. E-mail : danielle.guillerm@univ-reims.fr

## CLUBS DE JEUNES

## Lyon

## Nouveau bureau

- Président : Ghada Fakha
- Trésorier : David Maillard

- Ghada Fakha. Tél. : 04.78.94.90.49. E-mail : fakha@univ-lyon1.fr

## GROUPES

## Club d'Histoire de la chimie

## Réélection du bureau

Suite à l'assemblée générale du club, en date du 17 mars, et aux élections, le bureau et le conseil d'administration pour l'année 2000 sont ainsi constitués :

## Bureau :

- Président : Claude Viel
- Vice-président : Marika Blondel-Mégrelis
- Secrétaire : Jacques Dubar
- Secrétaire-adjoint : Roger Christophe
- Trésorier : Michel Golfier
- Trésorier-adjoint : François Carrière

## Conseil d'administration :

Les membres du bureau et Mme Josette Fournier, Élisabeth Stibbe ; MM. Claude Béguin, Mohab-Eddine Brik, Jean Flahaut, Wilhelm Lewicki ; cooptés (sous réserve de confirmation aux élections lors de l'assemblée générale 2000) : Laurence Lestel et Roger Amiable.

- Claude Viel, Faculté de Pharmacie, 31, avenue Monge, 37200 Tours. Tél. : 02.47.36.71.73. Fax : 02.47.36.72.39.

## PARRAINAGES

25 mai 2000

## Le nez artificiel

Paris

Réunion du Cercle des sciences analytiques (club

Analyse sensorielle).

- Renseignements : D. Dang, CSA, 16, rue Claude-Bernard, 75231 Paris Cedex 5. Tél. : 01.47.07.18.99. Fax : 01.47.07.33.17. E-mail : csa@formation-conseil.com

31 mai - 3 juin 2000

10<sup>e</sup> Festival des Sciences, de la Terre et des ses Hommes

Chamonix-Mont-Blanc

- Renseignements : 10<sup>e</sup> Festival des Sciences, Hôtel de Ville, BP. 89, 74402 Chamonix-Mont-Blanc Cedex. Tél. : 04.50.53.38.24. Fax : 04.50.55.87.20. E-mail : chamonix@club-internet.fr

16 juin 2000

## Nouvelles méthodes chromatographiques en développement

Paris

Réunion du Cercle des sciences analytiques (club Méthodes séparatives).

- Renseignements : CSA, 16, rue Claude-Bernard, 75231 Paris Cedex 5. Tél. : 01.47.07.18.99. Fax : 01.47.07.33.17. E-mail : csa@formation-conseil.com

23 juin 2000

## Problèmes rencontrés pour l'application des concepts de la métrologie au laboratoire d'essai

Paris

Réunion du Cercle des sciences analytiques (club Chimométrie et assurance qualité).

- Renseignements : CSA, 16, rue Claude-Bernard, 75231 Paris Cedex 5. Tél. : 01.47.07.18.99. Fax : 01.47.07.33.17. E-mail : csa@formation-conseil.com

14-16 juin 2001

## In vino analytica scientia 2001

Bordeaux

Date limite de soumission des communications : 10 octobre 2000.

- Renseignements : In vino analytica scientia, Congress Rive Droite, 47, cours Le Rouzic. Tél. : 05.56.32.82.29. Fax : 05.56.32.79.53.

ANALYSIS  
European Journal  
of Analytical Chemistry  
(EurJAC)

## Sommaire du n° 2/2000

- Dossier : New trends in material science
- Foreword, by B. Carrière.
- Organic materials with optical properties, by D. Guillon, J.-L. Gallani, L. Mager, S. Méry, J. Le Moigne, D. Navarro-Rodriguez, J.-F. Nierengarten.
- Structural and spectroscopic study of organic-

inorganic transition metal based layered magnets, by P. Rabu, M. Drillon and C. Hornick.

- Aggregates in silica based matrices, by O. Cintora-Gonzalez, C. Estournès, J.-L. Guille, J.-J. Grob, B. Hönerlage, J. Lemoigne, R. Lévy, T. Lutz, J.-C. Merle, D. Muller, M. Richard, J.-L. Rehspringer, J. Shell and N. Viart.

- From random to self-organized clusters on surfaces : a variable temperature STM study, by S. Padovani, I. Chado, F. Scheurer and J.-P. Bucher.

- Magnetic ultrathin films and multilayers : growth and characterization, by J.-P. Deville, A. Barbier, C. Mocuta, G. Renaud, Y. Samson, H. Magnan, P. Le Fèvre, D. Chandesris, P. Panissod and C. Mény.

• Influence of the ligand concentration on a pH on the complexation of Cu(II) by a soil fulvic acid, by A.I. Herrero, E. Barrado, F. Rey, A.A.S.C. Machado.

• A comparative analysis of retention values obtained on quartz capillary columns from various manufactures, by V.G. Berezkin, A.A. Korolev, IV.V. Malyukova.

• Direct identification of key intermediates in containers using Fourier-transform near infrared spectroscopy through the protective polyethylene primary packaging, by M. Ulmschneider, E. Pénigault.

• Pyrolysis-mass spectrometry characterisation of ovine fat tissues according to diet I, by Sebastian, C. Viallon, P. Tournayre, P. Berge, J.-L. Berdagué

• Modeling of inner filter effect in synchronous spectrofluorimetry by using partial least squares, by A. Andrade-Eiroa, E. Vasquez-Blanco, P. Lopez-Mahia, S. Muniategui-Lorenzo, D. Prada-Rodriguez.

• Determination of chlormequat in pears by high-performance thin layer chromatography and high-performance liquid chromatography with conductimetric detection, by J.-P. Lautié, V. Stankovic, G. Sinoquet.

• Analysis of pesticides in lanolin by gas chromatography after clean-up by gel permeation chromatography, by M. Lopez-Mesas, M. Crespi, J.-P. Mullender.

• Simple analysis of odorous fatty acids in distillery effluents by capillary electrophoresis, by V. Desauziers, M. Avezac, J.L. Fanlo.

## PLIS CACHETÉS

La SFC a reçu les plis cachetés suivants (*droits de garde 80 F par pli cacheté déposé*) :

- Le 31 mars 2000, de Rhodia Chimie, Rhodia Silicones, Rhodia Silices (USSIL/S et F et USSIL/APL), enregistré sous le n° 351.

- le 14 avril 2000, de Christophe Le Roux, enregistré sous le n° 352.

# ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

## Assemblée générale de la SFC

**Mercredi 5 juillet 2000, à 9 h 30**

à la SFC, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

### Programme

**• 9 h 30 - 10 h 15**

- Vote pour l'élection du Président.

Le dépouillement débutera à partir de 10 h 15.

**• 10 h 30**

- Rapport moral du Président.
- Présentation des comptes 1999 pour approbation par l'Assemblée.
- Approbation du budget 2000.
- Vote des résolutions.
- Résultat de l'élection.
- Questions diverses.

### Résolutions soumises aux votes

**Résolution n° 1**

Ayant pris connaissance du compte d'exploitation de l'exercice 1999 et du bilan de fin d'exercice, arrêtés par le conseil d'administration, du rapport du trésorier et de celui du commissaire aux comptes, l'Assemblée générale approuve lesdits comptes, se clôturant par un profit de F 70 675,19. Elle donne quitus de leur mandat aux membres du conseil d'administration.

**Résolution n° 2**

L'Assemblée générale approuve :

- L'imputation au compte « Fonds associatif », de F 40 889,40 respectant les 10 % minimum statutaires des produits financiers annuels, portant le montant de ce compte à F 16 062 694,92 au 31.12.1999.
- L'imputation au compte « Report à nouveau » de F 29 785,79 portant le montant dudit compte à F 1 414 989,42 au 31.12.1999.

**Résolution n° 3**

Ayant pris connaissance du compte du résultat prévisionnel pour l'exercice 2000, l'Assemblée générale approuve ce budget dégageant un résultat net positif de F 122 000,00

**Sont encartés dans ce numéro :**

- une **convocation** pour l'Assemblée générale et une formule de **pouvoir** (à renvoyer dans l'enveloppe blanche jointe en cas d'impossibilité de présence, pour exprimer éventuellement votre vote par correspondance).
- un **bulletin de vote** pour l'élection du Président accompagné de deux enveloppes de couleur marron, l'une pour insérer le bulletin et l'autre pour l'expédition.

**SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE**

**COMPTE DE RÉSULTAT 31 DÉCEMBRE 1999**

DÉSIGNATION			DÉSIGNATION		
	EXERCICE 1999	EXERCICE 1998		EXERCICE 1999	EXERCICE 1998
<b>CHARGES</b>			<b>PRODUITS</b>		
Compositions impression expéditions	881 241,12	646 031,73	Cotisations	1 512 827,00	1 474 785,00
Achats de revues	452 219,54	505 235,74	Abonnements	1 257 211,81	1 463 138,62
Traitements et salaires	1 608 429,78	1 554 411,81	Participation aux manifestations scientifiques	624 328,48	1 260 056,63
Honoraires	282 417,85	73 076,52	Redevances éditeurs	250 000,00	250 000,00
Frais de déplacement, réceptions	441 091,02	472 963,71	Publicité	207 302,45	113 510,54
Frais de secrétariat	759 272,06	806 498,73	Ventes diverses	289 671,89	189 218,90
Charges de l'immeuble	513 154,07	475 960,43	Q.P. Résultats en participation	679 143,08	994 041,89
Matériel, mobilier amortissements	90 189,51	84 288,61	Soutiens divers	840 108,29	475 108,00
Assemblées générales et conseils	46 541,56	35 122,59	Produits financiers	408 894,08	476 576,24
Prix des divisions et grands prix	120 000,00	150 340,00	Autres produits	312 013,62	269 124,88
Frais de colloques	863 924,52	1 725 799,97			
Promotion	25 560,04	29 146,39			
Autres charges	226 784,44	329 490,30			
<b>TOTAL</b>	<b>6 310 825,51</b>	<b>6 888 366,53</b>	<b>TOTAL</b>	<b>6 381 500,70</b>	<b>6 965 560,70</b>
			<b>RÉSULTAT NET</b>	<b>70 675,19</b>	<b>77 194,17</b>

**SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE**

**BILAN AU 31 DÉCEMBRE 1999**

ACTIF	Exercice clos le 31/12/99		Exercice clos le 31/12/98		PASSIF	Exercice clos le 31/12/99		Exercice clos le 31/12/98	
	Après répartition soumise à l'approbation de l' A.G.	Avant répartition	Après répartition soumise à l'approbation de l' A.G.	Avant répartition		Après répartition soumise à l'approbation de l' A.G.	Avant répartition		
<b>ACTIF</b>					<b>PASSIF</b>				
<i>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</i>					<i>FONDS ASSOCIATIFS</i>				
Logiciels 11 397,86					Fonds associatif sans droit de reprise	16 062 694,92	16 021 805,52	16 021 805,52	15 974 147,90
Amortissements -5 698,93	5 698,93				<i>REPORT A NOUVEAU</i>	1 414 989,42	1 385 203,63	1 385 203,63	1 355 667,08
<i>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</i>					<i>RÉSULTAT DE L' EXERCICE</i>		70 675,19		77 194,17
Immeuble 6 250 000,00					<b>TOTAL FONDS PROPRES</b>	<b>17 477 684,34</b>	<b>17 477 684,34</b>	<b>17 407 009,15</b>	<b>17 407 009,15</b>
Installations générales 319 048,19					<i>PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</i>				
Amortissements -145 863,71					Provisions pour ravalement	600 000,00	600 000,00	600 000,00	600 000,00
Matériel de bureau 173 519,62					<b>TOTAL PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</b>	<b>600 000,00</b>	<b>600 000,00</b>	<b>600 000,00</b>	<b>600 000,00</b>
Amortissements -60 671,50					<i>DETTES</i>				
Mobilier 36 654,76					Fournisseurs	602 554,94	602 554,94	480 278,13	480 278,13
Amortissements -3 604,00	6 569 083,36	6 436 102,95			Clients avances reçues /	/	/	390,00	390,00
<i>IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES</i>					Personnel 114 823,00				
Dépôts et cautionnements 200,00					Organismes sociaux 129 955,53	310 480,75	310 480,75	274 670,99	274 670,99
Titres de propriété des revues 199 705,00	199 905,00	199 906,00			État 65 702,22				
<i>PORTEFEUILLE</i>					<i>AUTRES DETTES</i>	8 467,05	8 467,05	122 319,61	122 319,61
Portefeuille en titres	10 450 463,68	10 340 352,00			<i>CHARGES A PAYER</i>	52 177,00	52 177,00	59 581,00	59 581,00
<b>TOTAL ACTIF IMMOBILISÉ</b>	<b>17 225 150,97</b>	<b>16 976 360,95</b>			<i>COMPTE DE RÉGULARISATION</i>				
<i>CRÉANCES</i>					Produits constatés d'avance	776 383,45	776 383,45	752 601,67	752 601,67
Fournisseurs avances versées			13 483,08		<b>TOTAL DETTES</b>	<b>1 750 063,19</b>	<b>1 750 063,19</b>	<b>1 689 841,40</b>	<b>1 689 841,40</b>
Clients	732 317,03	483 882,49			<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>19 827 747,53</b>	<b>19 827 747,53</b>	<b>19 696 850,55</b>	<b>19 696 850,55</b>
Autres créances 169 247,21			452 792,42						
Produits à recevoir 158 390,35	327 637,56	452 792,42							
<i>VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT</i>									
Valeurs mobilières des sections et divisions	228 948,13	251 491,91							
<i>DISPONIBILITÉS</i>									
Banques siège 258 608,55									
Banques des sections et divisions 906 995,63									
Chèques postaux 20 000,00									
Caisses 5 597,42	1 191 201,60	1 369 109,05							
<i>COMPTE DE RÉGULARISATION</i>									
Charges constatées d'avance	122 492,24	149 730,65							
<b>TOTAL ACTIF CIRCULANT</b>	<b>2 602 596,56</b>	<b>2 720 489,60</b>							
<b>TOTAL DE L' ACTIF</b>	<b>19 827 747,53</b>	<b>19 696 850,55</b>							

## Annexe

Au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 1999 dont le total est de 19 827 747,53 F et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de tableau, dont le total est de 6 381 500,70 F et dégageant un résultat net bénéficiaire de 70 675,19 F dont un excédent de 109 629,16 F pour le siège et une insuffisance de 38 953,97 F pour les unités périphériques.

L'exercice a une durée de douze mois recouvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 31 décembre 1999.

Les notes et les *tableaux* font partie intégrante des comptes annuels et ont été arrêtés par le conseil d'administration le 15 mars 2000.

L'annexe comprend les parties suivantes :

### 1- Rappel de méthodes comptables retenues

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
  - permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
  - indépendance des exercices,
- et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

### 2- Évaluation des immobilisations

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

- immobilisations incorporelles, logiciels informatiques : 3 à 5 ans
- installations, agencements : 8 à 10 ans
- matériel de bureau, informatique : 3 à 5 ans
- immeuble 250, rue Saint-Jacques : non amorti

### 3- Évaluation du portefeuille-titres

Le portefeuille est valorisé au prix d'apport ou au prix d'achat. Une provision pour dépréciation est calculée si le cours moyen de bourse de décembre est inférieur à la valeur comptable. Il est fait application de la possibilité de considérer l'ensemble du portefeuille comme des biens fongibles et de ne pas constituer de provision lorsque globalement la valeur boursière est supérieure à la valeur d'achat, même si certains titres pris isolément auraient justifié une provision.

Le portefeuille est composé au 31 décembre d'obligations (Crédit Foncier de France, BFCE, OAT, Caisse Autonome de Refinancement...). Sa valeur comptable d'acquisition est de 10 450 463,68 F.

Sa valeur boursière à la même date est de 11 474 450,55 F.

### 4- Fonds propres

Le Fonds associatif sans droit de reprise, d'un total de 16 021 805,52 F, correspond :

- D'une part à la dotation initiale apportée en 1936 par la Société Chimique de France grossie du legs

Grammaticalis, de la quote-part de la vente du bien immobilier des Eyzies (350 000 francs) et des 10 % statutaires annuels des revenus du patrimoine, minorés des prélèvements de 1 500 000 F autorisés d'une part en 1987, d'autre part, de 1 000 000 francs le 6 janvier 1994, soit 12 194 000,54 F.

- D'autre part à la dotation apportée en 1986 par la Société Chimique de France (3 337 412,69 F) et la Société de Chimie Physique (490 392,29 F), soit au total 3 827 804,98 F.

Ce Fonds associatif sans droit de reprise a comme contrepartie à l'actif :

- d'une part l'immeuble 250, rue Saint-Jacques, pour une valeur comptable de 6 250 000 F,
- d'autre part le portefeuille-titres dont la valeur comptable au 31/12/1999 est de 10 450 463,68 F.

### 5- Provisions pour risques et charges

Le poste Provisions pour risques et charges comprend exclusivement au 31/12/1999 :

une provision pour ravalement immeuble rue St-Jacques pour 600 000,00 F

### 6- Comptes de régularisation

- à l'actif, le compte de régularisation représente des charges constatées d'avance relatives à l'exercice 2000 (fournitures de bureau, assurances, frais du congrès « SFC 2000 »...),

- au passif, le compte de régularisation représente le montant des cotisations de l'exercice 2000 reçues au cours du 4<sup>e</sup> trimestre 1999.

### 7- Effectif moyen employé pendant l'exercice : 7

COMPTES DE L'EXERCICE 1999

Rapport du trésorier

L'exercice 1999 dégage un résultat net positif de + 70 675,19 francs contre + 77 194,17 francs au titre de l'exercice précédent.

Nous examinerons l'évolution 1999 par rapport à 1998 en analysant d'abord le compte de résultats de l'exercice 1999, puis le bilan au 31.12.1999.

I- COMPTE DE RÉSULTATS 2000

A. Les charges

Le total des charges de l'exercice 1999 s'élève à 6 311 kF contre 6 888 kF en 1998.

Par nature de charges, les variations les plus notables concernent :

- le poste « Composition, impression, expéditions » : 881 kF en 1999 contre 646 kF en 1998, augmentation liée principalement à la réalisation du n° 11 de *L'Actualité Chimique*, numéro conjoint SFC/CNRS.
- le poste « Honoraires » : 282 kF en 1999 contre 73 kF en 1998. L'augmentation est due essentiellement à hauteur de 111 kF aux frais nécessités par le développement de l'Internet de la SFC et pour 70 kF par des frais journalistiques nouveaux engagés pour *L'Actualité Chimique*.
- le poste « Prix des divisions et grands prix » est en diminution de 30 000 F en 1999 par rapport à 1998, certaines unités (Matériaux polymères, Enseignement....) n'ayant pas attribué de prix cette année.
- le poste « Frais de colloques » est en forte baisse en 1999 (864 kF) par rapport à 1998 (1 725 kF), les divisions de la SFC ayant généralement organisé moins de manifestations cette année par rapport à l'an passé.
- le poste « Autres charges » est en diminution en 1999 (227 kF) par rapport à 1998 (329 kF), en raison d'un impact favorable de 68 kF consécutif aux régularisations annuelles de récupération de la TVA.

B. Les produits

Le total des produits de l'exercice 1999 s'élève à 6 381 kF contre 6 965 kF

Par nature de produits, les évolutions significatives sont les suivantes :

- le cumul des postes « Cotisations et Abonnements » représentent 2 769 kF en 1999 contre 2 937 kF en 1998, soit une diminution notable qui est corrélée avec la baisse des adhérents tous tarifs confondus (3 783 adhérents en 1999 contre 4 144 adhérents en 1998).
- les produits liés à la « Participation aux manifestations scientifiques » suivent en 1999 par rapport à 1998 l'évolution à la baisse constatée précédemment dans l'analyse des charges à propos du poste « Frais de colloques ».
- les recettes de « Publicité » sont en hausse en 1999 (207 kF) par rapport à 1998 (113 kF), la qualité des numéros de 1999 de *L'Actualité Chimique* ayant attiré plus d'annonceurs que les années précédentes.
- Le poste « Ventes diverses » a bénéficié en 1999 d'un surcroît de recettes lié à la refacturation au CNRS de sa quote-part des coûts d'édition accrue du numéro 11 de *L'Actualité Chimique* réalisé conjointement avec le CNRS.

C. Le résultat net

Il s'analyse comme suit in fine (en kF) :

	1999	1998
Total des charges	- 6311	- 6888
Total des produits	+ 6381	+ 6965
Résultat net	+ 70	+ 77

Ce résultat net a pour origine :

	1999	1998
Siège	109	+ 45
Divisions et sections régionales	- 39	+ 32
Résultat net	+ 70	+ 77

On constate que les divisions et sections régionales accusent un déficit global de -39 kF en 1999 contre un bénéfice de 32 kF en 1998. Le déficit 1999 est dû aux divisions (-197 kF) compensé par le résultat positif des sections régionales (+158 kF).

II. BILAN AU 31 DÉCEMBRE 1999

Le montant total du bilan au 31.12.1999 est au même niveau que celui constaté à la fin de l'exercice précédent : 19 828 kF contre 19 697 kF au 31.12.1998.

Les variations significatives concernent :

- A l'actif

- l'augmentation du poste « Clients » (732 kF au 31.12.1999 contre 484 kF au 31.12.1998) est due à une créance de 211 kF sur le CNRS relative au numéro conjoint de novembre 1999 édité avec cet organisme. Cette créance a été réglée début mars 2000.

- Au passif

A signaler le changement d'appellation de la « Dotation » qui, conformément au nouveau plan comptable des associations (règlement n° 99.01 du 16 février 1999 pris par le Comité de Réglementation Comptable), prend désormais le nom de « Fonds associatif sans droit de reprise », ce qui matérialise ainsi le fait que les fonds correspondants (17 407 kF) ne sauraient être redistribués aux membres de l'Association.

Corrélativement à ce qui a été dit précédemment pour le poste « Clients », l'augmentation constatée sur le poste « Fournisseurs » (602 kF au 31/12/99 contre 480 kF au 31/12/98) est aussi liée à la réalisation du numéro conjoint CNRS/SFC de *L'Actualité Chimique* (n° 11).

Il est rappelé que le poste « Produits constatés d'avance » enregistre à chaque clôture d'exercice les cotisations encaissées au titre de l'exercice suivant (au 31/12/1999 : cotisations encaissées fin 1999 au titre de l'année 2000).

III. PROPOSITION D'AFFECTATION DU RÉSULTAT 2000

Nous vous proposons de soumettre à l'Assemblée générale du 5 juillet 2000, appelée à se prononcer sur les comptes de l'exercice 1999, l'affectation suivante du résultat net de 70 675,19 francs :

- au compte « Fonds associatif » : 10 % des produits financiers nets (article 15-3 des statuts) soit 10 % de 408 894,08 F : 40 889,40 F
- au compte « Report à nouveau » le solde : 29 785,79 F

Cette affectation étant faite, le compte « Fonds associatif » passera de : 16 021 805,52 au 31/12/1998 francs à 16 062 694,92 francs au 31/12/1999 ; quant au compte « Report à nouveau », il passera pour les mêmes périodes de 1 385 203,63 francs à 1 414 989,42 francs.

Bernard Pierrelle  
Trésorier

# Rapport général du commissaire aux comptes

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée du 18 décembre 1996, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 1999 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société Française de Chimie établis en francs, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration du 15 mars 2000. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

## 1. OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes de la profession et tenu compte des particularités de votre Association ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêt des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

En conclusion de nos contrôles, nous certifions que les comptes annuels,

bilan, compte de résultat et annexe, tels qu'ils sont joints au présent rapport, et faisant apparaître un bénéfice net de 70 675.19 F, sont conformes aux livres sociaux, et qu'ils donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé, ainsi que de la situation financière et du patrimoine de l'Association à la fin de cet exercice.

Nous attirons votre attention sur les points suivants mentionnés dans l'annexe :

- Composition et historique du fonds associatif,
- Non-amortissement de l'immeuble de la rue Saint-Jacques,
- Modification de présentation pour se conformer au nouveau plan comptable des associations.

## 2. VÉRIFICATIONS ET INFORMATIONS SPÉCIFIQUES

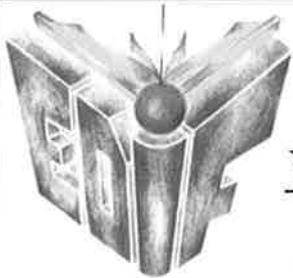
Nous avons également procédé, conformément aux normes de la profession, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du trésorier et dans les documents adressés aux membres sur la situation financière et les comptes annuels.

Le commissaire aux comptes  
F.-M. RICHARD et Associés

Ginette Piquy

<b>SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE</b>	<b>BUDGET EXERCICE 2000 (28/03/00)</b>		<b>EN kF</b>
	<b>SFC 2000</b>	<b>Budget 2000 hors SFC 2000</b>	<b>Réel 1999</b>
<b>CHARGES</b>			
COMPOSITIONS IMPRESSION EXPÉDITIONS	200	793	882
ACHATS DE REVUES		377	452
TRAITEMENTS ET SALAIRES		1 583	1 608
HONORAIRES		438	282
FRAIS DE DÉPLACEMENT, RÉCEPTIONS	1 325	447	441
FRAIS DE SECRÉTARIAT	100	755	759
CHARGES DE L'IMMEUBLE		176	513
MATÉRIEL, MOBILIER AMORTISSEMENTS		70	90
ASSEMBLÉES GÉNÉRALES ET CONSEILS		45	46
PRIX DES DIVISIONS ET GRANDS PRIX		150	120
FRAIS DE COLLOQUES	1 425	457	864
PROMOTION	25	30	26
AUTRES CHARGES	25	136	227
<b>TOTAL</b>	<b>3 100</b>	<b>5 457</b>	<b>6 310</b>
<b>PRODUITS</b>			
COTISATIONS		1 510	1 513
ABONNEMENTS		1 260	1 257
PARTICIP. AUX MANIFESTATIONS SCIENTIFIQUES	1 350	86	624
REDEVANCES EDITEURS		335	929
PUBLICITÉ	150	300	207
VENTE DIVERSES		181	290
Q.P. RÉSULTAT EN PARTICIPATION			
SOUTIENS DIVERS	1 525	1 013	840
PRODUITS FINANCIERS		400	409
AUTRES PRODUITS	75	494	312
<b>TOTAL</b>	<b>3 100</b>	<b>5 579</b>	<b>6 381</b>
<b>RÉSULTAT</b>	<b>0</b>	<b>122</b>	<b>71</b>



## RÉGIE EXCLUSIVE PUBLICITAIRE

★★★★ LES ÉDITIONS D'ILE DE FRANCE ★★★★★

102, Avenue Georges Clemenceau  
94700 MAISONS ALFORT - FRANCE

**Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00**

18-22 septembre 2000

Université Rennes I  
Campus de Beaulieu



Reproduction interdite - Maquette c2s Chantal IANNARELLI 01 47 71 90 04

## INFORMATION / INSCRIPTIONS



**Congrès Scientifiques Services (c2s)**  
**SFC 2000 - Chantal IANNARELLI**

2, rue des Villarmains - 92210 Saint-Cloud (France) - Tél. 33 (0)1 47 71 90 04 - Fax 33 (0)1 47 71 90 05

**E-mail : [c2s@club-internet.fr](mailto:c2s@club-internet.fr) - Site web : <http://www.sfc.fr>**