

l'actualité chimique

Mensuel - Mars 2007 - N° 306

**Les médicaments de la mer
Le concept de métallomique
Le défi des biomédicaments**



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



CNRS
CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

sfc
société
française
de chimie

Édité par la Société Française de Chimie



Chimie organique

Stereochimie, entités réactives et réactions

René Milcent

Cet ouvrage traite, dans un premier temps, des généralités sur les molécules (atomes de carbone, d'oxygène et d'azote et types de liaison, formules brutes et développées, nomenclature, isoméries structurales et géométriques, stéréochimie), de la polarisation des liaisons, les effets inducteurs et mésomères, puis des entités réactives (carbocations, carbanions, radicaux libres, carbènes, nitrenes, dipôles et ylures). La seconde partie est consacrée aux grands types réactionnels : substitutions et additions sur les alcènes, les alcynes, les groupes carbonyle, thiocarbonyle, imine et nitrile, les éliminations, les oxydations, les réductions, et les réarrangements.

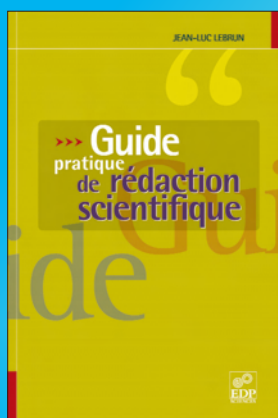
Collection Enseignement SUP / Chimie

832 pages - 64 euros

Janvier 2007 - ISBN 978-2-86883-875-9

RAPPEL : En tant que membre de la SFC, profitez du prix préférentiel de 38 € pour cet ouvrage.

Cette offre est valable jusqu'au 30 avril 2007. (Voir www.sfc.fr, espace adhérents)



Guide pratique de rédaction scientifique

Jean-Luc Lebrun

Les scientifiques sont régulièrement confrontés à un challenge de première importance : produire des textes scientifiques de qualité qui soient également facilement compréhensibles, lisibles du début à la fin et suffisamment mémorisables. Générer et soutenir l'attention des lecteurs peut en effet révéler autant de difficultés que présenter le résultat de ses propres recherches. C'est l'objet de ce livre concis et illustré de nombreux exemples. Axé sur une approche cherchant à favoriser le lecteur plutôt que le rédacteur, ce Guide pratique de rédaction scientifique apprend comment communiquer son plaisir et faire plaisir au lecteur, comment le garder attentif, réduire son temps de lecture et mettre en valeur les résultats. Il aide à choisir une rédaction fluide, manipuler la métaphore, bien utiliser les références, choisir un titre, et bien plus encore. Cet ouvrage est destiné aux étudiants, chercheurs, scientifiques académiques ou d'entreprise, à tous ceux qui sont concernés par la sentence « publish or perish »...

192 pages - 24 euros

Mars 2007 - ISBN 978-2-86883-904-6



Pourquoi les vaches ne peuvent-elles pas descendre les escaliers ?

et 289 autres questions de science amusante...

Paul Heiney

POURQUOI...?

Pourquoi les manchots marchent-ils en file indienne ?
Pourquoi nos doigts sont-ils de différentes longueurs ?
Pourquoi manger du poisson rendrait-il plus intelligent ?

Pourquoi, c'est le mot préféré des petits enfants, l'interrogation si naturelle face à des sujets si évidents !

Car tout le monde se pose ces questions, qui ont l'air simples, mais dont les réponses ne sont pas si faciles... Scientifiquement parlant, c'est parfois encore plus compliqué, car les questions touchent souvent plusieurs disciplines...

Alors Paul Heiney s'est attelé à la tâche, décidant qu'il ne pouvait pas laisser sans réponse autant de questions...essentielles !

Aidé de spécialistes des domaines concernés, il a répondu à toutes ces questions posées par le public, en les traitant avec humour et simplicité.

Al Coutelis, dessinateur de Fluide Glacial, a rajouté son grain de sel en proposant sa propre vision dessinée sur ces questions fondamentales.

Des mouches au hoquet, des trous noirs au micro-onde, ce livre raconte enfin tout ce que vous avez toujours voulu savoir du POURQUOI du monde, sans avoir jamais osé le demander.

Ce livre est un ouvrage pour toute la famille, un pont idéal entre la vraie vie et ses fondements scientifiques, digne de captiver petits et grands. Il sera le compagnon idéal des grands parents désireux d'ouvrir leurs petits enfants au monde fascinant de la science.

A mettre tout de suite entre toutes les mains !

192 pages illustrées - 16 euros

Mars 2007 - ISBN 978-2-86883-940-4

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Paul Rigny

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Webmestre : Jérémie Meyer de Ville

<http://www.etage-13.com>

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Paul Rigny,
Industrie : Gilbert Schorsch, Enseignement et
formation : Michel Boyer et Katia Fajerwerg,
TP : Nicolas Cheymol, Histoire de la chimie :
Marika Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? :
Véronique Nardello-Rataj, A propos de : Bernard
Sillion, En bref : Séverine Bléneau-Serdel,
Actualités de la SFC et Agenda : Roselyne Messal,
Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

P. Arpino, X. Bataille, H. Belhadj-Tahar, J. Belloni,
M. Blanchard-Desce, E. Bordes-Richard,
D. Bouveresse, J. Buendia, C. Cartier dit Moulin,
J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, E. Florentin,
J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Lambert, A. Marquet,
H. Chalopin-Méjean, N. Moreau, A. Ouali,
P. Pichat, A. Picot, M. Poite, E. Soulié, H. This,
H. Toulhoat, M. Verdaguer, P. Vermeulin, C. Viel,
D. Vivien, D. von Euw

Partenariat : CNRS, Fondation Internationale de la
Maison de la Chimie, Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale (Inserm)

L'Actualité Chimique bénéficie du soutien du
Ministère de la Culture et de la Communication
(Délégation générale à la langue française et
aux langues de France)

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

ÉDITION

Société Française de Chimie

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61

Courriel : redaction@lactualitechimique.org

<http://www.lactualitechimique.org>

Directeur de la publication : Armand Lattes,

président de la Société Française de Chimie

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

Maquette articles : e-Press, Casablanca
Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca
(Maroc)

Maquette hors articles : Mag Design

<http://www.magdesign.info>

ISSN 0151 9093

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges

Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00

edition@edif.fr, <http://www.edif.fr>

Index des annonceurs : p. 1

© SFC 2007 - Tous droits réservés

Dépôt légal : mars 2007

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait
sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou
ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'ar-
ticle 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'ar-
ticles 41, que les copies et les reproductions strictement réser-
vées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilis-
ation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et
les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2007 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Membres de la SFC (hors membres associés) :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SFC, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61

adhesion@sfc.fr

Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)

Éditorial

3

La culture de la transparence arrive chez les chimistes, par **P. Rigny**

3

A propos de

4

Un exemple de collaboration scientifique France-Kazakhstan
dans le domaine des polymères, par **Marc J.M. Abadie, B.A. Zhubanov,**
T.Z. Akhmetov et R. Iskakov

4

Recherche et développement

7

La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes,
par **B. Banaigs et J.-M. Kornprobst**

7

La métallomique ou la spéciation des éléments traces *in vivo*,
par **R. Lobinski**

14

La pile à combustible à borohydrure direct, par **U.B. Demirci,**
F.G. Boyaci, T. Sener et G. Behmenyar

19

Industrie

26

Le défi des biomédicaments, par **R. Messal**

26

Témoignage

Alain Riondel : « *Les jeunes ne doivent pas se décourager* »,
par **E. Marcoux-Denis**

30

Enseignement et formation

32

De l'école à l'industrie : des solutions pour une insertion optimale,
par **D. Olivier et C. Beudon**

32

Les travaux pratiques

Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques : synthèse
d'un aldol chiral à partir de réactifs courants, par **J. Vidal, S. Dérien et**
F. Mongin

33

Histoire de la chimie

40

Évolution historique des concepts d'acide et de base, par **L. Ouertatani**
et **A. Dumon**

40

Manifestations

49

Cages, clusters, catalysis and coordination chemistry.
Strasbourg, 28 avril 2006, par **P. Braunstein**

49

En direct de l'UIC

52

En bref

53

Livres et médias

57

Agenda

62

Actualités de la SFC

63

Index des annonceurs

EDIF

p. 48

SFC07

4° de couv.

EDP Sciences

2° de couv.

TCI Europe

p. 25



Couverture :

Photographie : Alain Diaz.

Recommandations aux auteurs

I – Objectifs du journal

L'Actualité Chimique est un périodique mensuel qui vise à assurer des **échanges** de connaissances, d'idées, de points de vue entre chercheurs, industriels, professeurs de l'enseignement supérieur ou secondaire et étudiants des classes préparatoires ou de l'université.

La revue publie, en quadrichromie, des **articles scientifiques de haut niveau** sur les sciences chimiques, de l'approche fondamentale aux développements et applications industrielles. Ils s'adressent à un lectorat large pour lequel cette discipline tient également une place importante pour l'innovation aux interfaces.

Les articles publiés dans *L'Actualité Chimique* sont lus par des chimistes spécialisés ou non dans un domaine, mais également par de jeunes scientifiques en formation. Ils doivent donc être **accessibles à l'ensemble du lectorat**. Les textes peuvent être rédigés en français ou en anglais (après accord du Comité éditorial).

Tout manuscrit soumis à la Rédaction du journal suit une procédure d'analyse par **deux experts du Comité scientifique et de lecture**. L'acceptation finale d'un manuscrit pour publication est conditionnée à un éventuel travail de révision ou de réécriture de l'article par ses auteurs, sur la base des remarques ou suggestions émises par les experts.

Les articles de *L'Actualité Chimique* sont référencés dans *Chemical Abstracts*.

II – Préparation et organisation d'un manuscrit

Les manuscrits soumis à la Rédaction du journal doivent être relativement brefs (10 à 15 pages dactylographiées en times 12 et en double interligne). Au cours de la préparation d'un article, il est **indispensable d'éviter toute rédaction ésotérique et d'explicitier toute abréviation**.

Un manuscrit doit contenir :

Sur la première page

- les coordonnées complètes de l'auteur qui est interlocuteur avec la rédaction,
- des renseignements sur chacun des auteurs (nom, prénom et fonction : professeur, ingénieur, etc.) ainsi que leur adresse complète (téléphone, fax et adresse électronique).

Dans le corps du manuscrit

- un résumé en français (200 mots maximum),
- un résumé en anglais pour une diffusion maximale de la revue,

- la traduction du titre en anglais,
- des mots-clés (5 au maximum), en français et en anglais,
- un glossaire destiné à expliquer les termes ou expressions techniques.

Illustrations : encadrés, tableaux, figures et photos, de préférence en **couleur**, sont présentés séparément du texte, numérotés et accompagnés d'une légende en français (comme le texte apparaissant dans les figures). Elles doivent permettre de favoriser la compréhension générale de l'article. Les encadrés sont utilisés pour expliciter ou mettre en relief un principe ou un fait particulier. Les illustrations sont appelées dans le texte. Les illustrations adaptées au format de la revue (une colonne : largeur 9,2 cm ; deux colonnes : largeur 18,3 cm) sont à envoyer sous format word, tiff, jpg, avec une bonne résolution s'il s'agit d'un scan (300 dpi minimum). Si cela n'est pas possible, vous pouvez joindre un original de bonne qualité qui sera scanné.

Références : les références sont numérotées par ordre d'apparition dans le manuscrit et sont appelées (numéro entre crochets) dans le texte. La bibliographie est limitée aux 15-20 références les plus représentatives de l'article.

- [1] Leclercq M., Jacques J., titre de l'article, *Nouv. J. Chim.*, **1979**, 3, p. 629.
- [2] Martin M.-L., Martin G.G., *NMR Basic Principles and Progress*, H.F. Linkens, J.F. Johnson (éditeurs), Springer-Verlag, Berlin, **1990** (éventuellement les pages s'il s'agit d'une partie d'un ouvrage).
- [3] Costante J., titre de la thèse, thèse de doctorat (ENS Lyon), **1996**.

III – Envoi des manuscrits

Les manuscrits sont soumis au Rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique* (voir adresse ci-dessous). Ils doivent **obligatoirement** parvenir sous deux formes : **trace papier** (3 exemplaires) et **version électronique** (disquette, CD-Rom ou par courriel) à la rédaction.

Photo de l'auteur

Tout manuscrit doit être accompagné d'une photo d'identité, en couleur, de chaque auteur (photo envoyée sous format électronique tiff ou jpg, résolution minimum de 300 dpi, ou par courrier).

L'Actualité Chimique

SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61
Courriel : redaction@lactualitechimique.org
<http://www.lactualitechimique.org>

La culture de la transparence arrive chez les chimistes



On n'aime pas trop avoir des inspecteurs autour de soi quand on travaille. Dans un laboratoire, dans un atelier ou dans sa cuisine, on aime être tranquille ; on veut bien expliquer mais « après ». L'industrie n'échappe pas à ce trait de caractère. Bien protégée par ses hauts murs et de performants services de communication, elle fournit des produits qui attirent admiration et convoitise – mais qu'on la laisse faire, qu'on la juge au résultat ! Elle s'est ainsi, partout, attirée les fameux reproches de non-transparence, faite accusée de mépriser le public.

Et bien cette situation – naturelle –, il faut y renoncer. Le biais, c'est la sacro-sainte santé : tout ce qui travaille est déclaré *a priori* responsable des dommages à la santé (des travailleurs ou du public) causés directement ou indirectement par ses activités. La chasse aux accidents du travail a amené les inspecteurs au cœur des usines ; les crises de sécurité alimentaire ont transformé les pratiques par l'introduction de réglementations très strictes.

Les industries chimiques, plus que d'autres peut-être, sont souvent prises pour cibles des accusations de non-transparence. Survient maintenant pour elles un saut supplémentaire dans les exigences de la société : après huit années de discussions, le 13 décembre 2006, l'Union européenne a adopté la réglementation REACH (Enregistrement, Évaluation, Autorisation), qui s'impose à tous les produits chimiques élaborés ou importés dans l'Union européenne en quantités supérieures à une tonne. Finies les barrières derrière lesquelles on était libre de sa propre initiative et de sa propre méthode. Il faut ouvrir son espace privé, changer ses mentalités et accepter « les inspecteurs » ! Comme si c'était facile !

Avec panache, les 2^e États généraux de la chimie, organisés par l'Union des Industries Chimiques à Lyon en janvier 2007, ont déclaré la mutation faite – même, l'industrie chimique prend de l'avance sur les obligations. Des fiches de sécurité vont être établies pour 30 000 produits, décrivant leur toxicité ; pour les compléter, des programmes de recherche vont être systématiquement mis en œuvre – correspondant à plus d'études de toxicologie qu'il n'en a jamais été fait.

Et tout sera bien expliqué par les industriels aux « inspecteurs » et au public qui le souhaite : quels risques de quels produits pour quelles populations ? Quelles impuretés éventuelles faut-il prendre en compte ? Pourquoi a-t-on choisi ce produit et pas tel autre ? Ces nouveaux devoirs des industriels, naguère qualifiés « d'entraves », sont devenus signes de vertu. Oui, de nouvelles tâches vont peser sur les activités, donc sur les prix de revient ; mais, on le verra, la transparence payera, le client sera pris de reconnaissance devant cette vertu et l'Europe de la chimie en sortira grandie.

L'adoption de REACH est un événement majeur mais son bilan inconvénients/avantages n'est pas encore clair. La mutation est faite ? Peut-être, mais au niveau des instances dirigeantes. Cette culture profondément nouvelle mettra du temps à diffuser à tous les niveaux de l'entreprise et des investissements seront nécessaires (dans la formation des personnels, dans l'adaptation des pratiques internes). Pour que la réglementation

ait un sens, il faut mettre en place de très importants programmes de recherche dans des secteurs souvent mal dotés dans le passé, comme l'analyse, la toxicologie, l'écotoxicologie. La recherche doit éviter que des normes aveugles soient adoptées : comprendre l'accès des molécules aux organismes et leur évolution ultérieure est un défi plein de difficultés,

mais riche de retombées sur la protection de la santé. Qu'on ne le sous-estime pas ! Qu'on lui donne des moyens et du temps !

L'analyse chimique au sein du milieu vivant est au cœur de cette nouvelle démarche. Ce numéro présente une contribution de Ryszard Lobinsky, Médaille d'argent 2005 du CNRS, sur certains progrès actuels dans cette discipline. Les nouveaux développements présentés sont résumés par le concept de « métallomique » – cette carte des éléments métalliques présents dans une cellule ou un tissu, dont la connaissance (toute proportion gardée) constitue un défi comme la lecture du génome en son temps. C'est l'une des voies vers la compréhension des effets des éléments-traces sur le vivant et sur la santé.

Paul Rigny
Rédacteur en chef



Un exemple de collaboration scientifique France-Kazakhstan dans le domaine des polymères



La chimie macromoléculaire au Kazakhstan a débuté dans les années 1960. Du temps de l'Union Soviétique, le Kazakhstan représentait, par ses énormes réserves de gaz et de pétrole, un intérêt stratégique important dans le développement de l'industrie pétrochimique, notamment les produits dérivés du pétrole. Un effort considérable a été fait pour le développement des polymères domestiques, en particulier la production de polystyrène, polyéthylène et polypropylène, largement utilisés et diffusés dans l'Union Soviétique. Par contre, la politique du Kremlin ne permettait pas le développement de technologies high-tech.

Au début de l'indépendance du Kazakhstan en 1991, un vaste plan de modernisation de l'outil industriel, appelé « Kazakhstan 2030 », donna les grandes orientations et les priorités du pays en matière de stratégie de l'industrie, en particulier dans le domaine des hautes technologies comme le développement de matériaux polymères avancés.

monomères pour polyimides, appelés photo-aducts du benzène et de l'anhydride maléique, produits par procédé photochimique UV/visible en présence de photosensibilisateurs.

Plus tard et à la suite de cette étroite collaboration qui s'était engagée, le Dr Saule K. Kudaikulova (ICS-KAN) et Marc J.M. Abadie (LEMP/MAO) lancèrent un nouveau projet dans le cadre de l'INTAS* sur le développement d'un procédé non traumatique de métallisation de films polyimide. La première visite en France de Saule K. Kudaikulova eut lieu à l'occasion du 5th International symposium on polyimides and high performance polymers – STEPI 5 (1999), manifestation organisée par M. J.M. Abadie, qui se tient tous les trois ans à Montpellier. La présentation de ces nouveaux résultats sur le développement de la métallisation de films polyimide a été l'occasion pour S.K. Kudaikulova de renforcer la collaboration et d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche au Kazakhstan.



La République du Kazakhstan et son premier président Nursultan Nazarbaev.

Les principales recherches scientifiques dans le domaine du développement de nouveaux matériaux polymères fonctionnels comme les polyimides et polyuréthanes furent concentrés dans le Laboratoire de synthèse des polymères de l'Institut des Sciences Chimiques de l'Académie des sciences du Kazakhstan (ICS-KAN). Au début des années 90, sur invitation de l'académicien Bulat A. Zhubanov (ce professeur est considéré comme le père de la chimie macromoléculaire et des polyimides au Kazakhstan), le professeur Marc J.M. Abadie (Université Montpellier 2) visita le Kazakhstan pour la première fois. Cette visite fut à l'origine d'une collaboration scientifique entre les institutions de France et du Kazakhstan travaillant dans le domaine des polymères. Au début, l'intérêt de cette collaboration portait sur les différents procédés de synthèse de nouveaux



Visite du Dr Saule K. Kudaikulova (à droite) au LEMP/MAO du Pr Marc J.M. Abadie (à gauche) à l'Université Montpellier 2 en mai 1999.

Depuis le milieu des années 90, une intense activité de recherche a été développée par les deux institutions qui s'est traduit par des visites mutuelles et annuelles. L'aide du Ministère des Affaires étrangères, en particulier les bons contacts avec le service de Coopération et d'Action culturelle et son conseiller, Claude Crouail, a permis à S.K. Kudaikulova et à plusieurs chercheurs kazakhs de venir faire un séjour à Montpellier.

Dans le cadre de l'INTAS, le premier projet franco-kazakh a conduit au développement d'une nouvelle technique de métallisation de films thermostables polyimide. La couche métallique déposée est de 5-10 microns, stable thermiquement jusqu'à des températures de 550-600 °C. De tels matériaux peuvent être utilisés comme miroirs polymères flexibles, collecteurs ou réflecteurs de lumière solaire, comme antennes de transmission ou pour des

applications dans l'espace comme panneaux solaires. De nombreuses autres applications sont concernées en microélectronique comme matériaux ultra fins à faible capacité, microchips, etc.

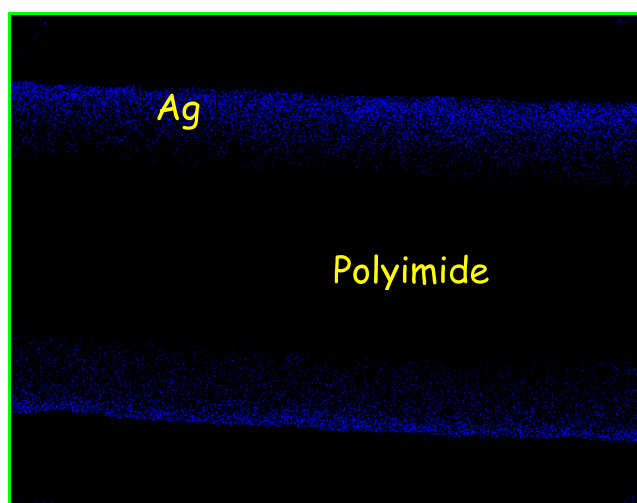
A partir de 2000, d'autres équipes aussi bien kazakhs comme les Départements de Chimie du professeur Tleuken Z. Akhmetov et de Physique du professeur Oleg Prokhodko de l'Université nationale al-Farabi, russes comme l'équipe du professeur Irina Razumovskaya de l'Université pédagogique de Moscou, que françaises comme le Laboratoire des polymères du professeur Alain Périchaud de l'Université Aix-Marseille, celui du professeur Brigitte Mutel de l'Université de Lille et de la société Catalyse à Marseille, ont été incluses dans ce projet. L'objet de ces recherches était de poursuivre dans l'amélioration et l'obtention d'un procédé de métallisation de films polyimide. Ce projet technique a été approuvé par le comité scientifique de l'OTAN en octobre 2002 dans le cadre du programme « Science for Peace » (SfP) sur le développement d'un procédé non traumatique de métallisation de films polyimide conduisant à des surfaces électroconductives et à haute réflectivité (projet NATO SfP # 978013). Malheureusement, le début du projet a été endeuillé par la mort de Saule K. Kudaikulova en juillet 2003. Lors de la réunion annuelle à Almaty en août 2004, les participants français, kazakhs et russes ont décidé de poursuivre le projet de développement de la technique de métallisation à la fois sur des films industriels (Kapton® HN de DuPont et Upilex® S de Ube) et sur des films de synthèse. Différentes sociétés kazakhs, comme KK Interconnect et Ust-Kamenogorsk Capacitor, ont été impliquées dans le développement de composites métal/polymère. La technologie développée est un dépôt chimique de revêtement de métal permettant de produire en continu une couche métallique sur la surface d'un support film (ici polyimide), ou encore un relief métallique dans le cadre de microchip. La voie chimique de dépôt métallique permet l'obtention d'un maillage cristallin imprégné dans la structure du polymère substrat. De ce fait, la couche métallique ne donne pas lieu à un phénomène de délaminage même après test de tension, formant un nanocomposite avec des distributions de grain métallique de 10-50 nanomètres, suivant la nature du métal déposé. Une des propriétés remarquables d'un tel produit réside dans l'interface métal/support qui s'est avérée très stable, même après étirement à 300 °C. Des études récentes (MEB, tests mécaniques, dureté) ont confirmé qu'il y avait

infusion de la couche métallique dans le film de polyimide, rendant de ce fait l'interface extrêmement stable. Les expériences en laboratoire sont conduites sur des films polyimide de format A4 alors qu'industriellement le revêtement chimique est conduit en continu.

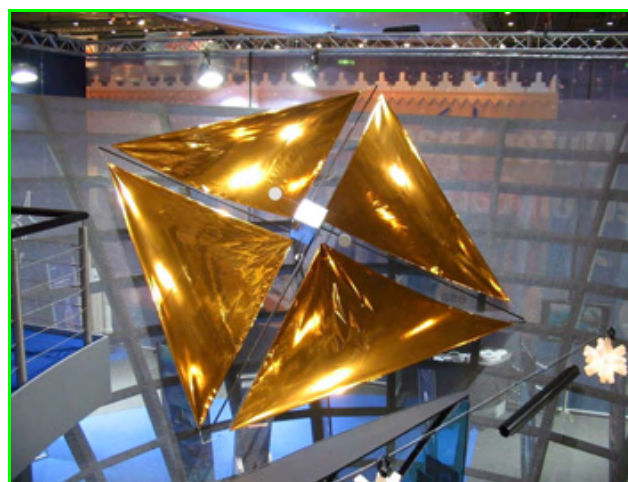


Film Kapton® 100HN de DuPont métallisé argent (à gauche) et motif sur film (à droite).

Une série de tests ont été conduits dans l'espace dans le cadre du programme aérospatial russo-kazakh pendant le vol du cosmonaute kazakh Mosabayev afin d'étudier l'effet d'irradiations électromagnétiques et des particules cosmiques sur la stabilité des performances optiques, électriques et thermiques des films polyimide métallisés. Il est en effet important d'évaluer les différentes potentialités et fonctionnalités de tels matériaux dans l'espace pour des applications comme voiles de l'espace, réflecteurs et collecteurs de lumière solaire sur de grandes surfaces. De tels matériaux, outre leur faible poids aussi bien pour le support que pour le matériau métal-polyimide, ont des propriétés et des performances analogues aux matériaux traditionnels comme le lustre, la stabilité thermique et les grandes réflectivité et conductivité.



Cartographie chimique aux rayons X d'un film de polyimide Kapton® 100HN de 100 µm métallisé à l'argent (MEB).



Voile solaire pour la propulsion dans l'espace.

Ce concept fut proposé pour la première fois par Friedrich Zander vers 1920. La voile réfléchit la lumière solaire ou d'autres sources. La pression des radiations sur la voile est produite par absorption (voile noire) ou par réflectance (voile réfléchissante) de photons.

La réussite de ce programme de recherche est due à la compétence et au dynamisme des différentes équipes qui y sont engagées. Deux séminaires ont été organisés par les Kazakhs à Almaty les 26-31 août 2003 et les 1-3 septembre 2004 avec la participation des équipes russes et françaises. Au cours de la première réunion, un vibrant hommage a été rendu à Saule K. Kudaikulova et un film a été présenté retraçant sa vie exemplaire de chercheur kazakh et son implication dans la réussite du programme de recherche franco-kazakh.



Équipe du projet NATO SFP # 978013.

Debouts (de gauche à droite) : Dr O. Moiseevich, Pr Gary Beall, I. Melsitova, Dr M. Umerzakova, Pr Alain Périchaud, Pr Marc J.M. Abadie, Pr Tleuken Akhmetov, Dr V. Kravtsova, Pr Irina Razumovskaya, J. Jumagulova, Dr Vanda Voytekunas, Dr Serguei Bazhenov, A. Syzdykova, A. Galeeva ; assis (de gauche à droite) : Dr Rinat Iskakov, Pr Oleg Prokhodko.

Une délégation kazakh a participé à Montpellier au STEPI 7 (9-14 mai 2005), conférence organisée à la mémoire de Saule K. Kudaikulova, en présence de ses filles et de son frère. Deux conférences orales et cinq posters sur les différentes recherches menées en commun ont été présentés.

Cette collaboration franco-kazakh est exemplaire dans le développement de technologies high-tech. Nous avons récemment déposé un autre projet de recherche dans le cadre de FP6 STREP-INTAS* sur le développement d'une nouvelle méthode de thérapie pour le traitement de la tuberculose pulmonaire qui est la maladie la plus répandue au Kazakhstan à cause de la pauvreté. Notre projet devrait

permettre la prévention et le traitement direct de la maladie dans les zones infectées en respirant des microcapsules de vaccins et phospholipides à relargage sélectif. La société Catalyse, spécialisée dans la microencapsulation, est responsable du projet où sont incluses des équipes kazakhs (ICS), roumaines (Université G. Asachi, Iasi), tunisiennes (Université de Sfax) et françaises (Université d'Aix-Marseille et Montpellier 2).

En 2007, nous avons déposé un projet de recherche, toujours dans le cadre de SFP, sur le thème de l'autorégénération (« self healing ») de polymères sur la base de matériaux possédant des éléments réparateurs intrinsèques microencapsulés. L'objectif est la réparation à distance de structures et matériaux évoluant dans l'espace et susceptibles d'être détériorés par l'impact de météorites ou autres objets. Cette recherche sera menée en association avec le centre spatial de Baïkonour.

Cette coopération scientifique a donné lieu au dépôt de six brevets, dix-huit publications, huit conférences et dix posters.

Une amitié mutuelle s'est développée entre les chercheurs kazakhs et français qui leur a permis de découvrir, à travers un programme scientifique, la richesse de la culture et les potentialités des deux pays. Bien sûr, un tel dialogue est profitable pour le Kazakhstan, en particulier pour la jeune génération de scientifiques et étudiants qui ont l'opportunité d'avoir une expérience dans nos deux pays, mais il l'est aussi pour la France, car le Kazakhstan est un immense pays aux ressources minières très variées et à la recherche d'un développement moderne, prospérité qui peut lui être assurée par la France et son savoir-faire technologique.

Pr Marc J.M. Abadie** (LEMP/MAO),
Pr académicien Bulat A. Zhubanov (ICS-KAN),
Pr Tleuken Z. Akhmetov (conseiller au Ministère de l'Énergie et des Ressources minérales du Kazakhstan)
 et **Dr Rinat Iskakov** (ICS-KAN).

* L'Association INTAS propose entre autres des bourses d'études et de conférences à des jeunes scientifiques des nouveaux États indépendants (ex-URSS).

<http://www.intas.be>

FP6 : 6^e programme-cadre de recherche et développement technologique de l'Union européenne ; STREP : Specific Targeted Research Project.

** LEMP/MAO, Université Montpellier 2, Science et Technologie du Languedoc (STL), Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 05.
 Courriel : abadie@univ-montp2.fr

L'Actualité Chimique vous invite à visiter son site web

**Retrouvez la revue dès maintenant
sur <http://www.lactualitechimique.org>**

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.

La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes

Bernard Banaigs et Jean-Michel Kornprobst

Résumé

La plus grande partie de la biodiversité de la vie sur la planète Terre se situe dans les océans avec 34 des 36 phyla existants représentés. Cette forte biodiversité s'accompagne d'une exceptionnelle chimiodiversité. Les organismes marins, vivants dans un milieu hautement compétitif, produisent des métabolites secondaires uniques qui ont des rôles écologiques essentiels à l'équilibre des biotopes (compétition pour l'espace, colonisation des surfaces, défense contre la prédation, séduction pour la reproduction). Ces interactions chimiques sont à l'origine d'une exceptionnelle chimiodiversité qui mobilise un nombre croissant d'équipes de recherche, académiques ou privées, dans le monde. Plus de douze mille métabolites secondaires nouveaux ont ainsi été caractérisés dans des organismes marins durant ces trente dernières années. Parmi ces composés, des molécules à activités pharmacologiques ont été découvertes, essentiellement dans des invertébrés, et sont en phase d'essais précliniques ou cliniques.

Mots-clés

Organismes marins, substances naturelles marines, métabolites secondaires, médicaments d'origine marine.

Abstract

Drugs from the sea: hopes, reality, obstacles

Although life diversity on earth is great, oceans are the centre of global biodiversity, with 34 of the 36 phyla of life represented. The rich biodiversity of the marine environment represents an enormous resource for a wide array of interesting chemistry (biodiversity = chemical diversity). Ecological pressures, including competition for space, the fouling of the surface, predation and successfully reproducing have led to the evolution of unique secondary metabolites with various biological activities. The last thirty years have seen an explosive growth of natural products from marine organisms that have been characterised by the isolation of unusual structures with no precedent in terrestrial natural products. Many of these compounds have successfully advanced to the late stages of preclinical and clinical trials.

Keywords

Marine organisms, marine natural products, secondary metabolites, drugs from the sea.

C'est l'histoire d'un étudiant...

Le 12 juin 1979 Michael McIntosh, un thésard du professeur B. Olivera (Salt Lake City, Utah), observe le comportement atypique d'une souris après l'injection du venin de *Conus magus*, un mollusque marin récolté aux Philippines. La souris est agitée de tremblements convulsifs, le « shaker syndrome » qui n'avait été décelé qu'avec le venin d'un autre cône, le cône géographe (*C. geographus*) responsable de quelques accidents graves survenus à des plongeurs imprudents. Ces coquillages carnassiers chassent leurs proies à l'aide d'une « sarbacane » naturelle qui projette des harpons microscopiques enduits de venin. Ces conotoxines sont d'autant plus redoutables que la proie est plus mobile, les cônes vermivores sont moins dangereux que les cônes piscivores tels que *C. geographus* et *C. magus*. Sans s'en douter, Michael McIntosh venait de découvrir une toxine qui allait rapidement devenir un analgésique nouveau, non opioïde, environ mille fois plus puissant que la morphine, et désormais connu sous le nom de Ziconotide (SNX-111, PrialtTM)⁽¹⁾ [1-2].

La biodiversité est à l'origine de nombreux médicaments [3-10]

Rechercher des médicaments dans la nature ou des substances susceptibles de conduire à de nouveaux médicaments n'est pas original en soi, c'est ce que les Hommes font depuis la nuit des temps. C'est par de très longues observations et de nombreux essais que les plantes les plus efficaces pour tel ou tel type d'affection ont pu être sélectionnées, et c'est par la transmission orale de ces savoirs que sont nées les pharmacopées traditionnelles. La quasi-totalité des médicaments issus de substances naturelles provient de plantes, d'organismes ou de micro-organismes terrestres (quinine, aspirine, pénicilline...). Cette piste des plantes médicinales accessibles à l'Homme, très utile pour découvrir de nouveaux principes actifs, n'est que rarement utilisée pour les organismes marins. Quelques exemples viennent du *Pen t'sao* chinois (2400 avant J.-C.) dans lequel un chapitre est dédié aux vertus des algues présentes sur les zones côtières et donc faciles d'accès. Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, les techniques d'exploration du milieu marin ont fait des progrès

considérables et il est désormais possible d'étudier *in situ* et de récolter n'importe quel organisme à n'importe quelle profondeur. C'est ce qui a permis de développer la recherche de substances marines d'intérêt thérapeutique, la biodiversité étant beaucoup plus grande dans l'océan que sur terre.

Pourquoi ? Parce que la vie est apparue dans les mers. Quelques groupes zoologiques et botaniques se sont progressivement adaptés à l'eau douce par les estuaires et dans les rivières, et parmi ces groupes, quelques-uns seulement ont su s'adapter à la vie aérienne. La biodiversité marine est donc beaucoup plus riche que la biodiversité terrestre⁽²⁾. Au bilan, l'océan mondial avec 71 % de la surface totale du globe renferme 80 % des ordres zoologiques, mais seulement 15 % des espèces.

Cette biodiversité marine est la source d'une incroyable chimiodiversité. Un exemple bien connu est celui des végétaux marins rouges et bruns qui n'ont aucun équivalent terrestre et dont on utilise les polysaccharides comme additifs alimentaires. Les sigles E401 à E407, mentionnés sur les emballages de nombreux produits laitiers, de sauces, de crèmes..., désignent des polysaccharides très différents de la cellulose ou de l'amidon. Connus sous les noms d'alginate (E400-E405), d'agars (E406) ou de carraghénanes (E407), ils possèdent la propriété d'épaissir ou de gélifier l'eau ou le lait sans apporter de calories [11].

La chimiodiversité est également très grande chez les invertébrés marins. La capacité à synthétiser des médiateurs chimiques impliqués dans la défense et la compétition interspécifique est particulièrement développée chez les animaux sessiles, vivant toujours fixés au substrat comme le sont les végétaux, ou les animaux à faible mobilité. La plupart des invertébrés marins (coraux, éponges, ascidies...) ont en effet un mode de vie fixé et sont, d'un point de vue écologique, analogues aux végétaux. Ils sont immobiles et beaucoup sont photosynthétiques par le biais des micro-organismes symbiotiques qu'ils renferment. Souvent incapables de réponses comportementales mécaniques à une agression, si certains sont pourvus de protection physique ou de caractéristiques morphologiques (coquille, épines, camouflage...) pour se protéger des prédateurs, compétiteurs ou autres organismes pathogènes, beaucoup ont recours aux armes chimiques. Pour ces animaux fixés, la signalisation visuelle a perdu de son intérêt et de très nombreux invertébrés ne possèdent pas d'organe de vision. La fonction vectrice de l'eau où s'exerce diffusion et dispersion avec une grande facilité, favorise l'établissement de barrières chimiques dressées à l'aide de substances qui réduisent la valeur nutritive des tissus, qui sont désagréables au goût (antipalatabilité), toxiques ou qui empêchent la fixation des larves (antifouling). Ces substances de défense (allomones) participent, au même titre que les kairomones (substances attractantes ou avertisseurs de danger dans une action interspécifique) et les phéromones (action intraspécifique), à la mise en place des systèmes de communication chimique qui constituent un élément indispensable aux relations intra- et interspécifiques dont l'étude relève du domaine de l'écologie chimique [12]. Le bilan de la chimiodiversité marine dans la recherche du médicament a été très bien résumé par Russel Kerr qui estime que « *the success rate of finding a new active chemical is 500 times higher in marine organisms than from terrestrial sources* »⁽³⁾.

Les premiers succès de la pharmacologie marine

La recherche de nouveaux médicaments dans le milieu marin a connu un développement considérable depuis une trentaine d'années grâce à une découverte majeure qui a été faite dans les années 1950 et qui a rapidement conduit à des médicaments toujours utilisés de nos jours : les analogues de nucléosides. Au début des années 1950, l'américain Bergmann découvrit dans une éponge des Caraïbes, *Cryptotethya crypta*, des molécules extrêmement proches des bases puriques présentes dans les acides nucléiques, dans lesquelles le traditionnel ribose était remplacé par une molécule très voisine, l'arabinose. Après cette découverte, il fut envisagé de perturber les mécanismes naturels faisant intervenir les bases puriques dans la croissance incontrôlée et pathologique des cellules cancéreuses, ou dans les réplifications virales. Les chimistes trouvèrent ainsi dans les arabinosides un nouveau terrain de recherche pour la création de médicaments originaux et deux analogues de synthèse, l'ara-C et l'ara-A, furent rapidement commercialisés, le premier comme antileucémique par la firme Upjohn en 1963, le second comme antiviral par la société Parke Davis en 1969. Il est permis de supposer que la mise au point de l'azidothymidine (AZT) est une autre conséquence de la découverte des arabinosides (figure 1).

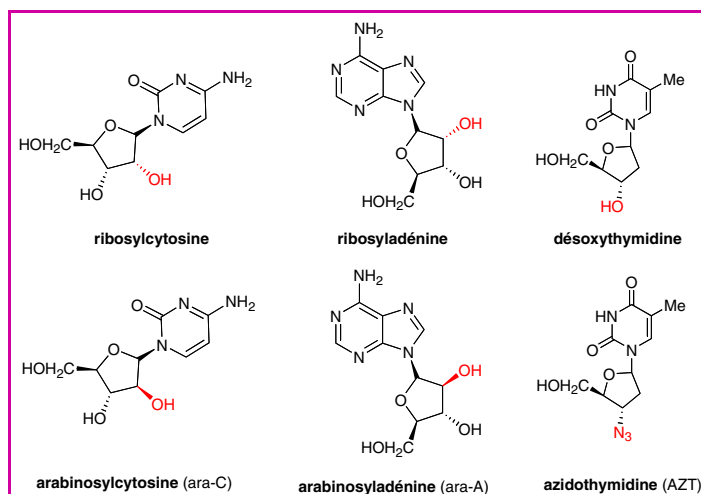


Figure 1.

Où en sommes-nous à l'aube du troisième millénaire ? Après une trentaine d'années de recherche dont l'intensité n'a cessé de croître, le bilan peut être considéré comme satisfaisant dans la mesure où une vingtaine de molécules sont à des stades de développement clinique avancés et donc susceptibles de conduire à de nouveaux médicaments dans les toutes prochaines années (tableau I). L'exploitation d'une telle richesse passe par une bonne connaissance de la distribution de la biodiversité marine dans son ensemble. Conscientes des enjeux que représente la chimie des substances naturelles marines pour la découverte de médicaments, les équipes de recherche, académiques et industrielles, se livrent à une compétition internationale acharnée. Les domaines thérapeutiques ciblés sont encore disparates et résultent souvent du hasard des intérêts et des moyens. Ainsi, le domaine des antibiotiques a été quelque peu oublié et la recherche de nouveaux peptides antibiotiques dans les invertébrés marins est encore marginale [13-14].

Tableau I - Exemples de molécules d'origine marine ou dérivées de molécules d'origine marine en phase d'essai clinique.

Dénomination	Essai clinique	Origine	Activité	Classe chimique
Ziconotide (SNX-111) (Prialt™)	Phase III Elan/Neurex (E.-U.)	<i>Conus magus</i> mollusque	antidouleur	peptide (ω -conotoxine)
Key hole limpet hemocyanin (KLH, Immucothel®)	Phase III biosyn Arzneimittel GMBH (All.)	<i>Megathura crenulata</i> mollusque	anticancéreux (cancer superficiel de la vessie)	protéine
Neovastat (Æ-941)	Phase III Æterna (Canada)	<i>cartilages de requins</i> poisson	anticancéreux (anti-angiogénèse)	protéoglycane
Ecteinascidine 743 (Yondelis™)	Phase II/III PharmaMar (Esp.)	<i>Ecteinascidia turbinata</i> ascidie	anticancéreux (agent alkylant)	alcaloïde (tétrahydroisoquinoléine)
(R)-Roscovitine (Seliciclib, CYC202)	Phase II Cyclacel Ltd. (G.-B.)	<i>Marthasterias glacialis</i> étoile de mer	antitumoral (poumon, sein, leucémie)	diaminopurine substituée
Déhydrodidemnine B (Aplidine™)	Phase II PharmaMar (Esp.)	<i>Trididemnum solidum</i> ascidie	antitumoral (inducteur de l'apoptose)	depsipeptide cyclique
Bryostatine-1	Phase II OrthoBiotech Products (E.-U.)	<i>Bugula neritina</i> bryzoaire	antitumoral (mélanome)	macrolide
Dolastatine 10	Phase II NCI/Knoll (E.-U., All.)	<i>Dolabella auricularia</i> mollusque	antitumoral	« tétrapeptide »
IPL-576	Phase II Inflazyme/Avantis (Canada, Hollande)	<i>Petrosia contignata</i> éponge	anti-inflammatoire anti-asthmatique	stéroïde (analogue du contignastérol)
Kahalalide F (KHF)	Phase II PharmaMar (Esp.)	<i>Elysia/Bryopsis</i> mollusque/algue verte	antitumoral antiviral	depsipeptide macrocyclique
Manoalide (AGN-190093)	Phase II Allergan (E.-U.)	<i>Luffariella variabilis</i> éponge	antipsoriasis	peroxysesterterpène
Squalamine (Squalamax™) Squalamine lactate (Evizon™)	Phase II Genaera, Nu-gen Nutrition (E.-U.)	<i>Squalus acanthias</i> poisson	antitumoral (ovaire) antibiotique	aminostérol sulfaté
DMXBA (GTS-21)	Phase I/II Taiho Pharmaceuticals Co (Japon)	<i>Amphiporus lactifloreus</i> némete	maladie d'Alzheimer schizophrénie	alcaloïde (analogue de l'anabaséine)
Discodermolide	Phase I Novartis (E.-U.)	<i>Discodermia dissoluta</i> éponge	cytotoxique immunosuppresseur	macrolide
Isohomohalichondrine B	Phase I PharmaMar (Esp.)	<i>Lissodendoryx</i> sp. éponge	cytotoxique	polyéther macrolide
KRN-7000	Phase I Kirin (Japon)	<i>Agelas mauritiana</i> éponge	cytotoxique immunostimulant	glycosphingolipide (analogue des agélasphines)

Tout est bon dans le requin !

L'espèce *Squalus acanthias* (chien de mer, aiguillat, spinny dogfish) est un petit requin dépassant rarement un mètre et ne pesant guère plus de dix kilos, largement répandu sur les talus continentaux de l'hémisphère nord vers 900 mètres de profondeur. Ce requin est actuellement le seul organisme marin qui a déjà conduit à trois spécialités pharmaceutiques, toutes en phase III des essais cliniques. Le Neovastat® (Æ-941), développé par la firme canadienne Æterna, est un anticancéreux par inhibition de l'angiogénèse (formation des néovaisseaux des tumeurs). Isolé à partir d'un extrait aqueux du cartilage de plusieurs espèces, dont *Squalus acanthias* et *Sphyrna lewini* (requin-marteau), le Néovastat® est probablement le premier exemple d'un extrait, et non d'une molécule caractérisée, qui atteint ce stade avancé des essais cliniques. Actuellement testé contre le cancer du rein et le cancer du poumon non-à-petites-cellules, il possède le double avantage de pouvoir être administré oralement et d'être bien toléré par les patients. La squalamine est un autre succès de *Squalus acanthias*. Il s'agit cette fois d'une molécule caractérisée, peu complexe et dont plusieurs synthèses totales ont déjà été brevetées.

Proche du cholestérol, la squalamine s'en distingue cependant par la présence d'un atome d'azote (une molécule de spermidine à la place de l'hydroxyle en 3 β), d'un atome de soufre (un ester sulfurique), et l'absence de double liaison (figure 2).

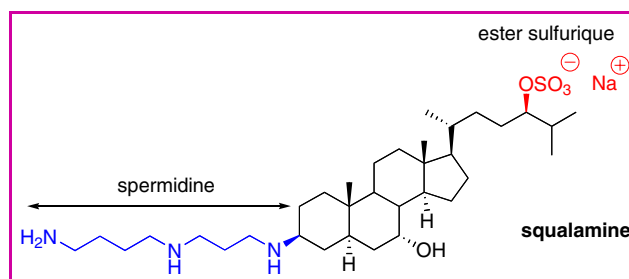


Figure 2.

Anticancéreux par inhibition de l'angiogénèse, la squalamine a conduit à deux spécialités pharmaceutiques : le Squalamax™ (solution aqueuse de squalamine, Nu-Gen Nutrition), et l'Evizon™ (lactate de squalamine, Genaera). L'intérêt pharmacologique de la squalamine est par ailleurs

renforcé puisque son activité anti-angiogénique en fait un bon modèle pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La squalamine est également un antibiotique à large spectre dont l'activité est comparable à celle de l'ampicilline.

... mais aussi chez les invertébrés

Le *tableau 1* montre que plusieurs phyla⁽⁴⁾ d'invertébrés marins sont également à l'origine de substances qui sont en phase finale d'essai clinique. Les invertébrés fixés qui sont dotés de moyens chimiques de défense sont parmi les plus recherchés pour la détection d'activités biologiques, c'est notamment le cas pour de nombreuses espèces d'éponges, de cnidaires, de bryozoaires et d'ascidies. Cependant, si le fait d'être fixé à vie sur un support est un bon critère de choix, plusieurs invertébrés mobiles ont également fourni des molécules susceptibles de devenir des médicaments. C'est le cas de la DMXBA (GTS-21), un alcaloïde de synthèse apparenté à l'anabaséine, une toxine paralysante du ver némerte *Amphiporus lactifloreus*, elle-même apparentée à la nicotine [15]. La DMXBA (diméthoxybenzylidène anabaséine), agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (AChR), est considérée comme prometteur pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (*figure 3*).

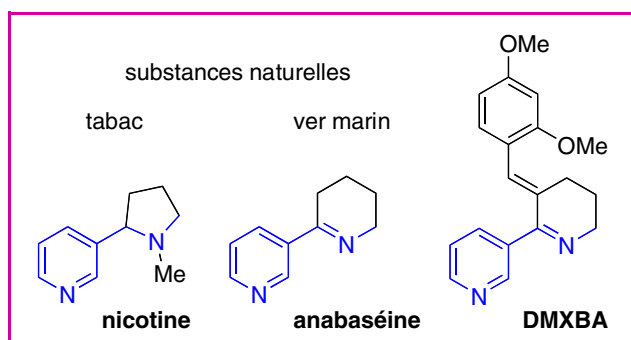


Figure 3.

Cet exemple illustre la démarche souhaitée pour la mise au point de nouveaux médicaments d'origine naturelle. Après avoir caractérisé la substance active isolée d'un organisme, celle-ci sera, dans la mesure du possible, reproduite par synthèse organique. Cet modèle moléculaire servira ensuite de base à l'élaboration de plusieurs générations d'analogues dans l'espoir d'en trouver un plus actif, mieux toléré, et produisant le minimum d'effets secondaires. Cette démarche permet de s'affranchir du problème épineux de l'approvisionnement (récolte massive ou culture des organismes marins). C'est cette approche qui a conduit à la découverte du KRN-7000, un glycolipide de synthèse obtenu en cherchant à améliorer les propriétés antitumorales des agélasphines isolées d'une éponge japonaise du genre *Agelas*. La présence d'un α -galactose confère aux

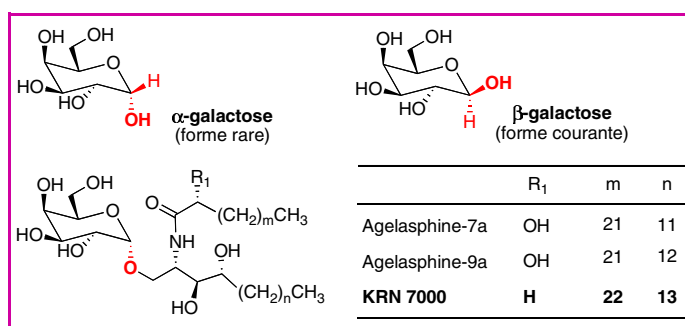


Figure 4.

agélasphines leurs propriétés immunostimulantes dont l'étude approfondie a conduit à la synthèse du KRN-7000 qui est en phase I/II des essais cliniques (*figure 4*) [16].

La découverte des agélasphines et la mise au point du KRN-7000 ont par ailleurs soulevé un problème important dans l'approche de la détection des activités antitumorales. La démarche traditionnelle consiste à commencer par des tests de cytotoxicité *in vitro* pour vérifier si une substance donnée est capable de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Lorsque ces tests sont considérés comme suffisamment positifs, une série de tests *in vivo* permet de vérifier que le produit conserve son activité sur des souris de laboratoire, les tests *in vivo* sont donc presque toujours réalisés après les tests *in vitro*. Dans le cas des agélasphines, les tests ont été réalisés simultanément *in vitro* et *in vivo* sur des souris greffées avec le mélanome B16 et c'est ainsi que l'activité antitumorale par immunostimulation, sans cytotoxicité *in vitro*, a été décelée⁽⁵⁾. Il est donc probable que de nombreuses molécules ont été abandonnées parce que leur cytotoxicité *in vitro* était nulle ou trop faible⁽⁶⁾.

C'est également en utilisant le modèle naturel de l'isopentényladénine, caractérisée en étudiant le cycle cellulaire des oocytes d'une étoile de mer commune en Bretagne, *Marthasterias glacialis*, que l'équipe française de Laurent Meijer, par un travail de pharmacomodulation, a découvert l'olomoucine et la roscovitine [17]. Toutes deux inhibent les protéines kinases cycline-dépendantes (CDK1/cycline B, CDK2/cycline E et CDK5/p25). La roscovitine est actuellement en phase II des essais cliniques (Cyclacel) pour divers types de cancers (poumon, sein, leucémies), en phase I contre la glomérulonéphrite, et en phase préclinique dans des modèles animaux de diverses maladies neurodégénératives (Alzheimer, Niemann-Pick type C, accidents vasculaires cérébraux) et comme antiviral (herpès, HIV) [18].

Problèmes posés par la disponibilité biologique

L'obtention de centaines de grammes d'un composé actif pour les différentes phases d'essais cliniques est un réel problème quand la molécule ne peut être obtenue par synthèse, et un des principaux freins au développement d'un médicament de la mer. L'Aplidine™,



Photo : Alain Diaz.

pseudopeptide cyclique isolé d'une ascidie coloniale, est produite par synthèse organique, ce qui devrait faciliter son développement (figure 5). La molécule, actuellement en phase II des essais cliniques, a été déclarée médicament orphelin⁽⁷⁾ pour la leucémie lymphoblastique aiguë en 2003, mais la fabrication en laboratoire d'une substance active, voie royale pour l'industrie pharmaceutique, n'est pas toujours réalisable à l'échelle industrielle et à un coût raisonnable.

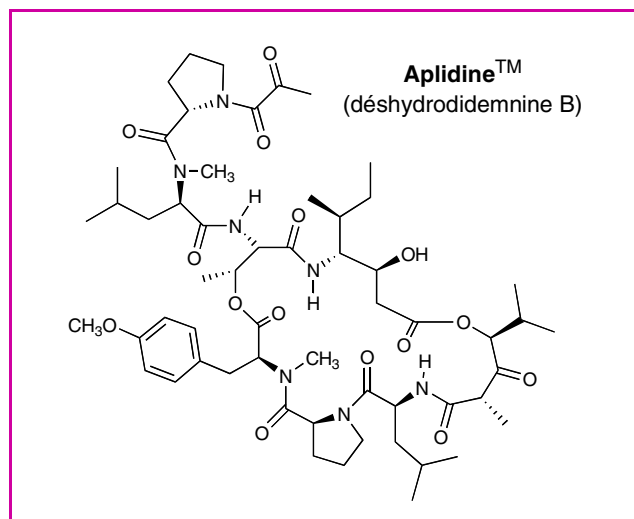


Figure 5.

Mais que faire quand les modèles naturels sont trop complexes pour être obtenus par synthèse ou hémisynthèse⁽⁸⁾ ? De tels exemples sont loin d'être rares et parmi eux nous ne mentionnerons que la bryostatine-1 et l'ecteinascidine-743 (Yondelis™), deux antitumoraux particulièrement prometteurs, mais dont les teneurs très faibles limitent leur extraction à grande échelle⁽⁹⁾ (figure 6). L'ecteinascidine-743 peut être considéré comme un « cas d'école » car cette molécule a d'abord été obtenue à partir de récolte à petite échelle en milieu naturel permettant la réalisation des essais précliniques, puis ensuite par récolte à grande échelle de l'espèce cultivée, ce qui a permis de réaliser les essais cliniques. Elle est maintenant produite par hémisynthèse et une équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette vient de breveter sa synthèse totale, ce qui constitue un début de solution à un problème complexe.

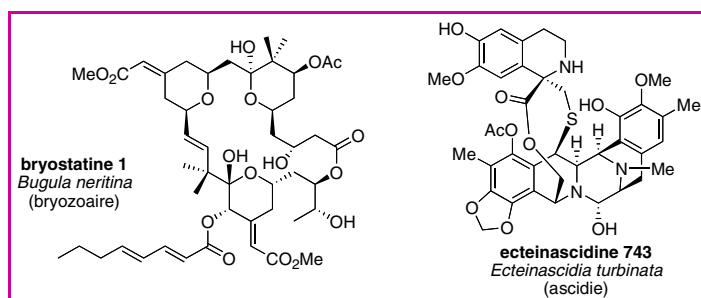


Figure 6.

En attendant de pouvoir produire ces substances de façon économiquement exploitable par synthèse chimique ou par génie génétique, la solution se trouve dans la culture



Photo : Alain Diaz.

de l'organisme qui les produit ou du micro-organisme symbiotique qui est souvent le véritable producteur des substances isolées [19]. C'est particulièrement le cas pour des substances provenant d'invertébrés fixés qui vivent en association symbiotique avec des micro-organismes photosynthétiques ou des bactéries. Dans ce type d'association à bénéfice mutuel, les micro-organismes peuvent être responsables de la biosynthèse des molécules actives, mais la culture hors hôte de ces symbiontes n'est pas toujours réalisable. Les problèmes liés à la disponibilité biologique sont à l'origine de la création d'entreprises spécialisées dans la récolte et l'aquaculture d'invertébrés marins, comme CalBioMarine en Californie et Gulf Specimens Marine Laboratories en Floride. Le pire des cas de figure, enfin, pour lequel la disponibilité biologique est insuffisante pour la réalisation des seuls essais précliniques et où la molécule n'est pas synthétisable, est illustré par l'homohalichondrine B. Ce puissant antitumoral a été isolé d'une éponge rarissime de Nouvelle-Zélande, *Lissodendoryx* sp., dont la biomasse totale, estimée à environ 300 tonnes, est insuffisante pour obtenir les quantités nécessaires pour les essais cliniques [20]. Légèrement moins active mais plus accessible, l'isohomohalichondrine B est en phase I des essais cliniques (figure 7 et tableau I).

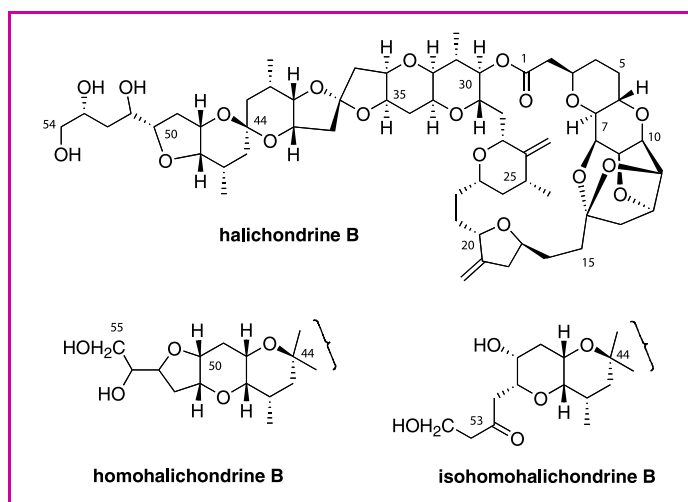


Figure 7.



Photo : Alain Diaz.

La recherche de médicaments d'origine marine : un choix politique

Fondamentalement pluridisciplinaire, la recherche de nouvelles substances actives à partir d'organismes marins implique la mobilisation d'importantes ressources humaines, logistiques et financières, c'est-à-dire un véritable choix politique. Ces recherches motivent un nombre croissant d'équipes de par le monde, et des programmes ambitieux, associant souvent équipes de recherche publiques et privées, sont développés en Allemagne, en Australie, en Espagne⁽¹⁰⁾, aux États-Unis, en Grande-Bretagne, au Japon ou en Norvège.

La France, compte tenu des étendues considérables de son domaine maritime dans toutes les mers du monde, à toutes les latitudes et à toutes les profondeurs⁽¹¹⁾, possède des richesses immenses et un important réseau d'acteurs sur la biodiversité marine. Mais paradoxalement, relativement peu de moyens financiers et humains sont actuellement mobilisés pour l'évaluation et la valorisation de la chimiodiversité marine. La mise en place de programmes fédérateurs associant biologistes, écologues, chimistes et pharmacologues, tels que ceux récemment financés par l'Agence Française de Développement ou par l'Agence Nationale de la Recherche⁽¹²⁾, devrait permettre de redynamiser la recherche de nouveaux archétypes de molécules pharmacologiques dans le milieu marin en France.

Notes

- (1) Des recherches dans ce domaine sont réalisées en France au CEA par l'équipe du professeur André Ménez.
- (2) Toutes les plantes terrestres appartiennent au monde « vert ». Tout animal terrestre est un « ver », un arthropode (insecte, arachnide), un mollusque ou un vertébré (reptile, oiseau, mammifère), et il n'existe aucun équivalent terrestre pour de nombreux phyla marins (ascidies, bryozoaires, cnidaires, échinodermes, éponges...) (voir note 4).
- (3) <http://www.science.fau.edu/drugs.htm>
- (4) Dans les sciences du vivant, la classification est utilisée pour désigner la suite de rangs taxonomiques qui, du règne à l'espèce, forment les étages de la pyramide accueillant les entités, appelées taxons, de la systématique d'un groupe donné. La classification classique propose une hiérarchie codifiée en sept rangs principaux, présentée, dans l'ordre décroissant, de la façon suivante : règne → embranchement ou phylum → classe → ordre → famille → genre → espèce. Le phylum (phylums ou phyla au pluriel) est donc le deuxième niveau de cette classification. Par exemple pour l'éponge commerciale, nous aurons : règne (*Animalia*) →

phylum (*Porifera*) → classe (*Demospongiae*) → ordre (*Dictyoceratida*) → famille (*Spongiidae*) → genre (*Spongia*) → espèce (*officinalis*).

- (5) *In vivo veritas* ! La toxicité *in vivo* du KRN-7000 est de plus très faible puisque les souris ne présentent aucun symptôme particulier après des injections quotidiennes de 2,2 mg/kg pendant 28 jours.
- (6) Pour l'activité cytotoxique, on considère qu'une substance pure est intéressante lorsque sa CI_{50} est inférieure à 5 mM. Attention au vocabulaire : un extrait ou une substance est cytotoxique pour des tests *in vitro* ; la substance devient antitumorale lorsque les tests *in vivo* sont jugés suffisamment positifs, et il ne s'agit d'activité anticancéreuse qu'à partir des essais cliniques en milieu hospitalier.
- (7) Un médicament orphelin est utilisé pour des maladies affectant au plus cinq personnes sur 10 000 (critère de l'Union européenne).
- (8) L'hémisynthèse consiste à synthétiser une substance rare à partir d'un dérivé plus accessible présentant de nombreux points communs avec la molécule recherchée.
- (9) La préparation d'un gramme de bryostatine-1 nécessaire pour les essais cliniques a nécessité 12,6 tonnes du bryozoaire *Bugula neritina* et il faut environ une tonne de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata* pour obtenir un gramme d'ectéinascidine-743. La bryostatine-1 est actuellement extraite avec de meilleurs rendements à l'aide de fluides supercritiques.
- (10) Créée en 1986, la société PharmaMar se consacre exclusivement à l'élaboration de nouveaux médicaments à partir d'organismes marins, mais essentiellement ciblés sur le cancer. L'ectéinascidine-743 (Yondelis™), agréé en 2003 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme médicament orphelin pour le cancer de l'ovaire, pourrait devenir le premier anticancéreux d'origine marine.
- (11) La France abrite des richesses naturelles extraordinaires : elle est le seul pays présent dans cinq des vingt-cinq points chauds de la biodiversité (Méditerranée, Caraïbes, Océan Indien, Nouvelle-Calédonie, Polynésie). Son domaine maritime est le deuxième du monde avec 11 millions de km², et comprend environ 10 % des récifs coralliens et 20 % des atolls de la planète. Elle est de plus, avec les États-Unis et le Japon, l'un des trois seuls pays actuellement capables d'intervenir en zone abyssale, disposant avec l'Ifremer (Établissement public à caractère industriel et commercial, EPIC) et la COMEX (Société), de moyens d'intervention à grande profondeur.
- (12) Programme AFB « Biodiversité et substances marines actives », volet Molécules actives, du Coral Reef Initiative in The South Pacific « CRISP », et programme ANR-IFB « ECIMAR, ECologie Chimique MARine : indicateurs de biodiversité et valorisation », programme par ailleurs labellisé par le pôle de compétitivité Mer PACA.

Références

- [1] Olivera B.M., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 74-85.
- [2] Le Gall F., Favreau P., Richard G., Cônes et toxines, *Pour la Science*, **1999**, 261, p. 56.
- [3] Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M., Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, p. 1022.
- [4] Newman D.J., Cragg G.M., Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, p. 1216.
- [5] Haefner B., Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates, *Drug Discov. Today*, **2003**, 8, p. 536.
- [6] Donia M., Hamann M.T., Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents, *The Lancet infectious diseases*, **2003**, 3, p. 338.
- [7] Proksch P., Edrada-Ebel R.A., Ebel R., Drugs from the sea: opportunities and obstacles, *Mar. Drugs*, **2003**, 1, p. 5.
- [8] Jimeno J., Faircloth G., Fernández Sousa-Faro J.M., Scheuer P., Rinehart K., New marine derived anticancer therapeutics - A journey from the sea to clinical trials, *Mar. Drugs*, **2004**, 2, p. 14.
- [9] Proksch P., Edrada R.A., Ebel R., Drugs from the sea - Current status and microbiological implications, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2002**, 59, p. 125.
- [10] El Sayed K.A., Bartyzel P., Shen X., Perry T.L., Zjawiony J.K., Hamann M.T., Marine natural products as antituberculosis agents, *Tetrahedron*, **2000**, 56, p. 949.
- [11] Kornprobst J.-M., Lahaye M., Les algues, pas seulement dans nos assiettes, *Biofutur*, **1998**, 179, p. 53.
- [12] Banaigs B., Organismes marins et métabolites dits secondaires : de l'écologie chimique à la pharmacologie, *Oceanis*, **2001**, 27, p. 423.
- [13] Tincu J.A., Menzel L.P., Azimov R., Sands J., Hong T., Waring A.J., Taylor S.W., Lehrer R.I., Plicatamide, an antimicrobial octapeptide from *Styela plicata* hemocytes, *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, p. 13546.
- [14] Banaigs B., Galinier R., Lasserre E., Mita G., Anti-microbial peptide called papillosin, gene coding this peptide, transformed organism and composition containing it, *Patent*, PCT/FR04/00536, 5/03/2004. WO 2004/081024 A2.

- [15] Bourguet-Kondracki M.-L., Kornprobst J.-M., *Marine Biotechnology II*, Y. Le Gal, R. Ulber (eds), Springer, Berlin Heidelberg, **2005**, p. 105-131.
 [16] Natori T., Motoki K., Higa T., Koezuka Y., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 86-97.
 [17] Meijer L., Raymond E., Roscovitine and other purines as kinase inhibitors. From starfish oocytes to clinical trials, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, p. 36.

- [18] Knockaert M., Greengard P., Meijer L., Pharmacological inhibitors of cyclin-dependant kinases, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, 23, p. 417.
 [19] Mendola D., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 120-133.
 [20] Hart J., Lill R.E., Hickford S.J.H., Blunt J.W., Munro M.G.H., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 134-153.

Pour en savoir plus

- Kornprobst J.-M., *Substances naturelles d'origine marine : chimiodiversité – pharmacodiversité – biotechnologies ; invertébrés – vertébrés*, Tec & Doc, Londres, Paris, New York, **2005**, deux volumes, 1 380 pages.
- Le Gal Y., Biodiversité marine et exploitation biotechnologique des océans, *Vertigo*, **2004**, 3.
www.vertigo.uqam.ca/vol5no3/art6vol5no3/yves_le_gal.html
- Biocoral : www.maitrise-orthop.com/gesto/biocoral.shtml
- Pharmacologie marine : www.aspet.org/public/interest_groups/marine_pharmacology/clin_devel_tbl.html
- Profils biologiques du chien de mer : www.flmnh.ufl.edu/fish/Gallery/Descript/SpinyDogfish/SpinyDogfish.html
- Société PharmaMar : www.pharmamar.com/en/about
- Société Ortho Biotech : www.orthobiotech.com
- Interview d'Évelyne Lopez, directrice de recherche au Laboratoire de physiologie générale et comparée du Muséum National d'Histoire Naturelle à propos de ses études de la nacre : www.infoscience.fr/dossier/biomateriaux/biomateriauxitw.html
- Revue *Drug Discovery Today* : www.drugdiscoverytoday.com
- Revue *Marine Drugs* : www.mdpi.net/marinedrugs



B. Banaigs

Bernard Banaigs est chercheur INSERM au Laboratoire de chimie des biomolécules et de l'environnement de l'Université de Perpignan¹.



J.-M. Kornprobst

Jean-Michel Kornprobst est professeur émérite de l'Institut Substances et Organismes de la Mer (ISOMer) de l'Université de Nantes².

¹ Laboratoire de Chimie des Biomolécules et de l'Environnement, Université de Perpignan, 52 avenue Paul Alduy, 66860 Perpignan Cedex.

Tél. : 04 68 66 20 74. Fax : 04 68 66 22 23.

Courriel : banaigs@univ-perp.fr

² Institut Substances et Organismes de la Mer (ISOMer), Pôle Mer et Littoral, Université de Nantes, 2 rue de la Houssinière, 44322 Nantes Cedex 3.

Tél. : 02 51 12 56 88.

Courriel : jean-michel.kornprobst@univ-nantes.fr



Photo : Alain Diaz.

La métallomique ou la spéciation des éléments traces *in vivo*

Ryszard Lobinski

Résumé

Cet article présente un bref aperçu des avancées récentes dans la méthodologie analytique pour la détection, l'identification et la quantification des formes chimiques des métaux à l'état de traces en milieu biologique. Les derniers développements des interfaces entre les techniques séparatives utilisées en protéomique et métabolomique et la spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS) font de celle-ci la technique pivot de la détection ultrasensible, spécifique et quantitative *in vivo* des biomolécules contenant dans leur structure un métal ou un métalloïde. L'utilité de ces avancées méthodologiques en biotechnologie environnementale (bioremédiation) et agroalimentaire (nutrition fortifiée) ainsi qu'en toxicologie environnementale et clinique est soulignée.

Mots-clés

Métaux, analyse de traces, spéciation, biomolécules, métallomique.

Abstract

Metallomics or *in vivo* speciation of trace elements

Recent advances in analytical approaches to the detection, identification and quantification of metal species in life sciences are discussed. New developments in interfaces between separation techniques used in proteomics and metabolomics and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) make the latter a linchpin analytical technique for the ultrasensitive, specific and quantitative detection of metal (or metalloid)-containing biomolecules. The potential of these developments for research on new environmental (bioremediation) and nutrition (fortified food) biotechnologies and in environmental and clinical toxicology is highlighted.

Keywords

Metals, trace analysis, speciation, biomolecules, metallomics.

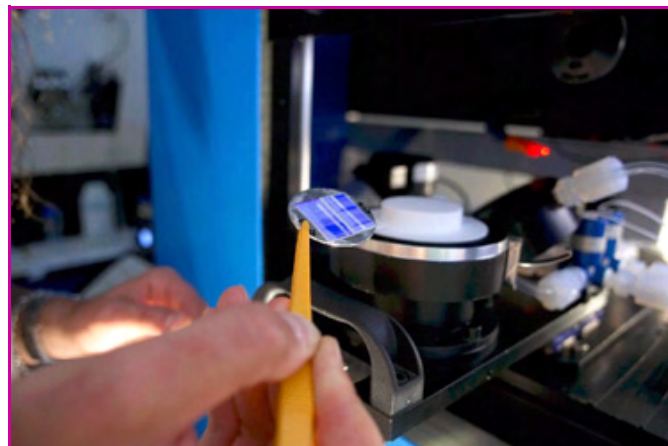
La chimie des ions métalliques a joué un rôle clé dans l'évolution biochimique [1]. Les éléments à l'état de traces dits essentiels (Fe, Cu, Co, Mo, Zn) ou bénéfiques (V, Cr, Ni, Se, B) sont utilisés par la nature pour remplir des fonctions spécifiques vitales, tandis que les éléments dit toxiques (Cd, Hg, Pb, Al, As) font l'objet d'une préoccupation constante et d'une attention particulière.

Les voies de sélection des éléments par une cellule à partir de l'environnement ont évolué pour donner lieu à une distribution élémentaire dans une cellule ou un tissu, appelé le métallome [1] ou l'ionome [2], par analogie à l'ensemble des protéines, le protéome. Des corrélations de plus en plus évidentes entre les métallomes et les génomes ont fait naître une discipline nouvelle : la métallomique [3-4], par analogie avec la protéomique et la génomique.

La connaissance de l'inventaire des éléments chimiques présents au sein d'un organisme vivant (plante, animal ou être humain), même déterminé très précisément, s'avère insuffisant pour la compréhension des mécanismes de biodisponibilité, d'assimilation, de toxicité et d'excrétion des éléments à l'état de traces. Le message clé pour la compréhension de la fonction spécifique d'un élément dans la nature est véhiculé par sa forme chimique : le degré d'oxydation, un environnement de coordination, une entité organométallique ou un complexe avec un bioligand. Ainsi sur le plan biologique, la toxicité éventuelle d'un élément ne peut être comprise que par la caractérisation des entités moléculaires impliquées dans le métabolisme biochimique qui interagissent avec cet élément. Les recherches visent les cibles protéiques des métaux (ex. protéines réceptrices, chélatantes, transporteurs) et l'étude des métalloprotéines

in vivo à des fins de rationalisation des processus cellulaires mis en jeu, de modélisation des scénarios d'exposition chronique ou d'intoxication aiguë, pour, à terme, élaborer des stratégies de prévention et de traitement [5-6].

La détection et l'identification des formes chimiques des métaux sont avant tout un défi analytique [7]. Le rôle déterminant a été joué par des avancées dans des techniques de couplage qui combinent à la fois un haut pouvoir de séparation de la chromatographie ou de l'électrophorèse capillaire et une grande sensibilité et sélectivité de la spectrométrie de masse, atomique (ICP-MS) ou moléculaire (électrospray MS/MS) [8].



Analyse des métalloprotéines dans un gel par ablation laser/ICP-MS.
© CNRS Photothèque/CHEZIERE Alexis.

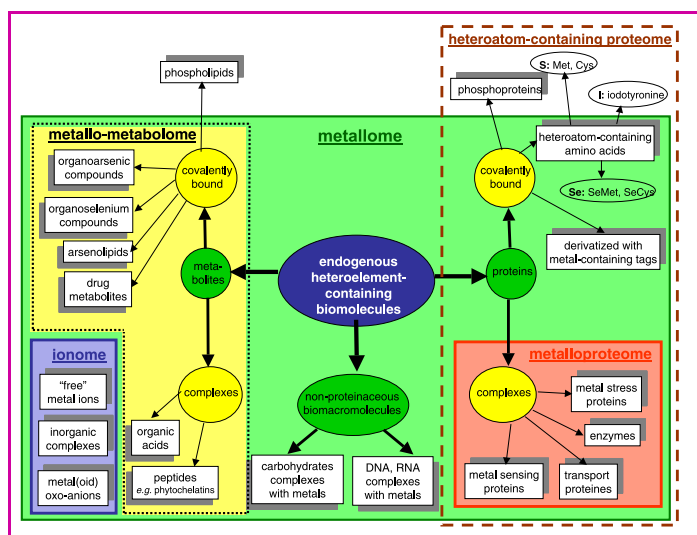


Figure 1 - Métallome et sous-métallomes : les formes chimiques des métaux en milieu biologique [8].

Le métallome : l'information recherchée

Les différentes catégories de biomolécules contenant dans leur structure un métal ou un métalloïde sont présentées dans la *figure 1* [8]. Elles vont de très petits métabolites vers des assemblées de métalloprotéines, et de composés thermodynamiquement très stables (où l'hétéroatome est incorporé par une liaison covalente) à des complexes de coordination labiles.

La détection, la recherche de l'identité et la détermination des quantités des métallobiomolécules nécessitent la considération de plusieurs questions. D'abord celle de la sensibilité adéquate de la détection. Les teneurs de la plupart des métaux essentiels dans des échantillons cliniques varient de 0,1 à 1 ng.g⁻¹. De plus, ces valeurs, qui représentent la somme de toutes les formes d'un élément, signifient que les composés individuels ont des concentrations encore plus basses. Lors de l'analyse d'un échantillon disponible en faible quantité (ex. tissu de biopsie, cellule individuelle, compartiments subcellulaires), la quantité de l'analyte à doser peut facilement descendre à des femtogrammes (10⁻¹⁵ g). La limite de détection de la technique analytique doit donc être encore plus basse, et ceci en présence d'une matrice biologique, par nature extrêmement complexe. Vu les problèmes connus de suppression d'ionisation électrospray ou MALDI (« matrix assisted laser desorption ionization »), la spectrométrie de masse à plasma inductif (ICP-MS) est souvent la seule technique capable de détecter le métallocomposé présent dans l'échantillon.

Le deuxième défi à relever est celui de la spécificité moléculaire. Les ligands, protéines ou métabolites complexant les métaux ont souvent des propriétés physico-chimiques très similaires. De plus, l'existence des isomères de position et des complexes de stœchiométries différentes avec le même ligand rendent souvent impossible la détection spécifique des métallobiomolécules individuelles. Le problème de la spécificité moléculaire peut être résolu par l'utilisation d'un spectromètre de masse moléculaire (électrospray ESI ou MALDI) qui, comme mentionné ci-dessus, manque souvent de sensibilité *in vivo*, ou bien

en précédant l'ICP-MS par une technique de séparation chromatographique ou électrophorétique.

Concernant l'identification, nous nous trouvons face à une recherche exploratoire, la plupart des formes chimiques des métaux restant encore inconnues, et donc les étalons indisponibles. La RMN, principale technique d'identification, n'étant pas suffisamment sensible, le recours à la spectrométrie de masse ESI ou MALDI devient obligatoire. Néanmoins, le succès ne peut être atteint qu'après l'isolement de la molécule d'intérêt par électrophorèse ou chromatographie multidimensionnelle sous suivi rigoureux de sa stabilité et du rendement en utilisant la détection par l'ICP-MS.

Et, « *last but not least* », il ne faut pas oublier que l'information sur la spéciation *in vivo* est actuellement obtenue pour des échantillons broyés. Dans ces conditions, des réactions d'un métal d'un compartiment cellulaire avec un ligand d'un autre compartiment peuvent donner lieu à la formation de nouveaux composés et provoquer une fausse interprétation des résultats observés par les techniques analytiques. D'où l'intérêt des méthodes directes, EXAFS (spectrométrie d'absorption des rayons X) ou microsonde ionique, permettant l'analyse *in situ* avec une haute résolution spatiale, souvent suffisante pour l'imagerie cellulaire [9].

L'ICP-MS et les limites de détection

Un saut quantitatif vers l'acquisition de l'information sur les formes chimiques *in vivo* n'est devenu possible que grâce à l'introduction de l'ionisation par un plasma à couplage inductif couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS). Dans cette technique, l'échantillon est introduit à très haute température (entre 6 000 et 10 000 °C) dans un plasma d'argon, où les composants chimiques de l'échantillon seront atomisés et ionisés. Les ions correspondant aux isotopes des éléments présents dans l'échantillon sont ensuite triés par un analyseur de masse pour produire un spectre de masse dans la gamme entre 5 (⁷Li, le plus léger) et 250 (²⁴²Pu, le plus lourd). Ce mécanisme d'ionisation très différent de celui de l'électrospray ou du MALDI, est caractérisé par :

- l'indépendance pratique de l'intensité du signal élémentaire de son environnement moléculaire et de la matrice, ce qui donne la possibilité de détecter et de quantifier le métallocomposé d'intérêt en milieu biologique complexe, et même sans que l'étalon soit disponible,
- de très basses limites de détection (dans des cas idéaux quelques attogrammes (10⁻¹⁸ g) d'élément),
- une spécificité isotopique et donc la possibilité d'utiliser la dilution isotopique pour la quantification.

La *figure 2* illustre cette haute sensibilité pour le dosage du plutonium dans l'urine (la courbe de calibration montrée a été obtenue dans la gamme 0,03-1 femtogramme !) [10] et pour le dosage du sélénium dans des cerveaux de mouches individuelles au niveau des picogrammes (10⁻¹² g). Le mode de détection (signaux transitoires) est directement applicable en chromatographie ou électrophorèse capillaire [11]. Ces très basses limites de détection du plutonium dans les fluides biologiques sont demandées par la médecine du travail dans le secteur nucléaire.

Bien évidemment, la haute température du plasma fait disparaître l'information moléculaire. Celle-ci ne peut être retenue que par l'introduction des métallobiomolécules dans le plasma de manière à ce qu'elles soient séparées dans le

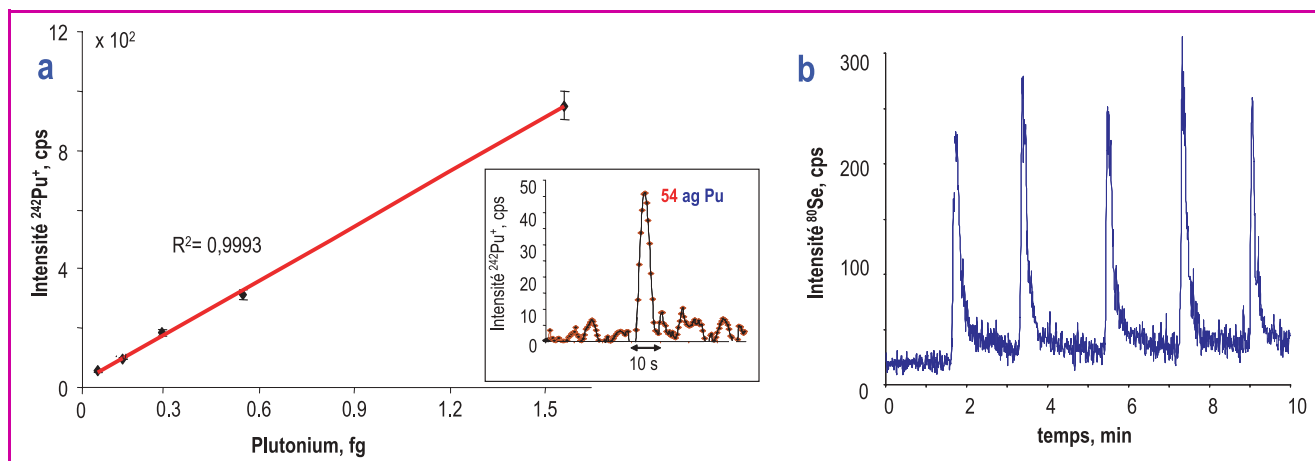


Figure 2 - Sensibilité de l'ICP-MS.

a) Courbe de calibration du ^{242}Pu . L'encadré présente un signal mesuré pour l'injection de 54 attogrammes de Pu [10] ; b) Analyse du sélénium dans le cerveau (digéré en 1 μl de $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$) d'une mouche. Les pics correspondent à 8 pg environ par cerveau [11].

temps (par chromatographie ou électrophorèse capillaire) ou dans l'espace (prélèvement d'échantillon des gels électrophorétiques par ablation laser). L'utilisation réussie de l'ICP-MS dans la métallomique est donc fortement dépendante de la conception et de la construction des interfaces adéquates entre la technique séparative et l'ICP-MS.

L'ICP-MS et la spécificité moléculaire : l'enjeu des interfaces

L'introduction d'un échantillon dans un plasma à couplage inductif s'effectue typiquement par la nébulisation d'une solution à $0,7\text{-}1,0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ et la sélection de la fraction fine de l'aérosol (typiquement $< 5\%$) dans une chambre de nébulisation. Cette méthode est totalement inadéquate pour l'analyse de microéchantillons et des éluats des colonnes capillaires utilisées dans la protéomique et la métabolomique modernes. En effet, un volume mort significatif du système induit la dispersion et des pertes de l'analyte dans la chambre de nébulisation. D'où la nécessité de construire des micronébuliseurs qui fonctionneraient dans la gamme de débits inférieurs à $1\text{ }\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Ils doivent se passer de la chambre de nébulisation pour éliminer des pertes et minimiser la dispersion de l'analyte, et donc diminuer les limites de détection. L'avantage de ce type d'interfaces est de pouvoir réaliser la détection en parallèle par l'ESI-MS, et donc une corrélation des données ou bien un constat d'une ionisation électrospray insatisfaisante de la biomolécule d'intérêt, pourtant bien visible dans le chromatogramme avec détection par l'ICP-MS.

La figure 3 montre un micronébuliseur à consommation totale fonctionnant dans la gamme de débits de $100\text{-}200\text{ nL}\cdot\text{min}^{-1}$ récemment développé pour le couplage nanoHPLC/ICP-MS [12] et le principe de l'approche parallèle ESI-MS et ICP-MS dans la détection des biomolécules possédant un hétéroatome dans leur structure [13].

Le couplage de l'électrophorèse capillaire avec l'ICP-MS, possible grâce au développement d'une interface dédiée [14], a permis par exemple l'analyse d'un mélange d'isoformes et des complexes mixtes de méthionine en utilisant seulement 20 nL de solution (figure 4). Le dosage simultané du métal et du soufre, souvent présent dans des protéines sous forme de cystéine ou méthionine, permet la

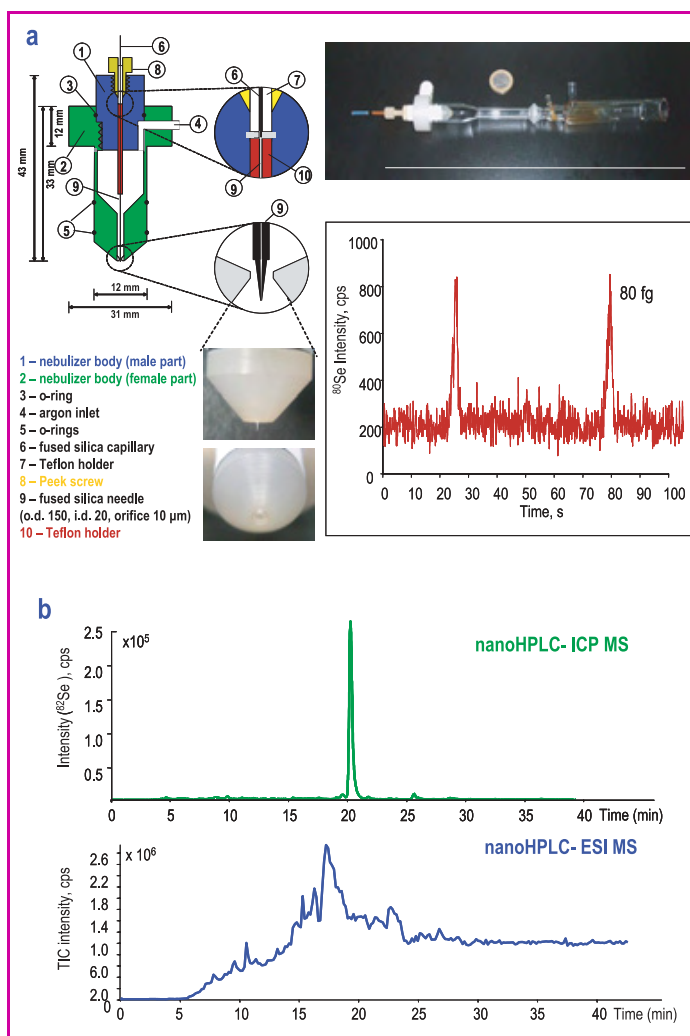


Figure 3 - a) Micronébuliseur à consommation totale développé pour le couplage nanoHPLC/ICP-MS. Le graphe en dessous de la photo présente deux injections successives de 80 fg de sélénométhionine [12] ; b) Concept de la détection parallèle par ICP-MS et ESI MS/MS en métallomique.

L'ICP-MS permet de détecter les métallocomposés présents (malgré une coélution des interférents) et de les quantifier. Elle montre ainsi les temps de rétention auxquels l'information moléculaire doit être recherchée dans le spectre par l'ESI-MS/MS. L'absence d'un signal ESI-MS témoigne de l'ionisation trop faible de l'analyte (intrinsèque ou à cause de la coélution d'autres composés).

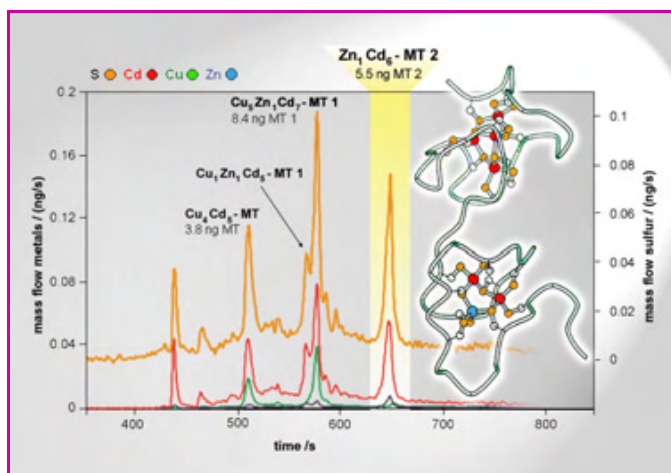


Figure 4 - Détermination de la stoechiométrie des complexes métal/métallothionéine par le couplage de l'électrophorèse capillaire et l'ICP-MS [15].

détermination de la stoechiométrie métal/protéine en ligne [15]. La caractérisation des complexes métal/métallothionéine est essentielle à la compréhension des mécanismes d'homéostasie et de détoxication des métaux lourds.

Une approche totalement différente a été développée pour permettre la détection spécifique des métallos ou des sélénoprotéines dans des gels 1D et 2D utilisés en analyse protéomique. Le gel est balayé par un faisceau laser et la matière ablatée est introduite en temps réel dans le plasma inductif. Un développement récent concerne l'utilisation d'un laser à haute cadence du tir (laser femtoseconde) associé à un scanner, ce qui permet d'augmenter la quantité de matière ablatée et d'améliorer la sensibilité d'un ordre de grandeur par rapport à l'utilisation d'un laser classique (nanoseconde). La figure 5 montre un exemple de la détection des isotopes du cuivre et du zinc dans la superoxide dismutase (focalisation isoélectrique, laser nanoseconde [9]) et des protéines sélénées (laser femtoseconde [16]). La possibilité de détection des métallos et des sélénoprotéines *in vivo* amène une contribution nouvelle à l'élucidation des mécanismes d'essentialité et de toxicité des éléments à l'état de traces.

La spéciation *in vivo* et les préoccupations de la société

Bien que complexes en apparence, les techniques de couplage rentrent progressivement dans la routine analytique et permettent d'obtenir de l'information *in vivo* sur les formes chimiques des métaux en milieux biologiques. Leur maturité croissante commence à permettre des études interdisciplinaires dans différents domaines, tels que la toxicologie environnementale, bio- et plus particulièrement phytoremédiation, production des aliments fortifiés, ou pharmacologie et toxicologie clinique, résumées dans un article de synthèse récent [17].

La compréhension des modes d'action des toxiques (métaux lourds et éléments radioactifs) sur le vivant à différentes échelles (cellules, organes et tissus, organismes entiers) est l'un des objectifs de la toxicologie nucléaire. Les mécanismes d'accumulation des toxiques dans des compartiments cellulaires ou tissulaires et leurs conséquences ne peuvent être appréhendés que par l'information sur les formes chimiques. Il en va de même pour les voies d'entrée

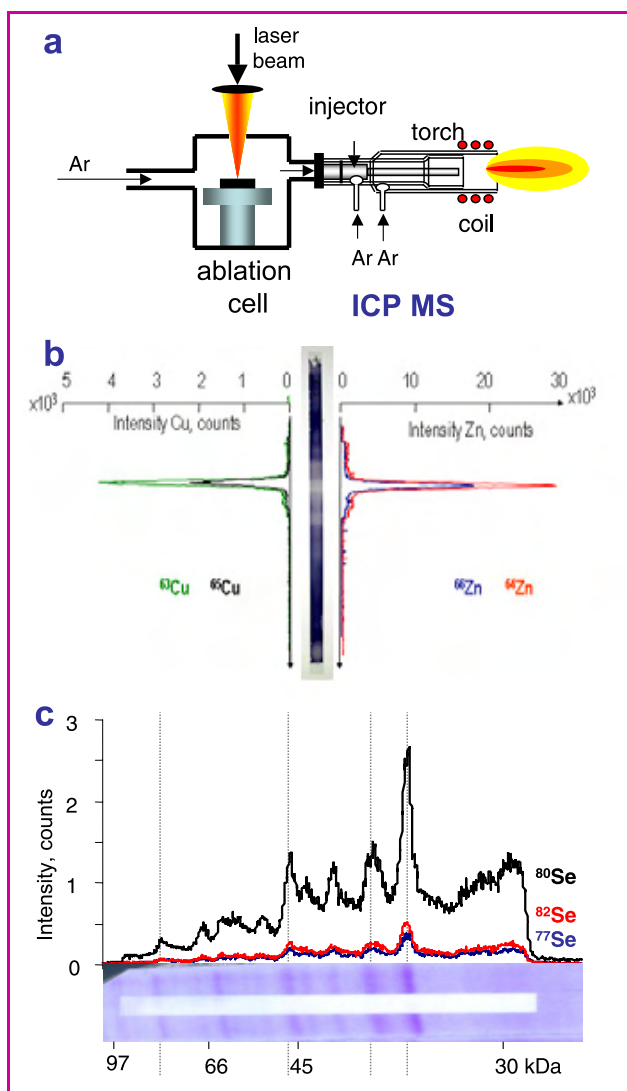


Figure 5 - Détection des métallos composés dans des gels 1D par l'ablation laser/ICP-MS.

a) Schéma de principe de la technique ; b) Détection du complexe de superoxide dismutase avec le cuivre et le zinc séparée par la focalisation isoélectrique (IEF) (ablation laser nanoseconde) [9] ; c) Détection des protéines sélénées (séparées par 1D SDS) dans *E. coli* cultivé en milieu riche en sélénium (ablation laser femtoseconde). Les pics correspondent à quelques picogrammes du métal prélevé du gel [16].



Couplage de HPLC capillaire avec l'ICP-MS.

des toxiques métalliques dans le vivant (par exemple : le transfert du sol vers les plantes ou le transfert par voie alimentaire chez l'Homme).

L'utilisation des bioorganismes pour décontaminer ou dépolluer l'environnement (bioremédiation) ainsi que la production de nourriture fortifiée sont considérées comme faisant partie des dix biotechnologies clés pouvant améliorer l'état de santé dans les pays en voie de développement [18]. Ces deux applications nécessitent des mécanismes impliqués dans l'acquisition et l'homéostasie des minéraux. Ceci implique la compréhension des réseaux de gènes qui contrôlent la répartition des métaux, ainsi que la connaissance des formes chimiques de ceux-ci.

Enfin, les médicaments contenant un composé de métal comme principe actif sont de plus en plus utilisés en thérapie (par exemple, le cis-platine en chimiothérapie). Le suivi de la spéciation du composé administré est indispensable pour comprendre le métabolisme du médicament et ses interactions avec les cibles.

Conclusion

L'acquisition de l'information sur la distribution des métaux et de leurs formes chimiques à l'échelle des cellules, des tissus ou des organismes entiers (métallomique) devient l'un des objectifs phares des disciplines scientifiques très variées telles que toxicologie environnementale, bioremédiation, nutrition des plantes et biotechnologie alimentaire, pharmacologie et chimie clinique. Les avancées récentes dans la conception et la construction des interfaces entre des techniques séparatives à la spectrométrie de masse à couplage inductif (ICP-MS) permettent le développement de méthodes analytiques de plus en plus performantes (sensibles et spécifiques) pour la spéciation *in vivo*. Des études interdisciplinaires basées sur ces méthodes sont en train de se mettre en place.

Références

- [1] Williams R.J.P., *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 216-217, p. 583.
- [2] Lahner B. et al., *Nat. Biotechnol.*, **2003**, 21, p. 1215.
- [3] Haraguchi H., *J. Anal. At. Spectrom.*, **2004**, 19, p. 5.
- [4] Szpunar J., *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, 378, p. 54.
- [5] O'Halloran T.V., Culotta V.C., *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, p. 25057.
- [6] Finney L.A., O'Halloran T.V., *Science*, **2003**, 300, p. 931.
- [7] Lobinski R., *Fresenius J. Anal. Chem.*, **2001**, 369, p. 113.
- [8] Lobinski R., Schaumlöffel D., Szpunar J., *Mass Spectrom. Rev.*, **2006**, 25, p. 255.
- [9] Lobinski R., Moulin C., Ortega R., *Biochimie*, **2006**, 88, p. 1591.
- [10] Schaumlöffel D., Giusti P., Zoriy M., Pickhardt C., Szpunar J., Lobinski R., Becker J.S., *J. Anal. At. Spectrom.*, 2005, 20, p. 17.
- [11] Mounicou S., Schaumlöffel D., Lobinski R., **2006**, non publié.
- [12] Giusti P., Lobinski R., Szpunar J., Schaumlöffel D., *Anal. Chem.*, **2006**, 78, p. 965.
- [13] Giusti P., Schaumlöffel D., Preud'homme H., Szpunar J., Lobinski R., *J. Anal. At. Spectrom.*, **2005**, 21, p. 26.
- [14] Schaumlöffel D., Prange A., *Fresenius J. Anal. Chem.*, **1999**, 364, p. 452.
- [15] Szpunar J., Lobinski R., Prange A., *Appl. Spectrosc.*, **2003**, 57, p. 102A.
- [16] Ballihaut C., Pécheyran C., Mounicou S., Preud'homme H., Grimaud R., Lobinski R., *Trends Anal. Chem.*, **2007**, sous presse.
- [17] Szpunar J., *Analyst*, **2005**, 130, p. 442.
- [18] Daar A.S., Thorsteinsdottir H., Martin D.K., Smith A.C., Nast S., Singer P.A., *Nat. Genet.*, **2002**, 32, p. 229.

L'équipe de recherche

Les travaux de l'Équipe de Chimie analytique bio-inorganique⁽¹⁾ (au sein de l'URA 348 à l'Université Bordeaux 1 et ensuite à l'EP 132 et à l'UMR 5034 à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour) portent sur le développement des outils analytiques innovants pour l'identification et la quantification spécifique des formes chimiques des métaux et des métalloïdes en milieu biologique (spéciation, métalloprotéomique et métallomique). Ces approches sont basées sur les techniques de couplage qui combinent à la fois l'efficacité de séparation de la chromatographie ou de l'électrophorèse et la grande sensibilité, sélectivité de détection et précision de quantification (via la dilution isotopique) de la spectrométrie de masse, atomique (ICP MS) ou moléculaire (électrospray MS/MS).

Les méthodes développées sont ensuite adaptées à des études du métabolisme et de la biodisponibilité des éléments dans le cadre de problématiques interdisciplinaires, par exemple dans le cadre du programme InterOrganismes Toxicologie Nucléaire⁽²⁾. Un volet important est la valorisation des travaux via la cellule de valorisation Ultratrace Analyses Aquitaine (UT2A⁽³⁾), notamment dans les secteurs agroalimentaire et pharmaceutique.

(1) www.web.univ-pau.fr/GCABI

(2) www.toxmuc-e.org

(3) www.univ-pau.fr/ut2a



L'équipe photographiée lors du 3^e colloque franco-espagnol à Oviedo (2004).

De gauche à droite : J. Ruiz Encinar, R. Ruzik, K. Polec-Pawlak, G. Ballihaut, B. Bouyssiere, F. Pannier, D. Schaumlöffel, J. Szpunar, P. Giusti, Y. Ogra, R. Lobinski, L. Ouerdane, A. Polatajko, H. Preud'homme, O. Palacios, L. Tastet, M. Asztemborska, K. Krupczynska.



Ryszard Lobinski

est directeur de recherche au CNRS, au Laboratoire de chimie analytique bio-inorganique et de l'environnement à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour*. Il a reçu pour ses travaux la **Médaille d'argent du CNRS** en 2006 et le prix de la division Chimie analytique de la SFC en 1996. Il est également co-directeur de l'UT2A et président de la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

* Laboratoire de chimie analytique bio-inorganique et environnementale, CNRS UMR 5254, Hélioparc, 2 avenue du Président Pierre Angot, Hélioparc, 64053 Pau.
Courriel : ryszard.lobinski@univ-pau.fr

La pile à combustible à borohydrure direct

Umit Bilge Demirci, Fatma Gül Boyacı, Tansel Sener et Gamze Behmenyar

Résumé

La pile à combustible à borohydrure direct est alimentée par une solution aqueuse alcaline de borohydrure de sodium (NaBH_4), et peut être considérée comme la dernière née des piles à combustible. Après un aperçu des caractéristiques du combustible et des fondamentaux de la pile, cet article propose un état des lieux de la recherche récemment initiée, et insiste enfin sur les problèmes majeurs obstruant sa commercialisation. Les caractéristiques environnementales, thermodynamiques, énergétiques et de sécurité de cette pile, comparées à celles de la pile H_2/O_2 et de la pile à méthanol direct $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2$, lui sont avantageuses, et son potentiel pour des applications électroniques portables est évident. Toutefois, des points critiques existent ; les résoudre est le premier challenge que la recherche doit relever. Par ailleurs, cette pile souffre d'un coût trop élevé, principalement dû à la production du combustible NaBH_4 et à l'utilisation du platine comme catalyseur. Le second challenge à relever est donc la réduction drastique de son coût pour atteindre une compétitivité commerciale. Les recherches sur la pile à combustible à borohydrure direct s'accroissent depuis 2004 et, sans nul doute, de nettes améliorations sont à attendre prochainement.

Mots-clés

Pile à combustible, bore, borohydrure de sodium, catalyseur.

Abstract

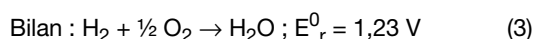
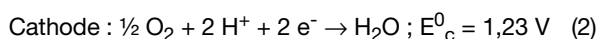
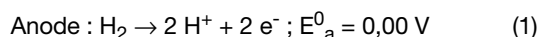
The direct borohydride fuel cell

The direct borohydride fuel cell (DBFC) is fed by a sodium borohydride (NaBH_4) aqueous alkaline solution and can be seen as the last-born of the fuel cells. This article proposes firstly a general idea of both fuel characteristics and fuel cell fundamentals. Then the current state-of-the-art of R&D is briefly reviewed. Endly, it discusses the main issues obstructing its market competitiveness. Compared to the polymer exchange membrane fuel cell H_2/O_2 and the direct methanol fuel cell, the DBFC is superior. Its main advantages are that both fuel and cell reaction products are environmentally acceptable, safe and easily transported, and that both theoretical energy density and energy conversion efficiency are better. The DBFC is highly considered as a potential candidate for portable applications. However, many key issues have to be overcome, that is the first challenge. The second is the high price of the fuel, that presents a serious brake to its competitiveness. Furthermore, the use of platinum as catalyst contributes to this technology high cost. The research in DBFC is at the early beginning and there are real opportunities for improvements.

Keywords

Fuel cell, boron, sodium borohydride, catalyst.

La pile à combustible à borohydrure direct (DBFC, « direct borohydride fuel cell ») est la dernière née des piles à combustible. A l'image de la pile à méthanol direct (DMFC, « direct methanol fuel cell ») [1], cette pile dérive de la pile à membrane polymère échangeuse d'ions (PEMFC, « polymer exchange membrane fuel cell »), la différence majeure étant le combustible, différent tant par sa nature que par son état physique. La pile PEMFC est une pile H_2/O_2 avec une membrane polymère pour électrolyte :



Malgré des recherches très avancées, cette technologie, la plus étudiée des piles à combustible, est confrontée à de sérieux problèmes relatifs à la nature du combustible gazeux H_2 [2], notamment : le stockage (haute pression) dans les applications automobiles (figure 1) et l'encombrement conséquent de tout le système pile/réservoir (volume et masse), l'inflammabilité, la faible densité énergétique. C'est pourquoi on étudie des combustibles alternatifs qui doivent présenter les caractéristiques suivantes : disponibilité,

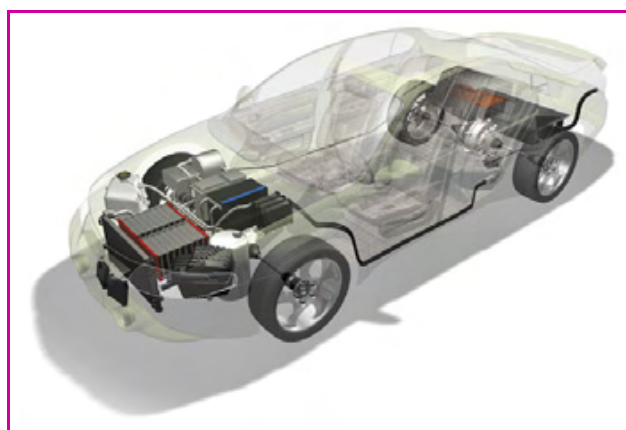
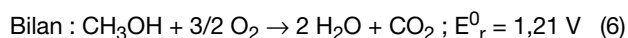
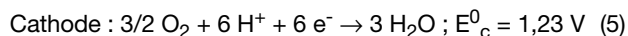
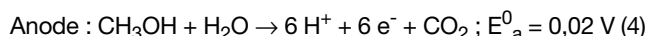


Figure 1 - Pile à combustible en application automobile.

absence de contraintes de stockage et de transport, oxydabilité à des potentiels négatifs, densité énergétique élevée. Le méthanol est considéré comme un candidat potentiel. Ce composé présente une haute densité énergétique puisque son oxydation complète en CO_2 se fait

selon une réaction impliquant six électrons. La pile à méthanol direct est donc alimentée à l'anode par un mélange méthanol/eau et à la cathode par l'oxygène, les deux compartiments étant séparés par une membrane polymère :



Cette technologie est considérée comme un candidat à fort potentiel dans les applications électroniques portables (figure 2). Toutefois, son développement et sa commercialisation sont obstrués par deux problèmes majeurs : la faible performance de la pile s'expliquant par une activité insuffisante des catalyseurs, notamment à température ambiante [3], et le passage du méthanol au travers de la membrane à la cathode (« crossover »). Ces dernières années, un nouveau carburant liquide est considéré : la solution aqueuse de borohydrure de sodium NaBH_4 (et dans une moindre mesure, la solution aqueuse de borohydrure de potassium KBH_4).

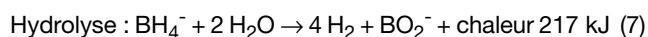


Figure 2 - Application portable de la pile à combustible à borohydrure direct ou de la pile à méthanol direct.

Le borohydrure de sodium

Le bore, premier élément du 3^e groupe de la classification périodique, est un semi-métal qui forme des liaisons covalentes. Il tire son nom du borax (mot venant du persan), substance connue dès l'Antiquité. A l'état naturel, il est présent sous forme de composés oxygénés, les borates. Ses principaux composés sont oxygénés (borates ou oxydes de bore), carbonés (carboranes ou boranes carbonés) ou hydrogénés (boranes ou hydrides de bore).

Les hydrides de bore sont un groupe de composés fortement hydrogénés et, c'est cette particularité qui est intéressante. Le borohydrure de sodium NaBH_4 (figure 3) contient 10,6 % en masse d'hydrogène. Ce composé est principalement utilisé comme réducteur et agent hydrogénant dans les synthèses de composés organiques et comme agent de blanchiment dans l'industrie du papier. L'ion borohydrure BH_4^- est instable dans l'eau, s'hydrolysant pour générer de l'hydrogène :



Cette réaction peut être contrôlée catalytiquement. L'hydrogène ainsi produit est alors directement utilisé, puisque suffisamment pur, comme combustible des piles

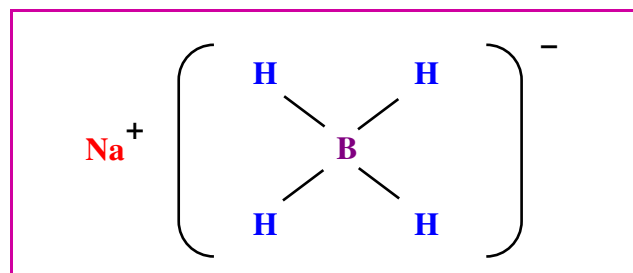


Figure 3 - Le borohydrure de sodium.

H_2/O_2 . C'est le cas pour la pile à borohydrure indirect [4], où le H_2 combustible de la PEMFC est produit en amont de la pile par hydrolyse catalytique du BH_4^- . Les groupes Millenium Cell [5], seul ou en collaboration avec PSA Peugeot Citroën [6] ou Daimler Chrysler [7], et Manhattan Scientifics [8] sont très impliqués dans la production d'hydrogène par ce biais pour l'alimentation de piles H_2/O_2 . Par exemple, PSA Peugeot Citroën a proposé son prototype de véhicule d'intervention de pompiers à propulsion électrique, le H_2O , alimenté par une pile à combustible utilisant l'hydrogène obtenu à partir du borohydrure de sodium, grâce au système Hydrogen on Demand™ de Millenium Cell (figure 4). Ce dernier groupe a notamment fait la démonstration d'une pile à combustible H_2/O_2 dans l'alimentation d'un ordinateur portable, leur système étant le même que celui du véhicule H_2O [5].

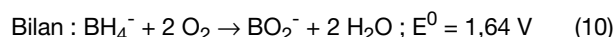
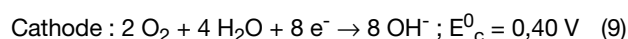
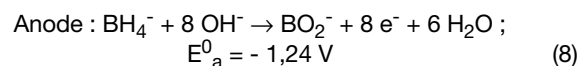


Figure 4 - Le prototype H_2O du groupe PSA Peugeot Citroën.

Le borohydrure de sodium peut être utilisé directement comme combustible anodique, le compartiment anodique étant alors pré-rempli ou alimenté en continu : c'est le principe de la pile à borohydrure direct.

La pile à combustible à borohydrure direct

La pile à combustible à borohydrure direct est une pile BH_4^-/O_2 (figure 5). La génération de l'électricité est basée sur l'oxydation du BH_4^- à l'anode en milieu alcalin (OH^-) et la réduction de l'oxygène à la cathode :



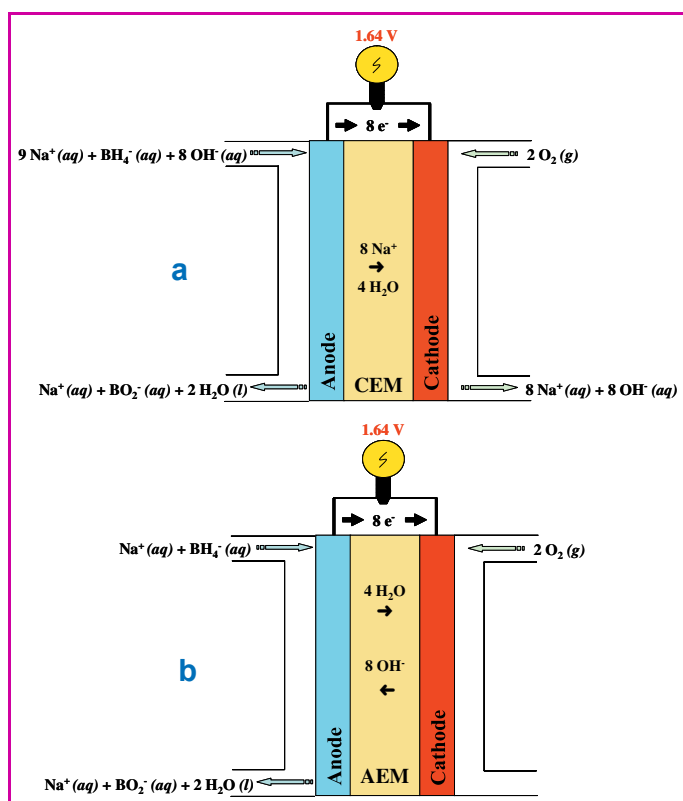


Figure 5 - Schéma de la pile à combustible à borohydrure direct (a) avec une membrane polymère échangeuse de cations (CEM) ; (b) avec une membrane polymère échangeuse d'anions (AEM).

Le combustible est une solution aqueuse alcaline de BH_4^- car en milieu acide, cet ion est chimiquement instable et s'hydrolyse rapidement. L'oxydation d'un ion BH_4^- produit huit électrons, utilisables pour la production d'électricité. La comparaison (thermodynamique et énergétique) des piles PEMFC H_2/O_2 , DMFC CH_3OH/O_2 et DBFC BH_4^-/O_2 est assez favorable à la technologie DBFC (tableau I). D'un point de vue thermodynamique, la force électromotrice théorique d'une DBFC (1,64 V) est plus importante que celles de la PEMFC (1,23 V) et de la DMFC (1,21 V). Par ailleurs, le rendement théorique est de 0,91 pour la DBFC contre 0,83 pour la PEMFC, mais similaire à la DMFC (0,92). Enfin, si l'oxydation du BH_4^- est directe, une mole de borohydrure met théoriquement en jeu huit moles d'électrons, contre deux et six pour la PEMFC et la DMFC respectivement. Dès lors, cela devrait permettre d'atteindre une énergie spécifique importante, de 9 295 Wh.kg⁻¹, 50 % meilleure qu'avec la DMFC, mais inférieure à celle de la PEMFC alimentée en H_2 , connu pour être un composé fortement énergétique. Les produits de réaction sont l'eau et l'ion borate BO_2^- . Ce dernier est un composé acceptable d'un point de vue environnemental et peut être recyclé en borohydrure [4, 9-10]. Toutes ces caractéristiques sont de bons compromis en faveur de la pile à combustible DBFC. Le tableau II (page suivante) résume les avantages et les inconvénients de cette technologie.

Les premières études sur la pile à combustible à borohydrure direct datent des années 1960, où déjà il était démontré le potentiel du borohydrure comme combustible direct d'une pile [11]. Cependant, il semble que pendant près de 40 ans, très peu ou pas de recherches aient été menées étant donné l'absence de publications dans la littérature scientifique. Toutefois, depuis la fin des années 1990, les recherches reprennent.

La pile à combustible à borohydrure direct est, à l'image des piles PEMFC et DMFC, typiquement constituée de trois parties : les plaques bipolaires anodique et cathodique, et l'assemblage membrane/électrodes. Ce dernier, qui est le composant clef, est constitué d'une membrane polymère, conductrice d'ions et résistante aux électrons, séparant physiquement les électrodes anode et cathode de la pile. La membrane empêche le contact du combustible avec la cathode où le catalyseur de réduction de l'oxygène est capable d'oxyder et d'hydrolyser le BH_4^- . Chaque électrode est couverte sur une face de la couche catalytique.

Les recherches, encore à leurs débuts mais qui vont en s'intensifiant, sont principalement focalisées sur le catalyseur d'oxydation du borohydrure et sur la membrane.

La recherche et le développement

La grande majorité des quelques travaux publiés sur la pile à combustible à borohydrure direct concerne l'électrocatalyseur anodique, destiné à l'oxydation du BH_4^- suivant la réaction impliquant huit électrons (8). Les catalyseurs les plus étudiés sont les métaux nobles, Pt, Au et Ag, avec une attention particulière sur Au. L'or est un métal noble pour lequel les performances catalytiques sont intéressantes si celui-ci est finement dispersé sur certains oxydes, la taille des particules étant à l'échelle nanométrique [12]. L'un des principaux avantages des métaux nobles est leur résistance à la corrosion en milieu acide. Or dans la technologie DBFC, le milieu est alcalin. C'est pourquoi, des alliages métalliques AB_5 et AB_2 (voir encadré page suivante) connus pour leur capacité de stockage de l'hydrogène [13] et des métaux de transition, Ni, Cu et Os, ont été étudiés [9], les alliages AB_5 et AB_2 ayant montré des résultats intéressants les plaçant comme des matériaux catalytiques prometteurs pour la pile à borohydrure direct. Dans ce contexte, l'objectif premier des chercheurs est de trouver un catalyseur qui évite l'hydrolyse du BH_4^- . En effet, l'un des problèmes majeurs obstruant le développement de cette pile

Tableau I - Caractéristiques thermodynamiques et énergétiques des piles à combustible PEMFC, DMFC et DBFC.

(1) : $\frac{n.E^0_r.F.m}{M.t}$, où F est la constante de Faraday 96 485 C.mol⁻¹, m la masse de combustible prise égale à 1 000 g, et t le temps pris égal à 3 600 s.

(2) : $\frac{\Delta H^0_r}{\Delta G^0_r}$, comme le rapport entre les variations d'enthalpies et d'énergie libre de la réaction.

Caractéristiques de la pile	Unité	PEMFC H_2/O_2	DMFC CH_3OH/O_2	DBFC BH_4^-/O_2
Masse moléculaire du combustible M	g.mol ⁻¹	2,014	32,042	37,832
Nombre d'électrons engagés n		2	6	8
Potentiel standard E^0_r	V	1,23	1,21	1,64
Énergie spécifique théorique ⁽¹⁾	Wh.kg ⁻¹	32 707	6 073	9 295
Efficacité de conversion énergétique ⁽²⁾		0,83	0,92	0,91

Tableau II - Avantages et inconvénients de la pile à combustible à borohydrure direct.

	Avantages propres et Avantages sur les piles à combustible PEMFC et DMFC	Inconvénients propres
Catalyseur à l'anode	Utilisation possible de métaux moins onéreux que le Pt, comme Au, alliages AB ₅ et Ni	Coût du Pt Hydrolyse du borohydrure avec formation d'hydrogène et perte d'efficacité Désactivation
Catalyseur à la cathode	Réduction de l'hydrolyse du borohydrure avec Au Utilisation possible de métaux moins onéreux que le Pt, comme Ag et MnO ₂	Coût du Pt Désactivation du Pt en présence de borohydrure (crossover) et en milieu alcalin
Membrane	Résistance de MnO ₂ à la désactivation causée par la présence du borohydrure (crossover)	Crossover du borohydrure Coût Résistance limitée
Borohydrure comme combustible	Crossover du borohydrure moins néfaste que celui du méthanol de la DMFC	Coût Volume requis trop important
Température de fonctionnement	Élimination du problème de stockage de l'hydrogène de la PEMFC	
Produits de réaction	Meilleures performances à température ambiante que la DMFC	Traitement nécessaire du NaOH accumulé à la cathode Traitement nécessaire du NaBO ₂ accumulé à l'anode
Pile	Idéalement, absence de produit gazeux (CO ₂ avec la DMFC) Meilleure cinétique de réaction que la DMFC Meilleure performance que la DMFC	Densité de puissance encore trop faible en vue d'une application commerciale (< 500 mW.cm ⁻²)

Les alliages métalliques AB₅ et AB₂

Certains alliages métalliques sont connus pour leur propriété à réagir spontanément avec l'hydrogène pour former des hydrures métalliques. Ces composés sont capables de subir une réaction réversible d'absorption et de désorption de l'hydrogène. A l'adsorption, l'hydrogène gazeux H₂ est stocké dans le métal M : l'hydruire MH se forme par dissociation de H₂. A la désorption, l'hydrogène gazeux H₂ est libéré par le métal M.

Des exemples de composés absorbant l'hydrogène sont les phases de Laves AB₂ ou les composés dérivés de LaNi₅, AB₅ (A est une terre rare ou un métal de transition de début de période ; B est un élément de transition de fin de période ou un élément p, ainsi que les solutions solides à base de magnésium, vanadium ou

palladium). En jouant sur la composition par le jeu de substitutions, il est possible de préparer de très nombreux matériaux (par exemple, M_mNi_{3,55}Al_{0,3}Mn_{0,4}Co_{0,75} où M_m est un composé métallique riche en La avec pour composition en poids 30 % La, 50 % Ce, 15 % Nd et 5 % Pr) dont les propriétés peuvent être ajustées de façon fine pour répondre aux diverses applications.

Avec ce type d'alliages, la capacité stockée à des températures et des pressions proches des conditions ambiantes est souvent supérieure à un atome d'hydrogène par atome métallique, ce qui correspond à une capacité massique de plus de 2 % et une capacité volumique deux fois supérieure à celle de l'hydrogène liquide (- 253 °C).

est l'efficacité anodique réduite due à cette hydrolyse. Les recherches s'orientent donc vers des catalyseurs très actifs pour l'oxydation directe du BH₄⁻, mais inactifs pour son hydrolyse. Au stade actuel des études, les matériaux catalytiques qui sont des candidats évidents pour l'oxydation du BH₄⁻ sont également actifs pour son hydrolyse. C'est pourquoi il est à attendre que ces deux réactions prennent place en parallèle à la surface anodique, ce qui, bien sûr, complique les recherches [9]. Parallèlement, le second objectif des chercheurs est que l'oxydation du BH₄⁻ se fasse directement selon l'équation (8) impliquant huit électrons. Malheureusement, avec la grande majorité des catalyseurs, et particulièrement avec le platine, la réduction du borohydrure est partielle impliquant quatre à six électrons. L'origine de ce nombre réduit d'électrons transférés au cours de l'oxydation est sujet à débat. Deux visions s'opposent : la première relie ce phénomène à l'hydrolyse du BH₄⁻ ; la seconde suggère une complication

de la réaction d'oxydation, ce qui conduirait au transfert de moins de huit électrons. Cette seconde hypothèse est notamment fondée sur l'observation d'espèces partiellement hydrolysées comme BH₃OH⁻, celle-ci pouvant être oxydée transférant six électrons [9]. Avec une réaction à quatre électrons, les performances de la pile sont fortement amoindries (figure 6). Le catalyseur idéal doit donc, outre éviter l'hydrolyse du BH₄⁻, l'oxyder en ion borate via une réaction impliquant huit électrons. Parmi les catalyseurs étudiés, l'or, sous forme de particules de taille nanométrique, montre un comportement catalytique satisfaisant ces deux critères [12]. Ce résultat est triplement intéressant puisque, en plus de la réalisation des deux premiers objectifs, un troisième objectif est rempli : la réduction du coût de l'électrode anodique de la pile DBFC. En effet, le catalyseur communément utilisé est le platine, or celui-ci est très onéreux et son remplacement intégral est semble-t-il un objectif que l'or peut permettre d'atteindre [12].

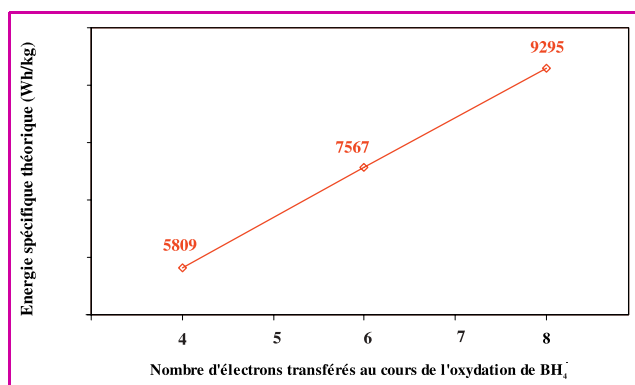
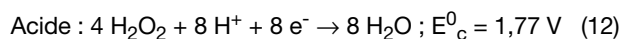
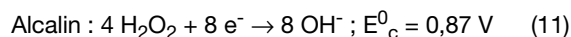


Figure 6 - Évolution de l'énergie spécifique théorique de la pile à borohydrure direct en fonction du nombre d'électrons (4, 6 et 8) transférés au cours de l'oxydation du borohydrure [4].

L'anode est alimentée par une solution aqueuse alcaline de BH_4^- , le pH basique minimisant l'hydrolyse du combustible. Il est avantageux d'utiliser une solution aqueuse à 10-40 % en masse de NaOH et à 10-30 % en masse de NaBH_4 [9]. Il y a consensus sur le fait que la solution doit être fortement alcaline [14]. Ceci est une première solution à la réduction de la réaction d'hydrolyse. Par ailleurs, pour réduire davantage l'hydrolyse prenant place en présence de catalyseur, il a été proposé l'ajout d'un additif, la thio-urée, connue pour sa capacité à inhiber la formation d'hydrogène [15]. Toutefois, malgré l'apport bénéfique de l'additif contre l'hydrolyse, il est montré que celui-ci ne permet pas d'obtenir une oxydation du BH_4^- selon la réaction à huit électrons (8). Les recherches sur le combustible s'orientent surtout vers une optimisation des paramètres de la solution aqueuse alcaline du BH_4^- .

Les études sur le catalyseur de réduction de l'oxygène à la cathode sont peu nombreuses. Le catalyseur utilisé est généralement le Pt supporté sur carbone. Le problème majeur du catalyseur à la cathode est sa désactivation. En fait, la pile DBFC souffre d'un second problème majeur : le passage au travers de la membrane d'ions BH_4^- de l'anode vers la cathode (« crossover »). Ce phénomène est une cause de la perte d'activité du catalyseur [16]. Le seul catalyseur proposé comme alternative au Pt est le MnO_2 , qui démontre des capacités intéressantes pour la réduction de l'oxygène [17].

L'oxydant alimentant la cathode est généralement l'oxygène, comme pour les piles PEMFC et DMFC, mais le peroxyde d'hydrogène a aussi été utilisé. Ce dernier composé peut-être réduit soit en milieu alcalin, soit en milieu acide :



En conséquence, le potentiel standard de la pile $\text{BH}_4^-/\text{H}_2\text{O}_2$ est respectivement 2,11 V et 3,01 V, impliquant des énergies spécifiques théoriques de 11 960 Wh.kg^{-1} et 17 060 Wh.kg^{-1} respectivement. L'utilisation d'un tel oxydant a deux avantages : une énergie spécifique théorique élevée et la possibilité de l'utiliser dans des milieux limités en convection d'air comme les sous-marins [18].

Les membranes polymères existantes sont de deux types : échangeuse d'anions (AEM, « anion exchange membrane ») et échangeuse de cations (CEM, « cation exchange membrane ») [9-10]. Dans la configuration de la pile

à combustible à borohydrure direct, la membrane échangeuse d'anions permet le transport des ions hydroxydes, alors que la membrane échangeuse de cations celle des ions sodium (ou potassium) (figure 5). Généralement, c'est la membrane échangeuse de cations qui est utilisée, plus particulièrement celle nommée Nafion® (commercialisée par la société DuPont) qui est un ionomère perfluoré. L'utilisation de cette membrane de préférence à l'autre a deux raisons : elle est supposée empêcher plus efficacement le passage des ions BH_4^- de l'anode vers la cathode (« crossover »), et a une meilleure stabilité chimique et mécanique en milieu fortement alcalin. Le grand problème avec les membranes pour la pile DBFC est le crossover du BH_4^- . Ceci est vrai pour les deux types de membranes. Ce phénomène réduit l'efficacité de la pile puisque, d'une part, moins de BH_4^- sont disponibles à l'anode pour produire de l'électricité et, d'autre part, les BH_4^- à la cathode causent la désactivation du catalyseur cathodique. Les travaux sur les membranes ont donc pour objectif d'amoindrir considérablement voire d'empêcher le crossover. Une façon différente d'aborder ce problème a été qu'il n'en soit plus un, puisqu'il a été proposé une alternative : celle de construire une pile sans membrane [9].

L'une des meilleures performances de cette pile à combustible à borohydrure direct (figure 7) reporte une densité de puissance de 290 mW.cm^{-2} à 60 °C pour une pile constituée d'une seule cellule [10], et selon les auteurs, les 500 mW.cm^{-2} seront sans nul doute atteints très prochainement.

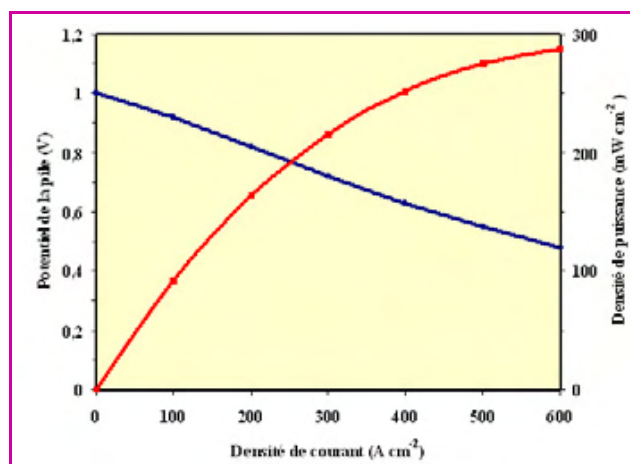


Figure 7 - L'une des meilleures performances de la pile à combustible à borohydrure direct (60 °C) (d'après [10]).

L'initiation récente et le développement rapide des études sur la pile à combustible à borohydrure direct mettent progressivement à jour les défis majeurs que cette technologie doit relever.

Défis majeurs

La technologie DBFC a un fort potentiel dans les applications portables. Toutefois, comme le montrent les orientations prises par la recherche, cette technologie présente des points critiques, qui sont des défis majeurs à relever pour sa commercialisation. Il existe trois problèmes majeurs.

Le premier est le crossover : les ions BH_4^- migrent vers la cathode en traversant la membrane, ceci au détriment des performances de la pile. La résolution de ce problème passe par la recherche de membrane hautement sélective,

bloquant les ions BH_4^- tout en permettant la traversée des ions OH^- , mais une solution alternative pourrait être l'absence de membrane (les deux compartiments, anode et cathode, étant isolés). Les ions BH_4^- à la cathode désactivent le catalyseur. C'est pourquoi un catalyseur plus résistant peut être aussi un axe de recherche à privilégier dans le cas où la membrane ne serait pas complètement étanche aux ions BH_4^- .

Le second problème est la relative instabilité du BH_4^- puisque celui-ci s'hydrolyse facilement en présence de certains catalyseurs tels que le platine. Cette réaction parallèle à l'oxydation directe du BH_4^- a une double conséquence : d'une part, le nombre d'électrons transférés de l'anode à la cathode est inférieur à 8, généralement 4 pour les catalyseurs Pt et Ni, et d'autre part, tous les ions BH_4^- ne sont pas consommés pour produire l'électricité, ce qui réduit les performances de la pile. Pour résoudre ce problème, l'étude de (nouveaux) catalyseurs sélectifs, actifs pour l'oxydation directe mais très peu actifs voire inactifs pour l'hydrolyse du BH_4^- , est indispensable.

L'étude de nouveaux catalyseurs, à l'anode comme à la cathode, doit non seulement permettre de trouver une solution à ces deux précédents problèmes, mais aussi de réduire le coût d'une pile DBFC. En effet, le platine qui est le catalyseur principalement utilisé est un métal noble très onéreux ; son remplacement partiel ou intégral permettra de réduire les coûts. Pour exemple, il est deux fois plus cher que l'or, ce dernier ayant démontré une activité anodique intéressante. Par ailleurs, le prix du combustible BH_4^- est élevé, puisque le prix du kW d'électricité obtenu avec la pile DBFC est cent fois plus élevé que celui du kW fourni par la pile H_2/O_2 . Pour que la technologie DBFC soit compétitive, il faudra que le prix de la production du BH_4^- soit réduit conséquemment, par exemple par un facteur 100 pour une application automobile. Une baisse du coût de production du BH_4^- pourra être obtenue par la combinaison de trois facteurs : de nouvelles procédures de synthèse moins coûteuses du NaBH_4 , une production de masse, et un recyclage du produit NaBO_2 .

Outre ces trois problèmes majeurs, d'autres points critiques doivent être résolus :

- Pour l'anode : optimisation des paramètres de la solution aqueuse alcaline de NaBH_4 pour réduire la formation d'hydrogène ; développement de catalyseur résistant à la désactivation (causée par empoisonnement ou par vieillissement) ; réduction du volume du combustible ; traitement de l'accumulation de NaBO_2 .
- Pour la cathode : développement de catalyseur résistant à la désactivation (causée par empoisonnement ou par vieillissement) et étant plus efficace en milieu fortement alcalin ; traitement de l'accumulation du NaOH .
- Pour la pile : puissance de fonctionnement supérieure à 500 mW.cm^{-2} ; design adapté à une maintenance facile du combustible.

Relever tous ces défis, et particulièrement les trois majeurs, est la voie d'accès à la commercialisation en masse de la DBFC. Toutefois, des piles DBFC commencent déjà à être mises sur le marché.

La commercialisation

La pile à combustible à borohydrure direct est une technologie qui, d'un point de vue commercial, n'est qu'à un



Figure 8 - Prototype d'une pile à combustible à borohydrure direct pour la recharge de téléphone portable (Medis [20]).

stade initial de développement, même si des modèles semblent être sur le point d'être commercialisés. MERIT Ltd. (Material and Energy Research Institute Tokyo), inventeur d'une pile à combustible à borohydrure direct [19], affirme être en mesure de commercialiser courant 2006 une pile compacte et puissante pour les ordinateurs portables à un prix compétitif. Cette pile, de dimension $80 \times 85 \times 3 \text{ mm}$, constituée d'un alliage Ni comme anode et d'une membrane conventionnelle, fournit une puissance de 20 W. De plus, l'institut affirme avoir construit une petite pile prototype ($20 \times 20 \times 2 \text{ mm}$) fournissant une puissance de 1 W destinée aux téléphones portables. Par ailleurs, la société Medis a commencé la commercialisation de sa pile DBFC (figure 8), qui ne comporte pas de membrane et où le platine à la cathode a été intégralement remplacé. Par ailleurs, la société avance qu'elle travaille aussi à son élimination à l'anode. La pile a pour dimension maximale $80 \times 55 \times 35 \text{ mm}$ et pour masse, une fois pleine, 150 g. Elle est destinée dans un premier temps à des applications militaires [20].

Conclusion

La pile à combustible à borohydrure direct est une technologie qui présente un fort potentiel pour des applications portables. Sur la base des nombres relativement restreints d'équipes de chercheurs et d'années de recherches consacrées à cette pile, en comparaison aux piles PEMFC et surtout DMFC, elle peut être considérée comme la dernière née des piles à combustible. Sans nul doute, la multiplication des laboratoires et centres de recherche s'investissant et l'accélération conséquente des travaux permettront de résoudre les quelques mais sérieux problèmes auxquels la pile DBFC fait face. Ses performances actuelles sont prometteuses, ce qui ne peut qu'encourager l'élan scientifique pour son amélioration. Outre les aspects techniques à améliorer, le coût de production d'une telle pile semble être aujourd'hui un obstacle relativement important pour une commercialisation viable dans les applications portables civiles, même si elle commence à apparaître dans les applications mobiles destinées à un usage militaire.

Références

- [1] Dubois J.-C., Les piles à méthanol direct, *L'Act. Chim.*, déc. **2001**, 248, p. 58.
- [2] Millet C., Transport et stockage de l'hydrogène liquide et gazeux, *L'Act. Chim.*, déc. **2001**, 248, p. 38.
- [3] Kuk S.T., Wieckowski A., Methanol electrooxidation on platinum spontaneously deposited on unsupported and carbon-supported ruthenium nanoparticles, *J. Power Sources*, **2005**, 141, p. 7.
- [4] Wee J.-H., A comparison of sodium borohydride as a fuel for proton exchange membrane fuel cells and for direct borohydride fuel cells, *J. Power Sources*, **2006**, 155, p. 329.
- [5] Millennium Cell demos fuel cell for notebook PC, *Fuel Cells Bulletin*, **2004**, 11, p. 11.
- [6] Millennium, PSA Peugeot Citroën enter next phase, *Fuel Cells Bulletin*, **2004**, 3, p. 6.
- [7] Millennium Cell, DaimlerChrysler formalize next phase, *Fuel Cells Bulletin*, **2003**, 2, p. 6.
- [8] Manhattan unveils new scooter powerful cell, *Fuel Cells Bulletin*, **2002**, 6, p. 3.
- [9] Ponce-de-León C., Walsh F.C., Pletcher D., Browning D.J., Lakeman J.B., Direct borohydride fuel cell, *J. Power Sources*, **2006**, sous presse.
- [10] Li Z.P., Liu B.H., Arai K., Suda S., Development of the direct borohydride fuel cell, *J. Power Sources*, **2005**, 404-406, p. 648.
- [11] Elder J.P., Hydrogen ionization in the anodic oxidation of the borohydride ion, *Electrochim. Acta*, **1962**, 7, p. 417.
- [12] Amendola S.C., Onnerud P., Kelly M.T., Petillo P.J., Sharp-Goldman S.L., Binder M., A novel high power density borohydride-air cell, *J. Power Sources*, **1999**, 84, p. 130.
- [13] Wang L., Ma C., Sun Y., Suda S., AB₅-type hydrogen storage alloy used as anodic materials in borohydride fuel cell, *J. Alloys Compd.*, **2005**, 391, p. 318.
- [14] Chatenet M., Micoud F., Chainet E., Borohydride direct oxidation kinetics in sodium (hydroxide + borohydride) electrolyte on silver and gold electrocatalysts, 209th ECS Meeting, **2006**, www.electrochem.org/meetings/biannual/209/209.htm.
- [15] Atwan M.H., Northwood D.O., Gyenge E.L., Evaluation of colloidal Os and Os-alloys (Os-Sn, Os-Mo and Os-V) for electrocatalysis of methanol and borohydride oxidation, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2005**, 30, p. 1323.
- [16] Li Z.P., Liu B.H., Arai K., Asaba K., Suda S., Evaluation of alkaline borohydride solutions as the fuel for fuel cell, *J. Power Sources*, **2005**, 126, p. 28.
- [17] Verma A., Jha A.K., Basu S., Manganese dioxide as a cathode catalyst for a direct alcohol or sodium borohydride fuel cell with a flowing alkaline solution, *J. Power Sources*, **2005**, 141, p. 30.
- [18] Choudhury N.A., Raman R.K., Sampath S., Shukla A.K., An alkaline direct borohydride fuel cell with hydrogen peroxide as oxidant, *J. Power Sources*, **2005**, 143, p. 1.
- [19] Direct borohydride fuel cell technology for PCs, *Fuel Cells Bulletin*, **2005**, 1, p. 9.
- [20] Medis El Ltd. : <http://www.medistechnologies.com/news.php?op=a&id=39>



U.B. Demirci

Umit Bilge Demirci (auteur correspondant) est chercheur contractuel au Laboratoire des Matériaux, Surfaces et Procédés pour la Catalyse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg*.

Fatma Gül Boyaci, Tansel Sener et Gamze Behmenyar sont chargés de recherche au Centre de Recherche Marmara en Turquie**.

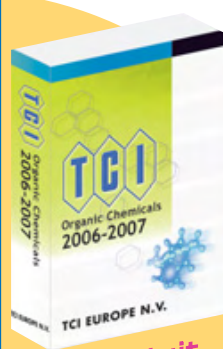
* Laboratoire des Matériaux, Surfaces et Procédés pour la Catalyse, CNRS UMR 7515, Université Louis Pasteur, ECPM, 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 2.

Courriel : umit.demirci@ecpm.u-strasbg.fr

** TUBITAK MAM, Centre de Recherche de Marmara, Institut de l'Énergie, Groupe Pile à combustible, PO Box 21, 41470 Gebze Kocaeli, Turquie.

Pour tous nos clients en Europe!

Nous livrons tous nos produits directement de LA BELGIQUE.



gratuit

**TCI Catalogue
2006 - 2007
en Euros**

- ✓ 18 000 produits chimiques organiques
- ✓ 1 000 nouveaux produits
- ✓ encore plus de propriétés physiques
- ✓ encore plus de structures chimiques

.... et **DES PRIX PLUS BAS** pour beaucoup d'articles!

Demandez aujourd'hui votre exemplaire!

visitez-nous!

Chemspec Europe 2007 : L9
27 - 28 juin 2007, Amsterdam



TCI EUROPE N.V.
00 800 46 73 86 67 • +32 (0)3 735 07 00
Fax +32 (0)3 735 07 01
sales@tcieurope.be • www.tcieurope.be
<Head Office>
TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
www.tci-asia-pacific.com

Le défi des biomédicaments

Roselyne Messal

Le marché du médicament est en train de changer

L'IMS⁽¹⁾ a publié en septembre 2006 son rapport sur le marché pharmaceutique mondial. Un rapport sans surprise (à l'exception d'un ralentissement accentué aux États-Unis), qui montre une prévision de croissance de 5 à 6 %, la plus faible depuis dix ans (+ 11 % en 2003). Ce ralentissement est à relativiser car une croissance ramenée à 5 % représente 30 milliards de dollars de chiffre d'affaires en plus pour les laboratoires en un an, sur un marché mondial qui devrait atteindre plus de 665 milliards de dollars en 2007. Mais c'est un fait : le marché du médicament est en train de changer.

Depuis 2003, cette tendance a été constante dans les pays les plus développés, en particulier aux États-Unis et en Europe qui représentent 60 % du marché mondial. Quelles

Les biomédicaments : qu'est-ce que c'est ?

Les biotechnologies appliquées au secteur pharmaceutique recouvrent l'ensemble des techniques utilisant les ressources du vivant (tissus, cellules, protéines...) pour concevoir et produire des substances actives. Concrètement, les médicaments issus des biotechnologies comprennent : d'une part des médicaments dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (par exemple l'insuline humaine, les interférons, l'hormone de croissance, les facteurs antihémophiliques ou les anticorps), ou d'autre part des médicaments relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle, comme par exemple la production d'anticorps recombinants qui permettent d'envisager le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du cancer, des infections et dans la préparation de vaccins. La tendance actuelle est de réserver le nom de biomédicaments à ceux dont la production est issue directement d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires.

Ces nouveaux médicaments utilisent la pharmacogénétique (pour les pathologies nécessitant des traitements lourds comme le sida ou le cancer), la thérapie génique (mucoviscidose, myopathie, cancers, diabète, Parkinson, sida, maladies cardiovasculaires), l'ingénierie moléculaire (protéines recombinantes, hormones, insuline...), la thérapie cellulaire (cellules souches, greffes de peau, maladies dégénératives comme Alzheimer...), les organes bioartificiels (os, foie...), le clonage thérapeutique (myopathie, greffes), les nanobiotechnologies (diagnostics, encapsulation de médicament).

Après la première insuline recombinante en 1984, 96 biomédicaments étaient disponibles fin 2005 en France. 75 % ont été mis sur le marché au cours des dernières années, et représentent 18 % des nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) européennes, soit 20 % des projets en R & D au niveau mondial. D'après Les Entreprises du Médicament (LEEM), le nombre de biomédicaments mis à la disposition des patients doublera tous les cinq ans. Selon cette hypothèse, ces derniers devraient donc disposer d'environ 200 biomédicaments en 2010.

en sont les causes ? Principalement les pertes de brevets qui ont un impact significatif sur le marché mondial avec pour conséquence la pénétration des génériques qui tirent les prix vers le bas, ainsi que les contraintes des politiques de santé. Des médicaments phares, comme les antidépresseurs ou des anticholestérolémiants par exemple, arrivent à la fin de la protection de leur brevet. Aux États-Unis, la nécessité de traiter l'hyperlipidémie favorise le développement des génériques (simvastatin et pravastatin). Quant aux antipsychotiques (Risperdal® et Zeldox®), ils rencontrent le risque le plus élevé d'être concurrencés par des génériques en 2007. Ainsi, les ventes de génériques dans les sept marchés clés mondiaux devraient atteindre 60 milliards de dollars (+ 13-14 %) – à noter, l'importance du rôle tenu par l'Inde comme fournisseur des marchés américains et européens – avec des pertes de brevets représentant 18 milliards de dollars en 2007, dont 12 milliards rien qu'aux États-Unis (où 800 dossiers sont en attente d'enregistrement).

Alors qu'est-ce qui justifie la croissance mondiale annoncée malgré tout ? D'une part le vieillissement de la population dans les pays développés, et surtout le développement du marché pharmaceutique dans les pays émergents comme la Turquie et le Brésil où l'on s'attend à une croissance supérieure à la moyenne (+ 11-12 %). En Asie, le Japon montre des signes de reprise économique, l'Inde suit avec une croissance attendue de 11 à 12 %, mais c'est surtout la Chine qui, avec une croissance économique soutenue et des besoins non satisfaits, bat les records de prévision : + 15-16 %.

Comment s'équilibrera le marché ? Ce sont les médicaments génériques et les produits de spécialités, parmi lesquels des biotech et des médicaments anticancéreux, qui assureront les succès de 2007. Les spécialités vont dépasser 250 milliards de dollars, soit une croissance de 10-11 %, les produits d'oncologie représentant 40 % de cette croissance. Sur vingt-huit produits attendus cette année, neuf le seront en oncologie et cinq dans le domaine des biotechnologies.

Dans le domaine de l'oncologie, la croissance (+ 18 % attendus) est liée à l'augmentation des diagnostics précoces, à l'approbation de nouvelles indications et au lancement de produits innovants ; une autre donnée très importante à prendre en compte est l'augmentation du nombre de patients traités par chimiothérapie.

Le marché des biotech (vieux de seulement trente ans) atteindra cette année 70 milliards de dollars, soit + 13-14 %, ce qui reflète la forte croissance de ces technologies nouvelles. C'est un marché très concentré : les dix premiers produits de biotech représentent à eux seuls 50 % des ventes, et dix produits lancés en 2006 nourriront la croissance cette année. Le lancement de nouveaux médicaments issus des biotechnologies ainsi que les premiers biosimilaires, EPO⁽²⁾ et interférons⁽³⁾, sont attendus en Europe qui reste cependant très en retard par rapport aux États-Unis.



Salle blanche, © AES Chemunex.

Fondée en 1980, cette société d'AES Laboratoire Groupe offre un positionnement unique dans l'analyse microbiologique en proposant des solutions innovantes pour les laboratoires.

Le monde des petites sociétés de biotechnologie est en pleine évolution : deux sociétés, Amgen et Genentech, se classent déjà parmi les dix premières capitalisations boursières de l'industrie pharmaceutique mondiale.

Le pari des biotech

Si l'on compte en Europe un peu plus de sociétés de biotech qu'aux États-Unis, la bourse de New York recense 80 % de la capitalisation boursière de cette industrie. Le leader mondial est Amgen (précurseur de l'utilisation de la technique de clonage en 1976), juste devant Genentech (filiale à 50 % de Roche). Ces deux sociétés capitalisent environ 90 milliards de dollars et affichent en moyenne une croissance de leur chiffre d'affaires de 16 % par an depuis 1996, soit trois fois plus que le rythme du marché mondial de la pharmacie. Fin 2006, Genentech a publié un bénéfice trimestriel encore à la hausse, et ses dirigeants prévoient désormais une croissance annuelle des profits comprise entre 65 et 70 % : des niveaux à faire pâlir les géants de la pharmacie. Cette société mise à fond sur le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, avec le Lucentis® (développé avec Novartis) qui est en passe de devenir le médicament le plus vendu au monde pour cette pathologie. Son produit vedette, l'anticancéreux Avastin®, indiqué dans le cancer du côlon, vient de recevoir un avis favorable de la FDA⁽⁴⁾ pour une nouvelle indication contre le cancer du poumon, ce qui permettra au groupe d'augmenter encore considérablement son chiffre d'affaires.

Les biotechnologies offrent donc de belles perspectives aux laboratoires pharmaceutiques qui croient en ce domaine innovant, qui permet de produire des médicaments plus spécifiques et moins toxiques. 15 % des nouveaux médicaments sont issus des sociétés de biotechnologies, un pourcentage qui pourrait être de 40 % en 2010 (voir même de 80 % d'après Genopole), et près de 250 millions de

Quelques nouveaux biomédicaments en 2006

En 2006, 39 nouveaux médicaments ont été autorisés par l'Union européenne, dont **sept biomédicaments** :

- **Atryn®** (Leo Pharma, Danemark) : antithrombine alpha, utilisé chez les patients présentant un faible taux de protéine antithrombine (déficit congénital en antithrombine) lors d'une intervention chirurgicale, pour éviter tout problème lié à la formation de caillots dans les vaisseaux.
- **Exubera®** (Pfizer, E.-U.) : insuline humaine sous forme de poudre à inhaler dans le traitement du diabète de type II, chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux.
- **Gardasil®** (Sanofi Pasteur MSD, France/E.-U.) : protéines L1 purifiées correspondant à quatre types de papillomavirus humains (types 6, 11, 16 et 18). Gardasil® est utilisé pour la vaccination contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) et est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade (croissance cellulaire anormale précancéreuse) du col de l'utérus ou de la vulve, des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales dus à ces infections aux HPV.
- **Myozyme®** (Genzyme, E.-U.) : alglucosidase alfa, utilisé dans le traitement des patients atteints de la maladie de Pompe (maladie héréditaire rare).
- **Omnitrope®** (Sandoz, Suisse) : hormone de croissance utilisée chez l'enfant dans différentes formes du trouble de la croissance.
- **Tysabry®** (Biogen, E.-U.) : natalizumab, anticorps monoclonal indiqué dans certaines formes de sclérose en plaque.
- **Valtropine®** (BioPartners, Suisse) : hormone de croissance utilisée chez l'enfant dans différentes formes du trouble de la croissance.

Source : LEEM, janvier 2007.

patients dans le monde bénéficient déjà de leurs avancées, tant au niveau du diagnostic que des traitements. Mais la recherche est très complexe et coûteuse. Comme pour tout médicament, le processus de recherche s'étale sur dix à quinze ans, et les investissements pour le développement du produit sont très importants (300 à 800 millions de dollars). Mais le pari sur les biotech est devenu incontournable, et les grands laboratoires partent à la conquête des biotechnologies en tissant des liens étroits avec de petites sociétés de biotechnologies pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques. En échange d'aide financière, ces petites PME conduisent généralement une activité de recherche jusqu'à la « preuve de concept », puis cèdent les droits de la technologie ou du produit visé au laboratoire pharmaceutique qui prend ensuite en charge les phases de développement et d'industrialisation. Certaines sociétés de biotechnologies commencent à se regrouper, comme le leader mondial Amgen qui s'est offert en septembre dernier la société Avidia après avoir pris le contrôle d'Abgenix.

Et en France ?

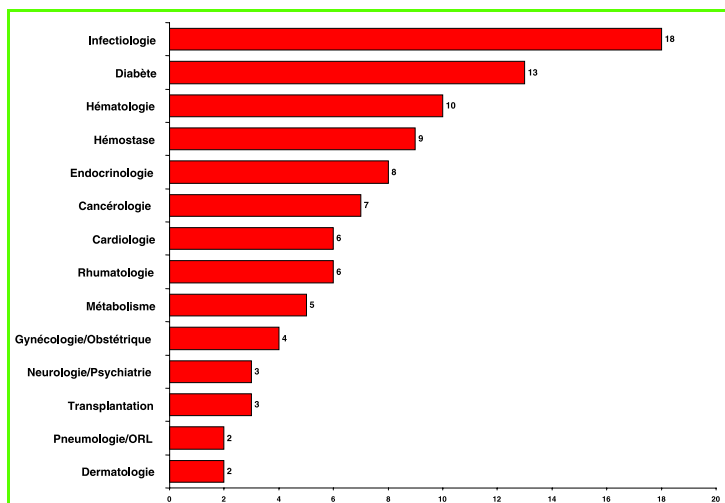
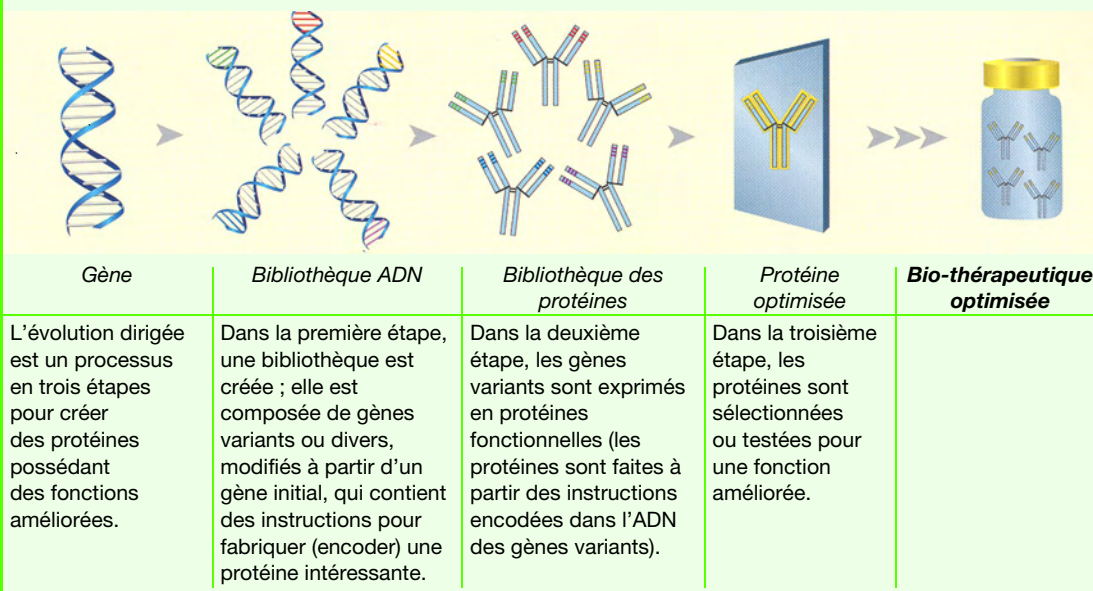
Alors qu'aux États-Unis, les sociétés de biotechnologies rivalisent avec les géants de l'industrie pharmaceutique, aucune en France n'a encore commercialisé de produits. Toutefois, on s'attend à l'aboutissement de nombreux projets dans un proche avenir (3-5 ans) et BioAlliance Pharma devrait lancer un premier médicament cette année.

Le retard pris par la France dans le domaine des biotechnologies explique en partie le recul de l'industrie pharmaceutique française qui est passée de 7,5 à 5,5 % sur le marché mondial ces dernières années. Les nouveaux médicaments issus des biotech sont encore souvent mis au point par des sociétés américaines, britanniques ou suisses,

Technologie de l'évolution pour améliorer les protéines

© Lilly France, avec leur aimable autorisation.

Actuellement le n° 4 mondial des entreprises de biotechnologies, Lilly a acquis une position de pionnier dans les médicaments issus des biotechnologies, en maîtrisant l'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant pour concevoir des produits pharmaceutiques à base de protéines. Cette société a développé une vaste expérience avec les produits d'endocrinologie, tels que les insulines, l'hormone de croissance ou encore un nouvel agent ostéoformateur.



Biomédicaments disponibles en 2005 sur le marché français par aires thérapeutiques (source : LEEM, 2006).

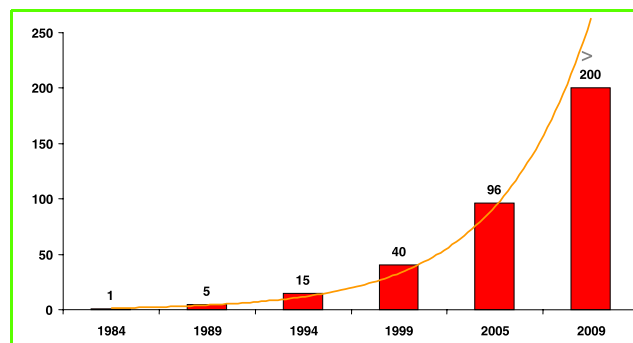
comme par exemple les deux derniers médicaments lancés par Roche, l'Herceptin® (cancer du sein) et l'Avastin® (cancer du côlon) qui sont issus des recherches de la biotechnologie américaine.

Mais l'évolution du secteur est perceptible depuis 1998. De nombreuses entreprises de petite taille s'engagent sur des projets biotechnologiques en recherche thérapeutique, génomique, thérapie génique ou cellulaire, et visent à établir des partenariats avec les acteurs français les plus actifs – tels Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Servier, Ipsen ou BioMérieux – pour préparer les futurs « blockbusters ». Les montants investis dans les biotech en 2006 ont doublé en

quelques semaines en fin d'année, pour atteindre un total de 268 millions d'euros.

Fin 2006, la France occupe la troisième place au niveau européen avec huit sociétés cotées en bourse⁽⁵⁾ :

- BioAlliance Pharma : créée en 1997, cette société concentre ses activités sur le problème de la résistance aux médicaments. Elle a notamment développé une technologie basée sur des nanoparticules (Transdrug®), destinée à contourner les résistances développées par l'organisme à de nombreux traitements thérapeutiques. Une application est actuellement en phase clinique sur le cancer primitif du foie.
- Cerep : créée en 1999, cette société développe des molécules pour son propre compte mais tire l'essentiel de ses revenus de son offre de services technologiques pour les laboratoires pharmaceutiques (80 % des ventes). Déjà en partenariat avec Sanofi-Aventis et Bristol-Myers Squibb, la société a signé des accords avec le laboratoire Servier.



Évolution et prévision du nombre de biomédicaments à venir sur le marché français (source : LEEM, 2006).



Répartition aseptique en flacons de verre sous isolateur rigide, © Transgène/Benoît Heller.

- ExonHit : fondée en 1997, cette société a développé des programmes ciblant de nouveaux médicaments, le diagnostic et les outils d'analyse du génome (biopuces). Allergan, Agilent et Bio-Mérieux font partie de ses principaux partenaires.

- Flamel Technologies, créée en 1990, est spécialiste de la libération contrôlée de médicaments, avec deux technologies phares : la première, Medusa®, basée sur des nanoparticules, est dédiée à la délivrance de protéines thérapeutiques ; la seconde, Micropump®, vise la libération de manière contrôlée de médicaments à base de petites molécules.

- Genfit : créée en 1999 et introduite en bourse en décembre dernier, cette société s'est concentrée sur la compréhension des gènes et s'est spécialisée dans la découverte et le développement de médicaments visant les maladies métaboliques et cardio-vasculaires. Déjà riche de 100 brevets, elle a développé des partenariats avec neuf grands groupes pharmaceutiques.

- Innate Pharma : créée en 1999 et cotée en bourse fin 2006, cette société s'est spécialisée dans l'immunothérapie, une approche inédite pour combattre le cancer et les maladies infectieuses.

- NiCox, créée en 1999, a signé deux contrats avec deux leaders mondiaux : Pfizer, pour ses médicaments libérant de l'oxyde nitrique, et Merck, pour le développement de médicaments hypertenseurs.

- Transgène, créée en 1979 et détenue à 53 % par Mérieux Alliance, est l'une des entreprises pionnières de l'industrie biotechnologique française. Axée sur l'immunothérapie et les maladies infectieuses, elle s'est recentrée sur l'oncologie dans le champ des vaccins thérapeutiques. Son produit le plus avancé est un vaccin contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus provoquées par le virus du papillome humain (marché estimé à 250 millions d'euros par an), un autre cible le cancer du poumon.

Et tout récemment, Cellectis, une start-up de l'Institut Pasteur fondée en 1999, spécialisée dans l'ingénierie du génome, « s'est félicitée du succès remporté » lors de son introduction en bourse.

En France, ce sont environ 400 sociétés qui emploient près de 9 000 personnes, dont une forte proportion de chercheurs. Les recherches menées par ces entreprises de biotechnologies concernent en priorité les domaines de la cancérologie, avec 16 % des molécules en développement, suivie par le système immunitaire (11 %), les maladies infectieuses (11 %), le système nerveux central et les maladies neurodégénératives (9 %), l'appareil digestif, le diabète et l'obésité (7 %), l'endocrinologie et les hormones (5 %), le cardio-vasculaire (5 %). On compte déjà plus de 190 nouveaux médicaments en développement au sein des

entreprises françaises, dont plus de 80 en phase clinique.

Pari sur l'avenir

L'industrie pharmaceutique doit rééquilibrer sa stratégie pour compenser les pertes de brevets, s'adapter au nouveau marché et combler le retard pris en recherche. Les signes sont encourageants pour le marché français, même si le contexte financier est difficile.

Dans ce domaine en forte croissance, les biotechnologies offrent de nombreuses thérapies nouvelles et prometteuses dont beaucoup sont encore en développement. Conquérir le nouveau territoire des biomédicaments, voilà un défi à relever pour les laboratoires français et les pôles de compétitivité, avec à la clé de véritables enjeux de santé publique, sociétaux et industriels, et des perspectives enthousiasmantes : progrès thérapeutique, création d'emplois, relance d'une économie innovante.

Notes

- (1) IMS (Intercontinental Marketing Services), maintenant dénommé IMS Health. Sur la base d'informations collectées auprès des professionnels de la santé et d'autres acteurs du système de soins, cette société américaine met en œuvre son expertise statistique pour publier des études de marché de référence qui aident les laboratoires pharmaceutiques dans la prise de décisions tactiques et stratégiques.
- (2) L'EPO (érythropoïétine) est une hormone sécrétée naturellement par les reins (80 %) et le foie (20%), qui stimule la production de globules rouges. Elle est prescrite aux insuffisants rénaux, aux patients souffrant d'anémie, et dans certaines chimiothérapies anticancéreuses.
- (3) Interféron : protéine naturelle fabriquée par les cellules de l'organisme. Les interférons inhibent la prolifération des cellules et stimulent les défenses immunitaires ; on les utilise par exemple pour traiter quelques formes de cancer ou de sclérose en plaque.
- (4) FDA: Food and Drug Administration. Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments qui autorise la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.
- (5) Source : France Biotech, Panorama 2006 des biotechnologies en France.

Pour en savoir plus

- France Biotech : association française des entreprises de biotechnologie et de leurs partenaires. Sa mission est de contribuer à hisser l'industrie française des biotechnologies au rang de leader en Europe.

www.france-biotech.org

- Le LEEM (Les Entreprises du Médicament)

www.leem.org

- Le Comité Adebiotech, issu de la fusion du Comité Biotech et d'Adébio, est une association loi 1901 dont l'objectif est de promouvoir les biotechnologies et leurs applications en France et les relations avec l'Europe et l'international.

www.adebiotech.org



Roselyne Messal

est secrétaire de rédaction
à *L'Actualité Chimique*.

Courriel : redaction@lactualitechimique.org

Alain Riondel : « Les jeunes ne doivent pas se décourager »

Émérance Marcoux-Denis

Alain Riondel est entré chez CdF-Chimie⁽¹⁾ en 1988. Quelques temps plus tard, il est salarié d'Arkema à Carling-Saint-Avold, dans la branche Acrylique. Parcours.

*****Vous êtes ingénieur de recherche responsable de laboratoire. En quoi consiste ce poste ?*****

Je consacre la majorité de mon temps à l'assistance technique et au soutien des unités de fabrication. Sinon, c'est de la recherche prospective à moyen terme, essentiellement en développement de procédés. Dans ce cas précis, nous cherchons à substituer les recettes de fabrication pour un produit donné et nous étudions de nouvelles méthodes pour obtenir un produit similaire par un biais plus économique ou avec un moindre impact sur l'environnement. Notre but : disposer par la suite d'un avantage concurrentiel notable.

*****Comment cela se traduit-il au quotidien ?*****

En terme d'assistance, s'il existe par exemple un problème sur une unité de fabrication d'acrylate de butyle⁽²⁾, le responsable de fabrication gère d'abord le cas sur place, puis nous transmet le dossier le cas échéant afin de résoudre celui-ci. Nous intervenons également sur des problèmes de qualité partout où il y a des unités acrylique pour Arkema et nous travaillons avec le service procédé de l'usine et la fabrication afin d'améliorer les performances technico-économiques de nos procédés et la qualité des monomères. Nous pouvons enfin intervenir sur des problèmes de stockage de monomères à l'extérieur de l'usine.

*****Vous avez obtenu un doctorat en chimie organique et synthèse organique chez le professeur Paul Caubère en 1988 à Nancy. Pouvez-vous m'exposer le parcours professionnel qui a suivi ?*****

J'ai été embauché l'année de ma soutenance de thèse chez CdF-Chimie à Carling, au centre de recherche. La société désirait à l'époque étoffer sa gamme de monomères acryliques de spécialités et sélectionner de nouvelles voies de synthèse pour ces mêmes monomères. J'y suis resté cinq ans. Mon emploi a évolué au fur et à mesure des restructurations et des évolutions sur le site de Carling⁽³⁾. J'ai travaillé le plus souvent dans l'amélioration de procédés existants et le développement de nouveaux procédés. Pour cela, j'avais besoin de notions en génie chimique non acquises durant ma formation initiale. Je me suis donc formé jusqu'en 1994-95. J'y ai aussi gagné des notions de catalyse. Ce n'est pas ma spécialité d'origine, mais elle est présente dans mes nouvelles thématiques. A partir de 1998,



« « Les jeunes universitaires ne doivent pas avoir un complexe d'infériorité par rapport aux diplômés des grandes écoles. » »

mon nouveau métier m'a de plus en plus absorbé, et j'ai abandonné totalement la synthèse de monomères de spécialités pour laquelle j'avais initialement été embauché. Aujourd'hui, je concilie recherche appliquée à court terme et recherche prospective.

*****Votre thèse était en partie financée par un contrat avec un industriel. Est-ce cette collaboration qui vous a orienté vers le monde de l'industrie ?*****

Oui, cette opportunité m'a permis de découvrir la recherche appliquée. Ce choix s'est dessiné durant ma thèse. J'y ai travaillé sous contrat avec la SNPE sur l'étude de la réactivité d'un synthon de cette société, et pour le laboratoire public qui m'a accueilli, sur la chimie d'un réactif découvert dans le laboratoire du professeur Caubère.

*****Quelles ont été vos évolutions de carrière ?*****

J'ai été chanceux : en changeant dix fois de carte de visite, je n'ai pratiquement pas bougé géographiquement. C'est très rare. La mobilité physique fait cependant partie de mon contrat, et si on me propose une mutation pour un poste intéressant, j'étudierai cette possibilité attentivement. Ceci dit, les diverses évolutions économiques de nos activités m'ont amené à être mobile intellectuellement.

*****Vous avez été embauché pendant une période faste de la chimie, ce qui ne vous a pas empêché d'envoyer cent soixante lettres de candidature avant de trouver ce poste. Quelles sont les qualités requises pour l'emploi occupé ?*****

Le poste de chercheur nécessite rigueur, méthodologie et créativité. Le relationnel et les aptitudes comportementales représentent des critères capitaux pour la tenue du poste, indépendamment de l'aspect scientifique. Ce dernier n'est que le ticket d'entrée pour passer l'entretien d'embauche, sauf cas particulier. On doit avant tout savoir travailler en équipe et être adaptable tant géographiquement qu'intellectuellement. Pour ma part, mon directeur de thèse, qui entretenait à cette période de bonnes relations avec l'entreprise, a appuyé ma candidature (à l'époque, il existait un groupement de recherche entre CdF-Chimie, le CNRS et l'Université de Nancy, nommé Groupe de recherche acrylique Lorraine, ou GRAL).

Vous étiez en août 2005 au congrès de la Société Française de Chimie, SFC Eurochem 2005, à Nancy. Vous y avez participé à une table ronde avec des jeunes. Pourquoi cela ? Le faites-vous souvent ?

C'était une première pour moi, mais je referai cette expérience avec plaisir. J'étais curieux de voir comment les jeunes universitaires d'aujourd'hui abordent la question de la recherche d'emploi par rapport à ceux de mon époque. Je voulais également leur faire part de mon expérience et leur donner des conseils.

Quelles sont les évolutions de carrière possible pour vous ?

La recherche représente aujourd'hui un vivier extraordinaire pour Arkema. Il y a des exemples de réussites flagrantes : le directeur de la recherche et mon directeur technique sont tous les deux passés par là. L'essentiel est de savoir s'adapter. On peut se faire une place pratiquement partout : en propriété industrielle, chez les commerciaux, en sécurité – une composante importante pour Arkema. L'image du

chercheur enfermé dans sa tour d'ivoire a fait long feu. Pour la suite de ma carrière, je souhaite m'orienter vers les métiers de l'expertise, pour développer notamment des sujets à moyen et à long terme.

Notes

- (1) CdF-Chimie : division chimie de Charbonnages de France.
- (2) Le pôle chimie industrielle d'Arkema à Carling-Saint-Avoid regroupe les filières de production d'acide acrylique, acrylates de commodité et de spécialités, méthacrylate de méthyle et superabsorbants.
- (3) 1990 : partage entre Total et Atochem de CdF-Chimie ; 2000 : rachat par Total de Elf Atochem qui devient Atofina ; 2004 : Atofina donne naissance à Arkema.



Émérence Marcoux-Denis
est journaliste scientifique.

Courriel : marcoux.e@gmail.com

La version électronique de l'AC

Depuis novembre 2005, le nouveau site de *L'Actualité Chimique*, www.lactualitechimique.org, est officiellement en ligne et reçoit la visite d'un nombre croissant d'internautes (environ 8 600 en octobre 2006). Outre la présentation de la revue et de la rédaction et l'accès à des brèves, il permet de rechercher et de télécharger des articles (gratuits ou payants) parus dans nos colonnes ou des numéros. Cette fonctionnalité a été testée par notre rédacteur en chef, qui vous la présente ci-dessous.

Avantages d'une version électronique

La technique de la publication électronique concurrence déjà, dans un nombre croissant de cas, la publication d'exemplaires papier.

Pour le lecteur, elle permet d'utiliser toutes les possibilités de l'archivage électronique, de diffuser (à caractère privé) des articles à ses correspondants par courrier électronique, et d'utiliser (à usage personnel) des éléments des articles pour des présentations orales.

Que contient la version électronique de l'AC ?

Sont numérisés, à fin 2006, les **articles** des numéros thématiques, années 1999 à 2006, et les articles des numéros à rubriques, années 2001 à 2006. Ils sont disponibles en format pdf. Certains sont accessibles gratuitement, mais les articles les plus spécialisés sont vendus au prix de 4 €.

Les **numéros complets**, depuis ceux de 2005, sont également disponibles en format pdf. Le travail de numérisation des numéros thématiques plus anciens se poursuit. Ils peuvent être acquis aux prix de 15 € le numéro pour les numéros à rubriques, 20 et 28 € pour les numéros thématiques simples ou doubles, respectivement.

Comment choisir et acheter un article ou un numéro ?

- Via le moteur de recherche
Aujourd'hui, la recherche d'un article peut se faire à l'aide d'un moteur de recherche qui explore à la fois les mot-clés donnés par les auteurs et les résumés des articles numérisés. On y accède dans la page « La revue », « Rechercher ».
- Accéder aux articles d'un numéro identifié
Depuis la page d'accueil du site, on accède à la page « La revue ». Après avoir sélectionné l'année, on clique sur le numéro recherché – sous-titre rouge sous la reproduction de la couverture (ex. N°300 août-septembre de l'année en cours). Le sommaire s'affiche alors ; on clique sur l'article recherché – qui s'affiche en format pdf sur l'écran – ou sur « acheter cet article pour 4 € ». Le nombre d'articles ainsi placés dans le panier s'affiche à côté de l'icône représentant le panier. L'achat proprement dit se fait via un nouveau clic, soit sur l'icône représentant le panier, soit via la rubrique « Achats ». L'identification de l'acheteur se fait par son adresse électronique. Après un clic sur « paiement en ligne », on donne ses coordonnées de carte bancaire. En validant, on reçoit aussitôt un avis donnant les références de la transaction qu'il est avisé de conserver en l'imprimant. Simultanément, on reçoit un courriel donnant accès au téléchargement du ou des articles achetés et fournissant le mot de passe nécessaire. L'achat d'un numéro se fait suivant la même procédure.

S'abonner

Les abonnements se font par année calendaire. Ils donnent évidemment l'accès à l'ensemble des numéros concernés en pdf. Les tarifs sont indiqués sur le site à la rubrique « Tarifs » en fonction de la situation du souscripteur. En 2006, un abonnement coûtait 170 € pour une institution, 95 € pour un lycée ou 80 € pour un particulier. Ces tarifs ont été conservés pour 2007.

De l'école à l'industrie : des solutions pour une insertion optimale

« **E**nseignement supérieur-Industrie : adapter les formations aux nouveaux besoins des métiers de la chimie », tel était le thème du colloque organisé le 22 novembre dernier par la Fondation internationale de la Maison de la Chimie et l'Union des Industries Chimiques (UIC), en concertation avec la Direction générale de l'Enseignement supérieur, et avec la collaboration de la Conférence des Présidents d'Université (CPU) et de la Conférence des Directeurs des Écoles Françaises d'Ingénieurs (CDEFI).

A l'heure où le débat sur le fossé entre l'école et le monde professionnel reste important, l'UIC et la Fondation internationale de la Maison de la Chimie ont jugé opportun et crucial de réunir autour de la table enseignants et industriels pour faire un état des lieux de l'offre de formation supérieure en chimie et de son adéquation au marché du travail.

Force est de constater qu'aujourd'hui, les demandeurs d'emploi sont nombreux, les industriels de la chimie et des secteurs avals (pharmacie et hygiène, cosmétique, agroalimentaire, énergie, automobile et autres transports terrestres...) cherchent des jeunes diplômés, mais la formation de ces derniers n'est pas toujours en adéquation avec les compétences requises par les industriels de la chimie.

Favoriser l'insertion professionnelle des étudiants

Près de 200 personnes, venues du monde de l'entreprise ou de la formation (écoles et universités), ont participé au débat et ont fait émerger des propositions concrètes pour faciliter l'entrée des étudiants dans les entreprises de la chimie et de ses secteurs aval :

- La création, dans des établissements volontaires, de « conseils de perfectionnement », associant formateurs et industriels pour travailler à l'évolution des programmes d'enseignements et à leur mise en œuvre ;
- La mise en place d'une base de données répertoriant les besoins des industriels en doctorants, y compris dans la diversité des compétences recherchées ;
- La création par la CDEFI d'un observatoire baptisé « Forum Entreprise-École d'ingénieurs » dont l'objectif serait de définir les nouvelles compétences transdisciplinaires requises en entreprises et de créer par la suite les formations adéquates ;

- Le développement de l'apprentissage pour les ingénieurs ;
- L'amélioration de la lisibilité des diplômes (licence, master et doctorat) pour faciliter le recrutement.

Donner les clés de la réussite professionnelle

D'un point de vue plus général, concernant les niveaux licence, master et doctorats, les participants ont formulé ce qu'ils jugeaient être les « clés de la réussite » pour un étudiant en chimie aujourd'hui, à savoir :

- la maîtrise de l'anglais, qui est une nécessité ;
- la connaissance de l'entreprise avec un stage de longue durée (5-6 mois minimum) obligatoire. La mise en place d'une journée par semaine en entreprise pour les doctorants pourrait être envisagée ;
- l'apprentissage du travail en équipe et de la gestion de projet ;
- une participation des laboratoires de recherche (CNRS...) à la formation expérimentale en école et à l'université ;
- une expérience internationale est recommandée.

Les organisateurs du colloque, satisfaits de ces échanges, s'engagent à mettre en œuvre les propositions recueillies afin que l'adéquation entre la formation et l'entreprise opère.

Ce colloque, et les propositions qu'il contient, s'inscrivent dans la prolongation du « Rapport Garrigue » destiné à définir les conditions de la durabilité de l'industrie chimique en France.

Danièle Olivier

Vice-présidente de la Fondation de la Maison de la Chimie
et

Catherine Beudon

Responsable Social Emploi Formation de l'UIC

Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques

Synthèse d'un aldol chiral à partir de réactifs courants

Joëlle Vidal, Sylvie Dérien et Florence Mongin

Résumé

Cet article décrit une expérience de synthèse asymétrique réalisable en quatre heures par des étudiants débutants ou peu expérimentés. La (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one est préparée par une réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline, avec une très bonne pureté optique et un rendement acceptable. Les réactifs sont très bon marché et les techniques de chimie organique mises en œuvre très courantes. Une présentation de la synthèse asymétrique et ses applications actuelles dans la réaction d'aldolisation sont aussi développées.

Mots-clés

Synthèse asymétrique, aldolisation, chimie organique, travaux pratiques.

Abstract

Asymmetric catalysis in the undergraduate organic laboratory: preparation of a chiral aldol from ordinary reagents

This article describes an undergraduate experiment in asymmetric synthesis which is feasible in a 4 h lab period. An L-proline catalyzed aldol reaction provides (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-one in a very good optical purity and a fair yield from very cheap reagents. Moreover, the experiment demonstrates a number of techniques commonly used in organic chemistry. Generalities upon asymmetric synthesis and modern developments in aldol reactions are also introduced.

Keywords

Asymmetric synthesis, organic chemistry, aldol condensation.

Les molécules chirales énantiopures (ou optiquement pures) sont très importantes dans les industries pharmaceutique, agrochimique ou de production des arômes et parfums, ainsi que dans la chimie des produits naturels [1]. On pourra trouver dans les références citées de nombreux exemples de couples d'énantiomères ayant des propriétés biologiques différentes ou de produits énantiopurs d'intérêt industriel [1-5]. Il est bien connu que la nature sait produire sélectivement un seul énantiomère de molécules chirales souvent complexes (acides α -aminés, sucres, terpènes...) et l'un des buts des chimistes est de pouvoir l'imiter, voire la dépasser. Le chimiste dispose essentiellement de trois techniques pour produire ces molécules chirales énantiopures : la synthèse à partir de produits naturels, le dédoublement des mélanges racémiques [1] ou la synthèse asymétrique [6-7]. La synthèse asymétrique consiste en la transformation d'un réactif achiral en un produit chiral non racémique et nécessite l'emploi d'un auxiliaire chiral, de préférence énantiopur, qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur. Dans ce dernier cas, on parle de catalyse asymétrique ou énantiosélective. La catalyse enzymatique qu'utilise la nature dans la biosynthèse des produits naturels est en fait un exemple de catalyse asymétrique où le catalyseur chiral est un enzyme. C'est aussi un modèle d'efficacité et d'élégance puisqu'une quantité minime de catalyseur chiral permet d'engendrer de grandes quantités de produit énantiopur. Le développement de la catalyse asymétrique en chimie connaît un essor considérable depuis une quarantaine d'années, couronné en 2001 par l'attribution du prix Nobel de chimie à W.S. Knowles, R. Noyori et K.B. Sharpless [8].

Lors de la réforme LMD à l'université en 2004, nous avons introduit une initiation à la synthèse asymétrique dans un module de chimie organique basé sur la création de la liaison carbone-carbone en synthèse organique et destiné aux étudiants de la filière « biochimie et biologie moléculaire ». Si l'illustration de ce concept très important de la chimie contemporaine est relativement aisée en cours et travaux dirigés, il n'en est pas de même en travaux pratiques. En effet, l'auxiliaire chiral nécessaire à la réalisation de l'expérience doit le plus souvent être préparé, et s'il est commercial, son coût est généralement prohibitif pour un laboratoire de travaux pratiques. Par ailleurs, la très grande majorité des réactions catalysées par les complexes organométalliques [9], qui sont à la base des exemples de catalyse asymétrique les plus efficaces et spectaculaires [8], sont réalisées dans des conditions réactionnelles excluant l'humidité ou l'oxygène de l'air, ce qui nécessite de disposer d'un équipement spécialisé incluant gaz inerte anhydre, rampes et pompes à vide. Il est aussi raisonnable d'éviter la mise en œuvre de basses températures ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) qui conduisent en général aux meilleures énantiosélectivités [6]. Nous décrivons dans cet article une expérience de synthèse asymétrique de la (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1** par une réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline (L-Pro ou (S)-Pro), réalisable en quatre heures de manipulation sur deux jours (1 h de préparation du mélange réactionnel puis 3 h de traitement et analyses le lendemain) par des étudiants débutants ou peu expérimentés (*figure 1*). Cette expérience, rapportée très récemment dans la littérature internationale [10], est menée à température ambiante, utilise des réactifs courants bon marché et conduit à un produit d'excès énantiomérique ee très bon (ee = %

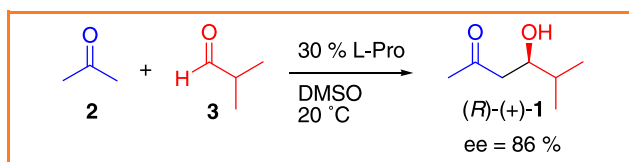


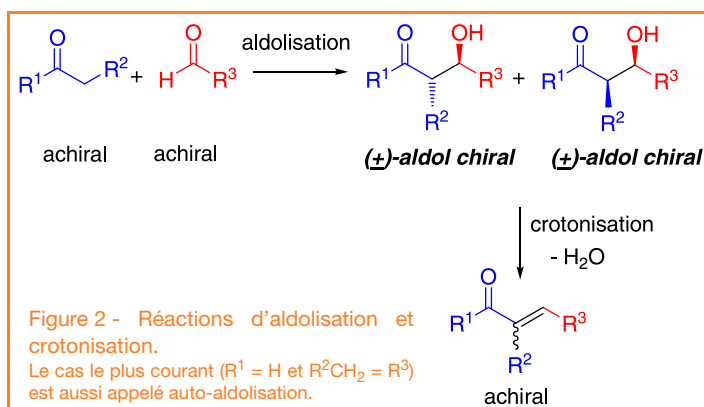
Figure 1 - Réaction de synthèse asymétrique de l'aldol 1.

énantiomère majoritaire - % énantiomère minoritaire). De plus, elle met en œuvre des techniques de base de la chimie organique comme l'extraction, la distillation sous pression réduite, la chromatographie sur couche mince et la polarimétrie, qui sont accessibles dans les laboratoires accueillant les étudiants des premières années post-baccalauréat.

Des généralités sur la synthèse asymétrique des aldols et le mécanisme de la réaction conduisant à 1 seront présentés dans un premier temps, puis le mode opératoire et l'exploitation de l'expérience seront développés.

Généralités sur la synthèse asymétrique des aldols

La réaction d'aldolisation, décrite de manière générale figure 2, est une méthode de choix de formation de liaison carbone-carbone en chimie organique. Au cours de cette réaction, deux carbones asymétriques sont créés pour former deux aldols chiraux diastéréoisomères. Les très nombreuses méthodes développées pour contrôler cette réaction entre un composé carbonyle énolisable et un aldéhyde (aussi appelée aldolisation mixte ou condensation de Claisen), gouverner sa diastéréosélectivité (formation majoritaire d'un des deux aldols) ou éviter la réaction de crotonisation ne sont pas discutées ici [11-13]. Dans ce qui suit, on examinera uniquement le cas où $R^2 = H$, ce qui implique qu'un seul aldol chiral est formé à partir de réactifs achiraux. Quelques exemples d'aldolisation énantiosélective, c'est-à-dire formant en majorité un des énantiomères de l'aldol, sont décrits ci-après afin d'illustrer les concepts de la synthèse asymétrique. L'aldolisation catalysée par la proline qui suscite actuellement de très nombreux travaux de recherche et qui est illustrée dans la partie expérimentale sera ensuite détaillée.



Quelques synthèses asymétriques d'aldol

Aldolisation asymétrique utilisant un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique

La première étude sur l'aldolisation asymétrique intermoléculaire a été publiée en 1978 [14]. Elle est illustrée par

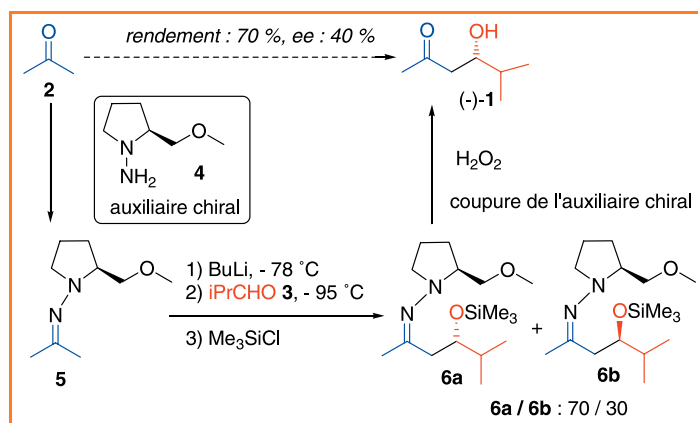


Figure 3 - Aldolisation asymétrique utilisant un auxiliaire chiral énantio pur en quantité stœchiométrique.

l'exemple de la figure 3. L'acétone 2 est transformée en réactif chiral par réaction avec un auxiliaire chiral, ici l'hydrazine 4. L'hydrazone 5 obtenue est déprotonée par une base très forte, le butyllithium, pour former un énamide dont l'une des faces est plus encombrée que l'autre [11]. La réaction avec l'aldéhyde 3 est diastéréosélective car l'attaque a lieu préférentiellement par la face la moins encombrée pour conduire en majorité au diastéréoisomère 6a, après protection de l'hydroxyle par un groupe triméthylsilyle. Les diastéréoisomères 6a et 6b n'ont pas pu être séparés. L'auxiliaire chiral a été clivé par oxydation afin d'obtenir l'aldol 1, optiquement actif et lévogyre. Lors de cette oxydation, on ne récupère pas l'hydrazine, ce qui conduit à perdre l'auxiliaire chiral. A l'époque de cette étude, l'aldol 1 optiquement actif n'avait jamais été préparé et l'attribution de configuration R ou S du carbone asymétrique de l'énantiomère majoritaire n'a pas été étudiée. L'excès énantiomérique, modeste dans ce cas, a été déterminé par RMN du proton en présence d'un sel d'euprium chiral [1]. Cette première étude avait le mérite de montrer que l'aldolisation intermoléculaire asymétrique est possible, avec un bon rendement global. Cependant, la séquence réactionnelle est plutôt longue (cinq étapes), l'auxiliaire chiral est perdu à la fin de la synthèse et les excès énantiomériques sont considérés aujourd'hui comme très moyens. Si la séparation des diastéréoisomères 6a et 6b avait été possible, l'aldol (-)-1 énantio pur aurait pu être obtenu avec toutefois un rendement global moins bon. Depuis, d'autres auxiliaires chiraux, recyclables en fin de synthèse et plus efficaces que 4, ont été inventés pour réaliser une séquence analogue [13].

Aldolisation enzymatique utilisant des substrats non naturels

Des enzymes appelées aldolases catalysent la création des liaisons C-C dans la biosynthèse des sucres, comme par exemple la 2-déoxyribose-5-phosphate aldolase qui dans la nature fait uniquement et réversiblement fonctionner l'aldolisation entre l'éthanal et le D-glyceraldéhyde phosphate 7 (figure 4). Des chimistes ont montré que cet enzyme était capable d'accommoder plusieurs substrats non naturels et de former des aldols optiquement actifs, avec des vitesses plus faibles que celle de la nature [15]. L'aldol 1 lévogyre a été ainsi formé à partir de 2 et 3 avec un rendement de 44 %. L'excès énantiomérique n'a pas été déterminé par ces auteurs. En raisonnant sur le mécanisme de fonctionnement de l'enzyme et par comparaison avec les

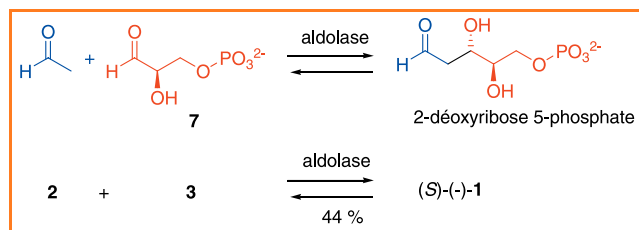


Figure 4 - Catalyse par une aldolase.

configurations obtenues dans les autres exemples traités, les auteurs ont attribué la configuration (S) au carbone asymétrique de (-)-1. Depuis, les autres chimistes ayant préparé **1** optiquement actif se basent sur ce résultat pour attribuer la configuration. Des techniques de détermination des configurations des carbones asymétriques plus fiables sont listées dans la référence [1].

Catalyse de l'aldolisation par la proline

L'aldolisation intramoléculaire (annélation de Robinson) asymétrique catalysée par la proline a été brevetée en 1971 indépendamment par Hoffman La Roche et Schering AG, car le produit énantiopur **8** résultant de la crotonisation est un important intermédiaire de synthèse (stéroïdes, terpènes...) (figure 5) [11-12, 16]. L'efficacité de cette catalyse asymétrique est peut-être plus remarquable qu'une catalyse enzymatique : comme les deux énantiomères de l'auxiliaire chiral sont facilement disponibles, elle ouvre l'accès aux deux énantiomères de **8** de manière similaire, utilise une faible quantité d'auxiliaire chiral bon marché, est quantitative, hautement énantiosélective et fonctionne en milieu non tamponné. De nombreux travaux sur le mécanisme ont établi la formation intermédiaire d'une énamine avec la proline [11-13].

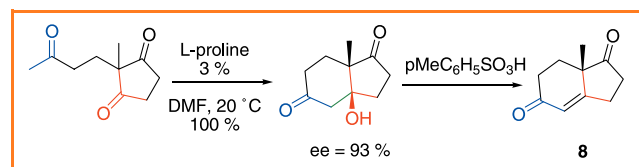


Figure 5 - Annélation de Robinson asymétrique catalysée par la L-proline.

La version intermoléculaire de cette réaction a été étudiée seulement en 2000 et donne d'excellents résultats avec un excès d'acétone **2** et divers aldéhydes **9** (figure 6) [10]. La quantité de catalyseur est toutefois trop importante (30 mol %) mais il est très bon marché. Les excès énantiomériques des aldols **10** ont été déterminés par chromatographie HPLC utilisant une colonne chirale (pour des exemples de chromatogrammes, voir [17]). La configuration du carbone asymétrique de l'énantiomère majoritaire est indiquée figure 6. Noter que dans le cas du résidu propyle, la préséance des groupes dans les règles de Cahn, Ingold et Prelog est différente.

De nombreuses études mécanistiques ont permis de proposer un cycle catalytique pour décrire cette transformation (figure 7) [13, 18]. Ce cycle fait intervenir des réactions réversibles, à la base de la chimie des composés carbonyles [11-12]. La L-proline s'additionne sur l'acétone **2** pour former un intermédiaire **A** qui se déshydrate en

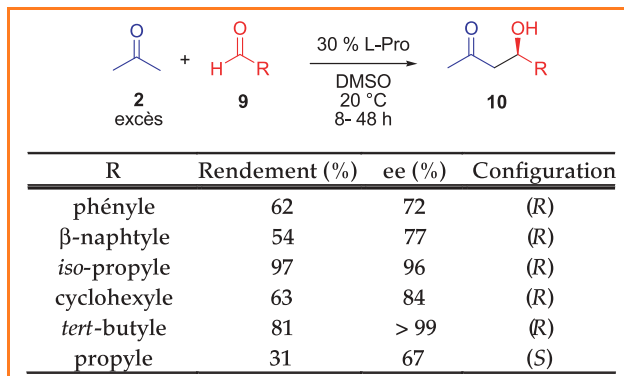


Figure 6 - Aldolisation asymétrique intermoléculaire catalysée par la L-proline.

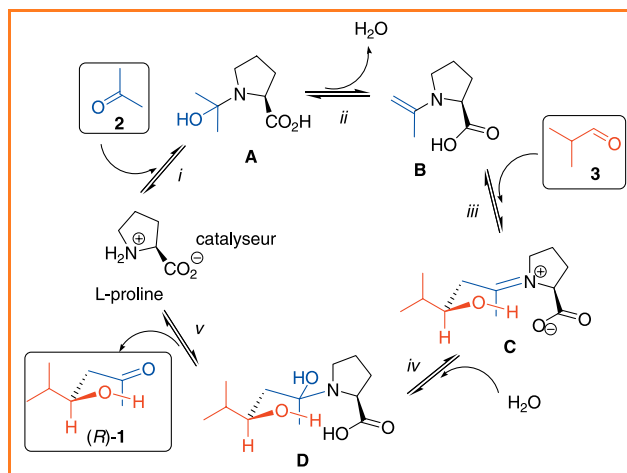


Figure 7 - Cycle catalytique décrivant les intermédiaires de la réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par la L-proline.

énamine **B** (étapes *i* et *ii*). La formation de l'énamine analogue avec l'aldéhyde **3** est défavorisée à cause de l'encombrement stérique du groupe R, ici un isopropyle. L'énamine chirale **B** attaque le meilleur électrophile, soit l'aldéhyde **3**, pour former un immonium **C** selon un mécanisme à six centres de conformation chaise (étape *iii*) [11]. Cet immonium **C** est hydrolysé via **D** pour conduire à l'aldol **1** avec régénération du catalyseur (étapes *iv* et *v*).

C'est l'étape *iii* du cycle catalytique qui contrôle l'énantiosélectivité de formation de **1** et la configuration du centre asymétrique créé. C'est en fait une réaction hautement diastéréosélective car on observe majoritairement le diastéréoisomère **C1** (figure 8). Il possède deux carbones asymétriques : celui de la L-proline de configuration fixée (S) et celui créé par la réaction, ici (R). L'interprétation de cette diastéréosélectivité repose sur les points suivants. L'aldéhyde **3** s'approche de l'énamine **B** préférentiellement du côté du groupe carboxyle car une liaison hydrogène peut s'établir entre l'hydrogène du CO₂H et l'oxygène du carbonyle de **3**. L'état de transition à six centres de conformation chaise (type Zimmerman-Traxler, [11]) **C-eq[‡]** où le groupe isopropyle est en position équatoriale est plus stable que celui **C-ax[‡]** où le groupe isopropyle est en position axiale, et conduit le plus rapidement à **C1**. L'excès diastéréoisomérique ed (ed = % diastéréoisomère majoritaire - % diastéréoisomère minoritaire) de cette réaction *iii* est en principe égal à l'excès énantiomérique de **1** s'il n'y pas de

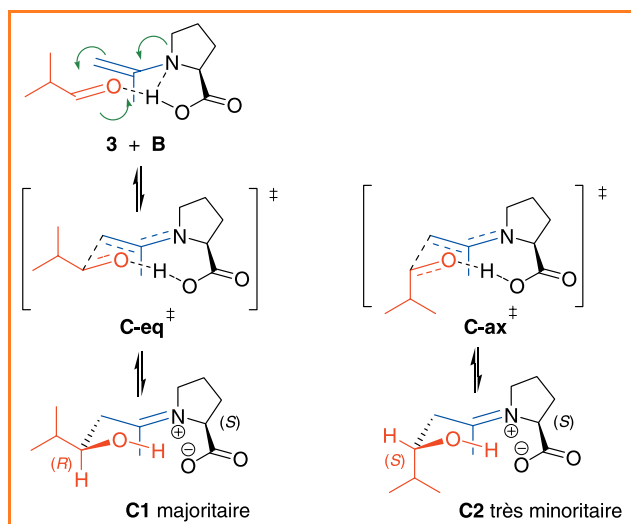


Figure 8 - Interprétation de la formation majoritaire de (R)-1 par un état de transition à six centres de conformation chaise et stabilisé par liaison hydrogène lors de l'étape iii.

réaction parasite qui modifie par la suite la configuration du carbone asymétrique ainsi créé. Bien évidemment, la réaction « miroir » utilisant la D-proline fournit (S)-1.

La richesse de ces résultats encourage actuellement de très nombreuses études visant à élargir le champ de cette réaction : utilisation de cétones autres que l'acétone, recherche de nouveaux catalyseurs moléculaires fonctionnant en très faible quantité, introduction d'électrophiles autres que les aldéhydes (dérivés halogénés par exemple) [18]... Cette catalyse devient aussi efficace que celle des aldolases intervenant dans la biosynthèse des D-saccharides et un rêve de chimiste commence à se réaliser : accéder à des sucres de la série L par une synthèse courte [19].

Mode opératoire et exploitation des résultats

Données

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'acétone sont totalement miscibles à l'eau. La densité d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium est de 1,2 à 25 °C.

Des réactifs de qualité courante sont utilisés. La teneur en eau des produits très hygroscopiques (acétone ou DMSO) peut être importante et nous n'avons pas cherché à les sécher. Le 2-méthylpropanal s'oxyde très facilement à l'air en acide 2-méthylpropanoïque. Sauf si son achat est récent, nous conseillons vivement de le distiller avant la séance de TP (le conserver à l'abri de la lumière, dans un récipient bien bouché et à 4 °C de préférence).

La L-proline est naturelle et donc très peu chère. A des fins pédagogiques de comparaison, on peut proposer à quelques étudiants de travailler avec la D-proline et même la DL-proline qui sont commerciales. La proline est très soluble dans l'eau, peu soluble dans le DMSO et insoluble dans l'éther.

Les caractéristiques physiques des produits décrites dans la littérature ou déterminées lors de la mise au point de l'expérience sont reportées ci-après :

- (R)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1** :
 - masse molaire : 130,2 g.mol⁻¹ ;
 - $[\alpha]_D^{20} = +61,7$ (c = 0,6 ; CHCl₃) avec un ee de 96 % [10] ;
 - $[\alpha]_D^{18} = +73$ (c = 0,51 ; CHCl₃ ; 18 °C) avec un ee > 99 % [20] ;
 - $[\alpha]_D^{25} = +31,5$ (c = 1 ; éthanol à 95 ; 22 °C) avec un ee de 86 % ;
 - RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,95 (d, J = 6 Hz, 3H, CH₃ iPr) ; 0,98 (d, J = 6 Hz, 3H, CH₃ iPr) ; 1,71 (oct, J = 6 Hz, 1H, CH iPr) ; 2,23 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,60 (m, partie AB d'un système ABX, 2H, COCH₂) ; 2,97 (s large, 1H, OH) ; 3,85 (ddd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, J = 3,5 Hz, 1H, CH-O) (voir figure 9) ;
 - RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17,3 et 18,0 (deux CH₃ iPr) ; 30,4 (CH₃CO) ; 32,8 (CH iPr) ; 46,8 (CH₂) ; 71,8 (CH-O) ; 209,7 (CO) (voir figure 10).
- 4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one racémique :
 - T_{ébullition} = 92 °C, p = 31 mbar [21].
- (S)-(-)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one :
 - $[\alpha]_D^{20} = -55$ (c = 1,4 ; CHCl₃), excès énantiomérique non déterminé [15].
 - RMN ¹H et ¹³C : décrites dans la référence [15] et identiques à celles obtenues dans ce travail.
- (E)-5-méthylhex-3-èn-2-one **11** :
 - Masse molaire : 112,2 g.mol⁻¹.

Données physico-chimiques et de sécurité (déc : décomposition).

Réactif	T _{ébullition} (°C) (p = 1 bar)	T _{fusion} (°C)	d	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Quantité	Phrases de sécurité et de risque
L-proline	-	228 (déc)		115,1	12 mmol	S 24/25
DMSO	189	16-19	1,10	78,1	150 mL	R 36/37/38 S 24/25 26 37/39
Acétone	56		0,79	58,1	680 mmol	R 11 36 66 67 S 9 16 26
2-méthylpropanal	63		0,79	72,1	40,5 mmol	R 11 22 S 9 16 29 33
Éther éthylique	35		0,71		250 mL	R 12 19 22 66 67 S 9 16 29 33
Chloroforme	61		1,50		10 mL	R 22 38 40 48/20/22 S 36/37
MgSO ₄ anhydre						S 24/25

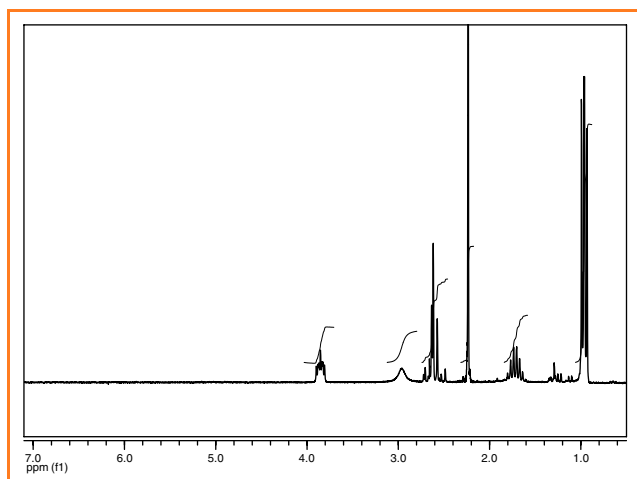


Figure 9 - Spectre RMN du proton de l'aldol **1** pur (200 MHz, CDCl₃, 20 °C).

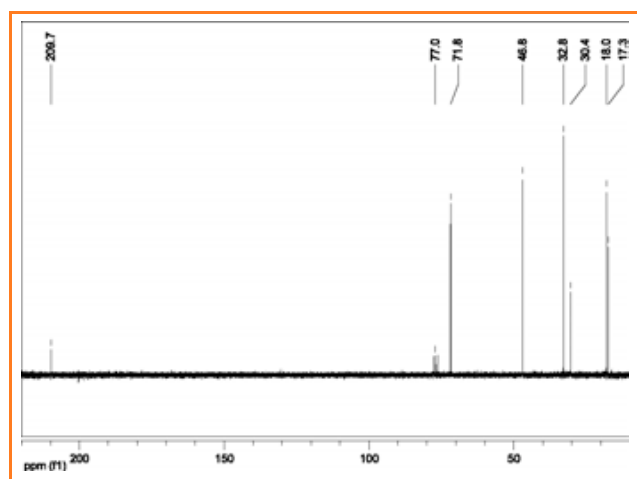


Figure 10 - Spectre RMN du carbone de l'aldol **1** pur (50 MHz, CDCl₃, 20 °C).

- T_{ébullition} = 64 °C, p = 31 mbar [21].
- RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,04 (d, J = 7 Hz, 6H, CH₃ iPr); 2,21 (s, 3H, CH₃CO); 2,43 (m, 1H, CH iPr); 6,00 (d, J = 16 Hz, 1H, COCH=); 6,86 (dd, J = 16 Hz, J = 6,6 Hz, 1H, CH=).

Mode opératoire

Dans un erlenmeyer de 500 mL, introduire successivement 1,38 g de proline, 150 mL de DMSO et 49 mL de propanone. Mettre un barreau aimanté et agiter pendant 15 minutes. Introduire ensuite 2,92 g de 2-méthylpropanal (odeur désagréable). Rincer le récipient ayant contenu l'aldéhyde avec 1 mL de propanone qu'on versera ensuite dans le mélange réactionnel. Noter l'aspect du milieu réactionnel. **Agiter pendant 24 h** à température ambiante.

Refroidir dans un bain eau/glace et introduire, en agitant, 150 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium glacée (attention : la dilution est très exothermique). Après avoir vérifié que la température du mélange est inférieure ou égale à la température ambiante, transférer dans une ampoule à décanter de 500 mL. Extraire la phase aqueuse quatre fois

par 60 mL d'éther éthylique. Rassembler les phases étherées et les laver deux fois par 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase étherée sur sulfate de magnésium. Filtrer dans un ballon taré. Prélever 0,5 mL de la solution étherée dans un tube à hémolyse. Évaporer l'éther à l'évaporateur rotatif, puis peser le produit brut.

Transférer le produit brut dans un petit appareil à distiller. Rincer deux fois par 0,5 mL d'éther. Réaliser la distillation sous pression réduite (trompe à eau, pression d'environ 25 mbar). Peser au préalable les ballons récepteurs. Si l'on dispose d'un séparateur à trois ou quatre voies : recueillir dans le premier ballon le produit distillant vers 60 °C (fraction 1), puis passer au deuxième ballon pour recueillir le mélange distillant entre 65 et 89 °C (fraction 2), et enfin recueillir la fraction 3 distillant entre 89 et 92 °C dans le troisième ballon. Si l'on ne dispose que d'un séparateur à deux voies : recueillir dans le premier ballon les produits distillant entre 60 et 89 °C, puis changer de ballon pour recueillir la fraction distillant entre 89 et 92 °C. Noter les températures observées ainsi que les masses recueillies.

Si l'on souhaite travailler avec des quantités plus petites, par exemple dix fois moins, il faudra préférer une purification par chromatographie sur gel de silice (15 g de gel de silice, éluant 1 : 1 éther/éther de pétrole, 300 mL, fractions de 6 mL) en remplacement de la distillation. Analyser les fractions par CCM, avec l'éther comme éluant. Les fractions 6 à 9 fournissent le produit de rapport frontal R_f = 0,55, et les fractions 18 à 27 le produit de R_f = 0,32 (rendement 38 %).

Caractérisation des produits

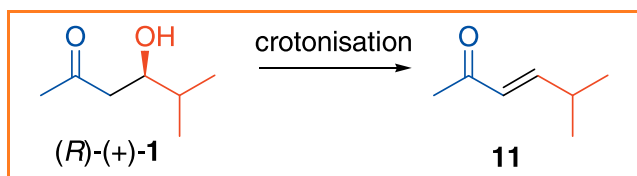
Comparer les points d'ébullition observés et les données.

Analyser par chromatographie sur couche mince, le mélange brut de réaction et les différentes fractions de distillation. On utilisera une plaque recouverte de gel de silice traitée par un chromophore fluorescent à 254 nm et de l'éther éthylique comme éluant. On révélera sous une lampe UV (254 nm), puis par trempage dans une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (5 g pour 100 mL) suivi d'un chauffage vers 100-150 °C (décapeur thermique ou plaque chauffante). Ne pas chercher à détecter les réactifs car ils sont trop volatils.

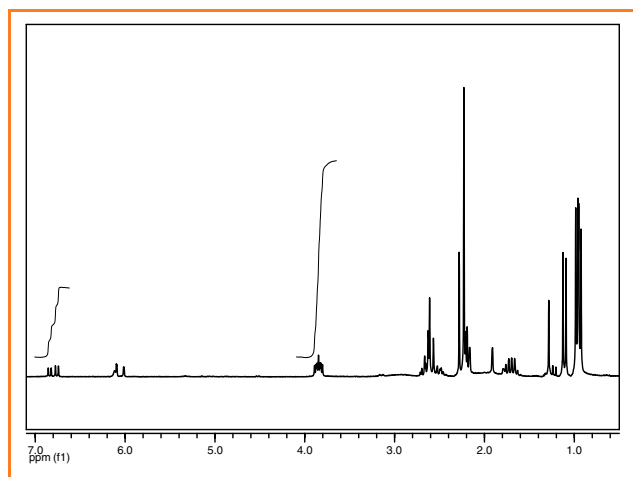
Dans une fiole jaugée de 10 mL, préparer une solution de 100 mg de la fraction de distillation entre 89 et 92 °C dans le chloroforme. A l'aide du polarimètre, mesurer à 589 nm (raie D du sodium) l'angle α de rotation de la lumière polarisée ayant traversé la solution. Comparer les valeur et signe de α avec ceux obtenus par les étudiants ayant travaillé avec la D-proline ou la proline racémique. Utiliser la loi de Biot pour calculer le pouvoir rotatoire spécifique et déterminer la pureté optique po (po = [α]_{mesuré}/[α]_{substance énantiopure}).

Exploitation des résultats

- La chromatographie sur couche mince (CCM) montre la formation de deux produits qui ont été séparés lors de la distillation. Celui de R_f = 0,32 (éther), révélé uniquement par le traitement à l'acide phosphomolybdique, est isolé pur dans la fraction de distillation entre 89 et 92 °C et contient donc la 4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1**. L'autre de R_f = 0,55 (éther), qui est révélé sous UV et par l'acide phosphomolybdique, est isolé pur dans la fraction de distillation vers 60 °C. Il correspond à la (E)-5-méthylhex-3-èn-2-one **11**, qui résulte de la crotonisation de l'aldol

Figure 11 - Crotonisation de l'aldol **1**.

attendu **1** (figure 11). On remarquera que l'aldol **1** migre moins facilement sur la plaque que le produit de crotonisation **11** car son groupe hydroxyle interagit avec la silice par liaison hydrogène. Notez aussi que **11** contient un chromophore ($O=C-C=C$) qui absorbe intensément en UV. La formation de **1** et **11** peut aussi être mise en évidence en analysant le produit brut par RMN du proton (figure 12). La proportion **1/11**, déterminée par intégration des signaux à 3,85 (1 H de **1**) et 6,86 ppm (1 H de **11**) est de 3/1. Les auteurs de la publication originale [10] n'observent pas la réaction de crotonisation car ils utilisent des conditions réactionnelles un peu différentes : un mélange réactionnel très dilué (concentration en aldéhyde de 0,04 M, ici 0,2 M), des réactifs très purs et anhydres. Si la concentration en aldéhyde est portée à 0,5 M, la proportion **1/11** devient égale à 2/1.

Figure 12 - Spectre RMN du proton du mélange réactionnel brut (200 MHz, $CDCl_3$, 20 °C).

- La proline n'est pas totalement soluble dans le mélange DMSO/acétone. Le mélange réactionnel devient limpide au bout de 15-30 minutes et on retrouve un précipité à la fin de la réaction, ce qui est cohérent avec une catalyse homogène.
- La masse d'aldol **1** généralement obtenue (fraction 3) varie entre 1,32 et 2,61 g, ce qui correspond à des rendements de 25-49 %. La distillation doit être soigneusement surveillée car les deux produits co-distillent (masse de fraction 2 : 0,82-0,45 g). Si l'on ne détecte pas assez tôt le deuxième palier de distillation, le rendement en **1** peut devenir très bas, mais la pureté est alors excellente... La masse de la fraction 1 qui contient **11** est d'environ 0,65 g (rendement de 14 %).
- Les spectres RMN du proton et du carbone de **1** sont donnés figures 9 et 10. Dans ce composé chiral, les deux méthyles du groupe isopropyle et les deux protons du CH_2 sont diastéréotopiques [1, 22]. Cela implique pour les

méthyles que les deux carbones ont des déplacements chimiques différents ainsi que les deux groupes de protons. De même, les deux protons du CH_2 ont des déplacements chimiques différents et aussi des constantes de couplage différentes avec le $CH-O$. Le signal correspondant, appartenant à un système ABX, ne peut pas être analysé au premier ordre [22]. L'analyse des autres signaux est habituelle. Par ailleurs, la détermination de la constante de couplage ($J = 16$ Hz) entre les protons éthyléniques de **11** permet d'attribuer la stéréochimie *E* à la double liaison ($J_{(E)} CH=CH = 11-18$ Hz, $J_{(Z)} CH=CH = 6-12$ Hz [22]).

- L'expérience réalisée avec la L-proline, totalement éliminée par les lavages aqueux et la distillation, conduit à **1** chimiquement pur et optiquement actif, dont le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ est positif et égal à 67,2 (solution dans le chloroforme). On a donc obtenu la (+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one (dextrogyre). L'attribution de la configuration du carbone asymétrique créé est faite par comparaison avec la littérature connue au moment du travail [15] : l'aldol *S* est lévogyre, c'est donc l'aldol *R* qui est obtenu ici. Une détermination fiable de l'excès énantiomérique est difficile au laboratoire de travaux pratiques. Une méthode de choix est la chromatographie gazeuse (CPG) ou liquide (CPL) utilisant une colonne chirale [1] (voir un exemple de chromatogramme mettant en œuvre **1** référence [17]). Nous avons analysé le produit **1** obtenu en TP par CPG sur une colonne capillaire Restek (Rt- γ DEXsa) dont la silice est greffée par des γ -cyclodextrines et avons trouvé un ee de 86 %. La mesure du pouvoir rotatoire permet aussi d'évaluer l'excès énantiomérique, puisque la pureté optique po est égale à ee si l'on suppose que le pouvoir rotatoire d'un mélange est la somme des pouvoirs rotatoires des constituants du mélange et si l'on remarque que pour un couple d'énantiomères, les pouvoirs rotatoires spécifiques sont égaux en valeur absolue et opposés. La pureté optique trouvée par les étudiants en utilisant le pouvoir rotatoire spécifique de la référence [20] varie entre 67 et 88 %. Cette mesure dépend un peu de la température et énormément de la pureté chimique des échantillons et l'on doit faire très attention aux contaminations par une substance achirale ou pire, chirale, comme par exemple l'auxiliaire chiral.

Conclusion

Une introduction à la synthèse asymétrique peut être présentée à des étudiants débutant en travaux pratiques de chimie organique. La manipulation est basée sur une réaction d'aldolisation, dont le bilan est généralement introduit dans un cours de base de chimie organique. Le mode opératoire utilise comme auxiliaire chiral la L-proline, un acide α -aminé naturel bon marché, ainsi que des réactifs très courants et met en œuvre les techniques de base d'extraction, distillation sous pression réduite, chromatographie sur couche mince et polarimétrie. La (R)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one peut ainsi être préparée avec une très bonne pureté optique et un rendement acceptable.

Les développements sur l'aldolisation asymétrique illustrent de manière concrète des concepts et problématiques modernes de la chimie organique. Ils devraient intéresser les enseignants des premières années après le baccalauréat et aussi les étudiants impliqués dans des projets des Olympiades de la chimie ou TIPE.

Remerciements

Les auteurs remercient Frédéric Lassagne, technicien au laboratoire de travaux pratiques, pour son assistance très efficace et précieuse, Nicolas Richy, technicien au laboratoire de synthèse et électrosynthèse organiques, pour la réalisation de la chromatographie chirale en phase vapeur et Marie Annick Maréchal, professeur agrégé à l'Université de Rennes 1, pour sa relecture attentive.

Références

- [1] Collet A., Crassous J., Dutasta J.P., Guy L., *Molécules Chirales : Stéréochimie et Propriétés*. EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, **2006**.
- [2] Kagan H., La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs, *L'Act. Chim.*, nov.-déc. **2003**, p. 10.
- [3] Agbossou-Niedercom F., Synthèses asymétriques, *L'Act. Chim.*, mai-juin **2002**, p. 80.
- [4] Riant O., Catalyse énantiosélective, *L'Act. Chim.*, avril-mai **2003**, p. 39.
- [5] Carpentier J.-F., Bulliard M., Applications industrielles récentes de la catalyse homogène : exemples choisis, *L'Act. Chim.*, mai-juin **2002**, p. 59.
- [6] Seyden-Penne J., *Synthèse et catalyse asymétriques : Auxiliaires et ligands chiraux*, EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, **1994**.
- [7] Seyden-Penne J., Méthodes de synthèse stéréo- et énantiosélective, *Méthodes et techniques de la chimie organique*, D. Astruc (éd.), EDP Sciences/Grenoble Sciences, **1999**, p. 87.
- [8] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/index.html
- [9] Astruc D., *Chimie organométallique*, EDP Sciences/Grenoble Sciences, **2000**.
- [10] List B., Lerner R.A., Barbas III C.F., Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 2395.
- [11] Carey F.A., Sundberg R.J., *Chimie organique avancée, tome 2. Réactions et synthèses*, De Boeck & Larcier, **1997**.
- [12] Smith M.B., March J., *March's advanced organic chemistry*, 5th ed., Wiley, **2001**.
- [13] *Modern Aldol Reactions*, R. Mahrwald (ed), Wiley-VCH, **2004**.
- [14] Eichenauer H., Friedrich E., Lutz W., Enders D., Regiospecific and enantioselective aldol reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, p. 206.
- [15] Barbas III C.F., Wang Y.F., Wong C.H., Deoxyribose-5-phosphate aldolase as a synthetic catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, p. 2013.
- [16] Markgraf J.H., Fei J.F., Ruckman R., Preparation of (S)-(+)-5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydro-1,6-(2H,7H)-naphthalenedione: an undergraduate experiment in asymmetric synthesis, *J. Chem. Educ.*, **1995**, 72, p. 270.
- [17] http://pubs3.acs.org/acs/journals/supporting_information.page?in_manuscript=ja0510156 (fichier « supporting information », p. 21-22).
- [18] List B., The ying and yang of asymmetric aminocatalysis, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 819.
- [19] Northrup A.B., MacMillan D.W.C., Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions, *Science*, **2004**, 305(5691), p. 1752.
- [20] Tang Z., Yang Z.H., Chen X.H., Cun L.F., Mi A.Q., Jiang Y.Z., Gong L.Z., A highly efficient organocatalyst for direct aldol reactions of ketones with aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 9285.
- [21] Muir D.M., Parker A.J., The E2C mechanism in elimination reactions, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, p. 3201.
- [22] Günther H., *La spectroscopie de RMN*, Masson, **1994**.



J. Vidal



F. Mongin



S. Dérien

Joëlle Vidal (auteur correspondant) et **Florence Mongin** sont professeurs dans le laboratoire « Synthèse et électrosynthèse organiques »¹ et **Sylvie Dérien** est maître de conférences dans le laboratoire « Catalyse et organométalliques »² de l'Université de Rennes 1.

¹ Université de Rennes 1, UMR CNRS 6510 « Synthèse et électrosynthèse organiques », Bât. 10 A, Campus de Beaulieu, CS 74205, 35042 Rennes Cedex.
Tél. : 02 23 23 57 33.

Courriel : joelle.vidal@univ-rennes1.fr

² Université de Rennes 1, UMR CNRS 6226 « Catalyse et organométalliques », Bât. 10 C, Campus de Beaulieu, CS 74205, 35042 Rennes Cedex.



Un laboratoire de TP de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris. © ENSCP.

Évolution historique des concepts d'acide et de base

Latifa Ouertatani et Alain Dumon

Résumé

La construction du champ conceptuel relatif aux acides et aux bases occupe une place importante dans l'enseignement de la chimie ; du collège à l'université, les élèves vont passer de la simple prise en compte des propriétés fonctionnelles (action sur les indicateurs et les matériaux) à la modélisation au niveau particulier (molécules et ions). Elle a également occupé une place centrale dans le développement des connaissances chimiques. Elle a suscité ou accompagné des changements de cadres théoriques, ce qui a entraîné de profondes évolutions aussi bien au niveau des définitions des acides et des bases que de la représentation de leur action réciproque ou de leurs forces relatives. C'est à la longue histoire de cette construction qu'est consacré cet article.

Mots-clés

Histoire, acides, bases, définitions, force des acides et des bases.

Abstract

Historic evolution of the acid and base concepts

The construction of the conceptual field relating to the acids and the bases occupies an important place in the teaching of chemistry; from lower secondary school to university, the students will pass from the simple consideration of the functional properties (action on indicators and materials) to the modelling at the particular level (molecules and ions). It also occupied a central place in the development of chemical knowledge. It has given rise or accompanied changes of theoretical frames, which involved profound evolutions as well at the level of definitions of the acids and bases as representation of their mutual action or their relative strengths. It is to the lengthy story of this construction that this paper is devoted.

Keywords

History, acids, bases, definitions, acid-base strength.

Les notions d'acide et d'acidité appartiennent à la vie quotidienne. Qui n'a jamais entendu parler du goût acide d'un aliment ou de l'acidité d'une boisson ? Par contre, celle de base, qui a mis du temps à remplacer celle d'alcali dans l'esprit des chimistes, a une signification éloignée de l'idée que l'on peut s'en faire à partir du sens commun. En 1786, Guyton de Morveau écrivait dans le chapitre chimie de l'*Encyclopédie Méthodique* [1] : « On est convenu dans le langage ordinaire, d'appeler acide toute substance qui excite sur la langue une sensation vive et piquante ; mais dans le langage de la science, cette explication ne donnerait qu'une idée bien imparfaite de ce qu'on doit entendre par le mot acide, parce que cette saveur n'est qu'un des plus faibles effets de l'action des acides, quoiqu'elle dérive nécessairement des propriétés bien plus importantes qui sont essentielles à tous les corps de cette classe. » L'histoire de la construction des idées sur ces propriétés repose sur quelques-uns des plus grands noms de la chimie comme Boyle, Lémery, Lavoisier, Berthollet, Davy, Thenard, Gay-Lussac, Liebig, Arrhenius, Brønsted, Lewis, etc.

Les acides et les « bases » caractérisés par leurs propriétés perceptives

Le commencement de l'élaboration du champ empirique [2-5]

Le premier acide connu depuis l'Antiquité était le vinaigre et c'est sa saveur qui donna le nom à la classe des composés ayant des propriétés voisines : les acides (du latin *acidus* : aigre). Le terme d'« alcali » dérive de l'arabe *al-kali*, cendres de plantes. Geber (Abu Musa Jâbir Ibn Hayyan Al-Sufi), le plus célèbre alchimiste arabe, fut l'un des premiers à préparer et utiliser l'huile de vitriol (notre acide sulfurique H_2SO_4 , mais impur), « l'eau forte » (notre acide nitrique HNO_3) et « l'eau régale », *aqua régis* en latin, dénommée ainsi car elle avait pour propriété de dissoudre le « roi » des métaux (l'or). Il a aussi décrit la distillation du vinaigre en vue de l'obtention de « l'esprit de vinaigre » (notre



Figure 1 - Geber (721-815).

acide acétique), la préparation de l'alkali végétal caustique (notre KOH) à partir des cendres et celle de la chaux (notre CaO) par calcination du calcaire. Il savait également préparer l'alkali végétal ou sel de tartre (notre K_2CO_3) par la combustion des végétaux terrestres et l'alkali marin (notre Na_2CO_3) par l'incinération des plantes marines et la lixiviation de leurs cendres. Notons qu'à cette époque, le carbonate de sodium était également connu sous les dénominations d'alkali minéral commun ou de natron. Au XV^e siècle, Basile Valentin est le premier à mentionner l'esprit de sel (notre chlorure d'hydrogène) qu'il obtient en distillant le sel marin avec le vitriol, mais c'est Johann Rudolph Glauber qui préparera en 1648 l'acide du sel marin (notre acide chlorhydrique) par dissolution dans l'eau de l'esprit de sel, ainsi que l'esprit de nitre (notre acide nitrique).

C'est à Robert Boyle (1627-1691) que l'on doit la première méthode de classification des substances suivant leur caractère acide ou alkali. Ayant étudié de façon systématique les liqueurs colorées d'origine végétale (teinture de tournesol, carmin de cochenille, sirops de violettes et autres fleurs...), il observe que les substances acides modifient la couleur bleue du sirop de violette, qui devient rouge en leur présence, et que les alkalis lui donnent une couleur verte. Il trouve aussi que certaines substances ne modifient pas la couleur des « indicateurs » et en conclut qu'elles sont neutres. On doit ajouter que Glauber et Boyle reconnurent la notion de « force relative des acides », définie par la possibilité de déplacement d'un acide par un autre.

Les premières modélisations des acides, des alkalis et de leur interaction

C'est dans le cadre de la philosophie mécaniste (où la forme et le mouvement expliquent le comportement de la matière) que les premières modélisations ont été proposées : la saveur piquante des acides est due à leurs corpuscules acérés et tranchants (Boyle) ; les particules des acides sont pourvues de petites aiguilles très fines ; les alkalis, au contraire, sont des particules poreuses en forme de gaine (André François, 1667, [5]). Mais la modélisation la plus complète est celle proposée en 1675 par Nicolas Lémery (1645-1715) dans son *Cours de chimie* : « [...] je dirai que l'acidité d'une liqueur consiste dans des parties de sel pointues, lesquelles sont en agitation ; et je ne crois pas que l'on me conteste que l'acide n'ait des pointes, puisque toutes les expériences le montrent » et « L'alkali est une matière composée de parties roides et cassantes, dont les pores sont figurés de façon que les pointes acides y étant entrées, elles se brisent et écartent tout ce qui s'oppose à leur mouvement et selon que les parties qui composent cette matière sont plus ou moins solides, les acides trouvant plus ou moins de résistance, ils font une plus forte ou une plus faible effervescence » [6]. La force d'un acide dépend de la finesse des pointes de ses particules, c'est-à-dire de la capacité à pénétrer les pores des corps qu'il attaque. La réaction entre un acide et un alkali est vue comme un combat dans lequel l'acide perd ses pointes : « [...] l'acide rompt ses pointes, principalement dans les alkalis bien compactes, en sorte que quand on le veut retirer il a perdu presque toute son acidité et il retient seulement une certaine âcreté »⁽¹⁾.

Une autre modélisation de l'action des acides sur les métaux et les alkalis est proposée par Isaac Newton (1642-1727). Dans le *Traité d'optique* [7], parmi les nombreux exemples de phénomènes donnés par Newton à l'appui de sa thèse selon laquelle les forces d'attraction des particules

sont responsables de la cohésion des corps ainsi que des opérations chimiques, on relèvera un exemple relatif aux acides : « *N'est-ce pas pour la même raison (l'esprit acide est plus fortement attiré par un corps fixe que par l'eau) que l'eau et les esprits acides qui se trouvent ensemble dans le vinaigre, dans l'eau forte et l'esprit de sel, s'unissent et s'élèvent ensemble dans la distillation ; mais que si l'on verse ce menstrue⁽²⁾ sur du sel de tartre (K_2CO_3), ou sur du plomb, du fer, ou quelque autre corps fixe que ce soit qu'il puisse dissoudre, les esprits acides attachés alors au corps fixe par une plus forte attraction laissent échapper l'eau.* » La philosophie newtonienne conduira à la notion d'affinité d'attraction et à la construction des tables d'affinité.

Des règles pour prévoir l'action d'un acide sur un alkali ou un métal

En ce début de XVIII^e siècle, les chimistes comme G.E. Stahl (1660-1734) en Allemagne ou H. Boerhaave (1668-1738) en Hollande avaient remarqué que les acides qui attirent les alkalis ne les attirent pas tous de la même manière. Par exemple, Boerhaave écrira en 1732 : « *Les acides plus forts se joignent toujours à cet alkali dont ils ont chassé un acide plus faible, et qu'ainsi ils se logent dans la place que celui-ci a abandonnée. Que le sel ainsi régénéré, après avoir perdu les propriétés qui lui avaient été communiquées par ce dernier acide, qui a été chassé, devient d'une nature fort approchante du sel d'où a été tiré l'acide qui s'est uni le dernier avec la base alcaline* » [8]. On notera qu'apparaît ici, comme chez Stahl d'ailleurs, le terme de base.

Des tables vont être établies avec l'objectif de pouvoir prévoir les actions réciproques (qui seront dites de double décomposition) entre substances chimiques. C'est ainsi qu'en 1718, Étienne-François Geoffroy (1672-1731) propose dans un mémoire présenté à l'Académie des sciences intitulé *Des différents rapports* (le terme affinité ne fut utilisé par Geoffroy qu'en 1720) *observés en chimie entre différentes substances* [9], une table « où d'un coup d'œil on peut voir les différents rapports qu'elles ont les unes avec les autres. » Ces substances sont d'une part les « esprits acides » auxquels sont comparés les « sels alkalis », les « sels alkalis volatils », les « terres absorbantes » (la craie, la chaux, la magnésie, l'alumine, qui n'étaient pas distinguées à l'époque), et les substances métalliques. Tobern Olof Bergman (1735-1784) établira en 1783 une table plus étendue des affinités (qu'il dénomme « électives »).

Rouelle et le concept de base

C'est Guillaume François Rouelle (1703-1770) qui introduit explicitement le premier le concept de base dans deux mémoires présentés à l'Académie des sciences (1744 et 1754). Il cite d'abord la notion de « sel neutre », puis opère la distinction des sels en « sels acides », « sels moyens » (ou « sels neutres parfaits ou salés ») et « sels avec excès de base ». Pour lui, un sel est formé d'un acide et d'une substance qui joue le rôle de base et lui confère une forme concrète ou solide : « [...] par exemple, tous les sels formés par l'acide vitriolique qui sont dans une même section forment un genre, et je tire le caractère spécifique de la base de chaque sel : ainsi l'acide vitriolique uni à un alkali fixe, à un alkali volatil, à une terre absorbante et à une substance métallique, fait autant d'espèces. » Il convient de noter que la notion de base, introduite explicitement par Rouelle mais qui

apparaissait dans d'autres travaux, comme ceux de Stahl ou de Boerhaave, était beaucoup plus large qu'aujourd'hui.

L'état de la question sur les acides et les « bases » avant Lavoisier [2, 4, 10]

Dans l'*Encyclopédie* de Diderot et D'Alembert [11], les acides sont toujours définis par rapport à leurs propriétés sensibles : ils piquent la langue et lui causent en même temps un sentiment d'aigreur. Les acides et les alkalis se reconnaissent à l'effervescence qui se fait lorsqu'on les met en présence et au changement de couleur qu'ils causent à certains corps. Les acides minéraux (« vitriolique, nitrique, du sel marin, esprit de soufre fixé par la cloche ») ont un pouvoir dissolvant plus fort que les végétaux (« vinaigre, esprit de vinaigre, sucs des pommes sauvages, des citrons, d'oranges, d'épine-vinette, de tamarin »), eux-mêmes plus forts que les animaux (« acides des fourmis, du lait »). Les alkalis sont soit fixes (« alkali minéral, naturel ou terreux « natrum », alkali marin ou sel de soude, alkali tartareux, sel de tartre, nitre fixé »), soit volatils (« sel ammoniacal » ou « alkali animal »).

Entre les années 1750 et 1780, le cadre théorique n'évoluera pas, mis à part la notion de base qui va s'ancrer dans les esprits. Le référent empirique va par contre évoluer suite au développement de la chimie pneumatique et aux travaux menés par Bergman pour établir sa table d'affinité qui l'amènent à mettre au point des procédés d'identification des espèces chimiques en solution. C'est ainsi que « l'esprit acide de soufre », connu depuis le XVI^e siècle, devient l'acide sulfureux⁽³⁾ par dissolution dans l'eau, « l'esprit de sel » devient l'acide muriatique, « l'air nitreux » devient l'acide nitreux et « l'alkali volatil », l'ammoniaque. La dissolution du « gaz sylvestre » de Van Helmont ou de « l'air fixe » de Black permettra de mettre en évidence le caractère acide du gaz qui deviendra acide carbonique. Plusieurs autres acides ont été découverts durant cette période : arsénique (Macquer, Brandt, Scheele), boracique (Homberg), fluorique (Scheele), phosphorique (Margraff, Scheele), prussique (Scheele, Berthollet), succinique (Barchusen), sulfhydrique (Rouelle, Scheele). On doit également au Suédois Carl Von Scheele (1742-1786) la caractérisation de nombreux acides « animaux et végétaux » : il isole successivement les acides tartrique, oxalique (de oseille), formique, urique, lactique, mucique, citrique, malique (de *malum* : pomme), gallique et benzoïque (extrait du *benjoin*). Du côté des alkalis, Duhamel est le premier, en 1736, à établir une différence entre la soude et la potasse, et en 1755, c'est Black qui est le premier

à distinguer les alkalis caustiques des alkalis doux : les alkalis et les terres sont caustiques lorsqu'ils sont débarrassés de l'air fixe (CO_2) qu'ils contiennent.

Dans son ouvrage *Théorie des affinités* publié en 1777 [12], Wenzel émet l'idée que puisque des quantités b, b', b"... de différentes bases peuvent saturer exactement une même quantité d'acide a, ces quantités sont dites *équivalentes*. De là, dérive la notion d'équivalence.

Claude Louis Berthollet (1748-1822) fait le point en 1803 sur les connaissances de la fin du XVIII^e siècle concernant « L'action réciproque des acides et des alcalis » [13]. On y trouve un certain nombre d'idées pouvant être mises en parallèle avec les connaissances actuelles :

- Apparaît la notion de ce que l'on appelle aujourd'hui les composés amphotères : « Il y a des substances qui se conduisent comme des acides avec les bases alcalines, et comme des alcalis avec les acides. »

- La réaction de neutralisation y est définie explicitement : « Les acides ont pour caractère distinctif de former par leur union avec les alcalis des combinaisons dans lesquelles on ne trouve plus les propriétés de l'acidité et de l'alcalinité, lorsque les proportions de l'acide et de l'alcali sont telles quelles donnent le degré de saturation qu'on appelle *neutralisation*. » (L'alcalimétrie, comme méthode d'analyse volumétrique à liqueur titrée en présence d'indicateurs colorés, sera introduite en 1806 par Descroizilles).

- Pour Berthollet, la force d'un acide se mesure à sa capacité de saturation : « Un acide est d'autant plus puissant, qu'à poids égal il peut saturer une plus grande quantité d'alcali [...]. »

- Et cette force semble dépendre de la concentration de la solution et non pas être une des caractéristiques propres à l'acide : « [...] un acide peut être étendu par une quantité plus ou moins grande d'eau ; et par là la quantité qui peut se trouver dans la sphère d'activité peut être tellement affaiblie, qu'elle ne suffise point pour vaincre la force de cohésion que le même acide plus concentré pourrait surmonter, c'est ordinairement dans ce sens qu'on appelle un acide fort ou faible. »

Les acides et les bases caractérisés par un « élément » entrant dans leur composition

Le point de vue de Lavoisier : les acides sont caractérisés par le principe oxygène

Des diverses expériences réalisées sur la combustion (du phosphore, du soufre, du carbone, en particulier dans l'air et « l'air éminemment pur » – notre dioxygène), sur l'air nitreux et sur la calcination des métaux, Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794) propose en 1777 une théorie complète de la combustion [9] dans laquelle il dit que : « Le corps brûlé est généralement changé en un acide par sa combinaison avec l'air pur ; dans les mêmes conditions, les métaux se transforment en chaux métalliques. » Ce mémoire sera suivi en 1778 de celui intitulé *Considérations générales sur la nature des acides* [9] dans lequel apparaît pour la première fois le « principe oxygène » : « [...] je désignerai dorénavant l'air déphlogistiqué (de Priestley) ou air éminemment respirable dans l'état de combinaison et de fixité, par le nom de principe acidifiant, ou si l'on aime mieux la même signification sous un mot grec, par celui de principe oxygène [...]. » Pour Lavoisier [14], tous les acides contiennent de

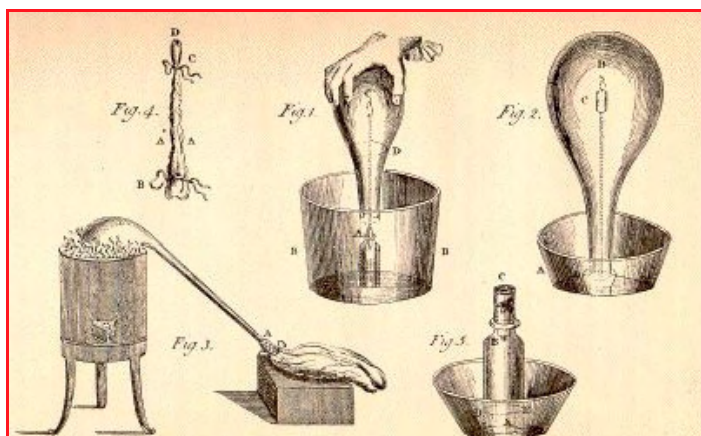


Figure 2 - Le matériel utilisé par Scheele pour ses travaux sur les gaz.

l'oxygène, et cet élément forme avec la plupart des substances métalliques des composés à caractère alcalin connus sous le nom de « chaux métalliques » (sauf pour certains métaux comme le fer, où un excès d'oxygène leur confère un caractère salin ou même acide).

Lavoisier a une conception binaire de la composition des acides, des bases et des sels métalliques. Tous les acides sont formés du principe oxygène et d'une base (les substances simples *non métalliques* ou *métalliques*) ou d'un radical (si la base n'est pas connue) dont le nom servira à la désignation spécifique de chaque acide (acides sulfurique, phosphorique, carbonique...). Le nom de l'acide correspondant au degré de saturation supérieur se terminera en *ique*, l'autre en *eux*. Les sels neutres résultent de la combinaison des acides et des « bases salifiables » dont Antoine François de Fourcroy, disciple de Lavoisier, justifiera la dénomination en 1800 [15] : « Le nom de bases leur convient en général, parce qu'elles fixent en quelque sorte les acides, qu'elles leur ôtent ou rendent nulle la volatilité des plus évaporables, qu'elles masquent, enveloppent et détruisent par leur union les caractères acides, et déterminent par leur combinaison avec ces corps, les espèces des sels... et semblent d'après cela en constituer l'essence. » Cette conception dualiste (que l'on peut résumer en écrivant : acide = radical + oxygène, base = métal + oxygène et sel = base + acide) amènera Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) à donner $\text{FeO} \cdot \text{SO}_3$ comme formule représentative du sulfate de fer et $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{SO}_3$ pour l'acide sulfurique « liquide ».

Mais un acide au moins pose difficulté : l'acide du « sel marin » ou « acide muriatique » (nom proposé par Bergman et Berthollet – du latin *muria* donné anciennement au sel marin). En effet, la mise en évidence de la présence d'oxygène dans le gaz sec échoue, malgré les efforts des expérimentateurs, dont Lavoisier lui-même.

La remise en question de la théorie de Lavoisier [10, 16]

Berthollet montre que la base ammoniacale n'est constituée que d'azote et d'hydrogène (1784), que l'acide prussique n'est constitué que d'hydrogène, d'azote et de carbone (1786) et l'acide sulfhydrique de soufre et d'hydrogène (1789). L'absence d'oxygène dans ces composés acides le conduit le premier à s'interroger, en 1803, sur la généralité de la théorie de Lavoisier : « L'hydrogène sulfuré qui possède réellement les propriétés d'un acide, prouve directement que l'acidité n'est pas toujours due à l'oxygène. »

En ce qui concerne les bases salifiables, c'est l'invention de la pile de Volta et l'utilisation de générateurs de plus en plus puissants pour réaliser des électrolyses qui a permis d'en déterminer leur composition. En 1807, Humphry Davy (1778-1829) découvre la base de la potasse (le métal « potassium »), celle de la soude (le « sodium »), puis celles des « terres absorbantes » (calcium, strontium, baryum et magnésium).

Mais le mystérieux radical de l'acide muriatique qui intriguait tant Lavoisier gardait son secret. Scheele avait obtenu un gaz nouveau en traitant l'acide muriatique par l'oxyde de manganèse. Comme lors de sa préparation, il est constaté que le métal perd de son oxygène, et qu'il pensait que cet oxygène se porte sur l'acide, Lavoisier donne à ce radical le nom « d'acide muriatique oxygéné ». Les faits expérimentaux semblaient conforter le caractère acide de ce radical puisque sa solution dans l'eau (notre eau de chlore)

TABLEAU des Radicaux ou bases oxidables & acidifiables, composés, qui entrent dans les combinaisons à la manière des substances simples.

Noms des Radicaux.	Observations.
Radicaux oxides ou acidifiables composés, du type minéral.	Radical nitro-muriatique, ou radical de l'eau régale.
Radicaux hydrocarbonés, ou carbon-hydrogènes du type végétal, fessibles d'être oxides & acidifiés.	Radical tartarique. Radical malique. Radical citrique. Radical pyro-lignique. Radical pyro-mucique. Radical pyro-tartarique. Radical oxalique. Radical acétique. Radical formique. Radical benzoïque. Radical camphorique. Radical gallique.
Radicaux hydrocarbonés ou carbon-hydrogènes du type animal dans la composition desquels entre presque toujours l'azote & souvent le phosphore, & qui sont fessibles d'être oxides & acidifiés. XL.	Radical lactique. Radical saccharolactique. Radical formique. Radical bormique. Radical sébacique. Radical lithique. Radical prussique.

Figure 3 - Les radicaux de Lavoisier.

présente un caractère acide. De nombreuses expériences, qui échouèrent, seront réalisées par Davy en Angleterre et par Louis-Jacques Thenard (1777-1857) et Louis-Joseph Gay Lussac (1778-1850) en France pour essayer de mettre en évidence l'oxygène de ce radical. En 1809, Thenard et Gay Lussac envisageront, sans grande conviction tant ils étaient attachés à la théorie de Lavoisier, une hypothèse possible : « Alors, ni l'acide muriatique oxygéné, ni l'acide muriatique ne contiendrait d'oxygène : l'acide muriatique ne serait que l'acide muriatique oxygéné plus de l'hydrogène. » L'année suivante, Davy identifie l'acide muriatique oxygéné à un corps simple (nommé chlore, du mot grec *chloros*, jaune verdâtre) qui forme l'acide muriatique en se combinant avec l'hydrogène. La prise en considération de la composition des acides sulfhydriques (Berthollet) et fluorique (Gay Lussac et Thenard, 1809), la découverte de l'acide iodhydrique (Gay Lussac, 1814) et les études sur l'acide prussique (Gay Lussac, 1815) amènent Gay Lussac à introduire, à côté des acides oxygénés ou « oxacides », la classe des acides hydrogénés ou « hydracides ». En 1815, Davy émet l'idée que c'est l'hydrogène qui convertit le chlore en acide pour former l'acide muriatique. Il n'en généralise cependant pas que c'est l'hydrogène qui est responsable de l'acidité pour tous les acides. De son côté, Dulong (1815) émet l'hypothèse que l'acide oxalique peut être considéré comme composé d'acide carbonique et d'hydrogène, et que les acides sulfurique et nitrique sont des combinaisons hydrogénées des radicaux SO^4 et NO^3 . Cependant, si les bases d'une théorie générale des acides sont ainsi posées, l'attachement des chimistes de l'époque à la théorie de Lavoisier fait qu'elles auront beaucoup de mal à s'imposer.

Le triomphe des idées de Davy et Dulong : les acides sont des combinaisons hydrogénées [16]

C'est à un chimiste allemand, Justus von Liebig (1803-1873), que l'on doit d'avoir fait triompher les idées de Davy et de Dulong. En 1838 [9], il définit les acides comme « *certaines composés hydrogénés dans lesquels l'hydrogène est remplacé par un métal* » et précise d'une part : « *Quant on met en présence un acide et un oxyde métallique, dans la plupart des cas l'hydrogène s'élimine à l'état d'eau* », et d'autre part : « *[...] la capacité de saturation d'un acide dépend de la quantité d'hydrogène qu'il contient, ou bien d'une portion de cet hydrogène [...]* ». Les acides sont alors considérés comme des composés contenant de l'hydrogène « échangeable » contre un métal et un « radical » de nature variée. Une base en revanche est toujours un composé oxygéné et, dans sa réaction avec un acide, l'hydrogène de l'acide se combine avec l'oxygène de la base pour former de l'eau.

Charles Gerhardt (1816-1856) et son ami Auguste Laurent (1807-1853) vont contribuer à imposer la théorie des acides de Liebig (même s'ils contestent la notion de radical). Ils sont entrés dans les idées de leurs prédécesseurs (Davy, Dulong, Liebig) et sont donc opposés à la théorie dualistique que défendait Berzelius selon laquelle un acide contenait de l'eau. Au point de vue dualistique, ils opposèrent le point de vue unitaire selon lequel un acide est un corps hydrogéné dont l'hydrogène peut être échangé facilement contre une quantité équivalente d'un métal, sans que le reste de l'édifice moléculaire ne soit modifié. De cet échange résulte un sel, qui n'est plus un composé binaire renfermant d'un côté un radical oxygéné, de l'autre un métal ; c'est un tout : un groupement unique d'atomes divers. Pour Gerhardt, les acides sont des sels d'hydrogène [17] et Laurent considère l'eau comme représentant à la fois les acides (*l'acide hydrique*) et les bases (*l'oxyde d'hydrogène*) [18].

Les acides et les bases en solution aqueuse

En 1803, suite à ses travaux sur la décomposition des solutions salines par l'action du courant, Berzelius considère les sels comme formés d'un acide et d'une base. Les acides sont des oxydes électronégatifs et les bases des oxydes électropositifs. Theodor von Grothius (1785-1822) propose en 1806 et 1807 une théorie expliquant le transport invisible des « éléments » entre les deux pôles de la cellule d'électrolyse. Avec Michael Faraday (1791-1867), élève et successeur de Davy, les substances électronégatives et électropositives de Berzelius sont remplacées par les anions et les cations [19]. Ces ions servent de porteurs du courant. Mais quelle est leur composition ? John Frederic Daniell (1790-1845) retient, autour de l'année 1839, l'opinion émise par Davy que pour les sels métalliques, le métal forme un des ions, et l'ensemble des autres éléments, le second ion. Par exemple, dans le cas du sulfate de cuivre, il faut considérer comme cation le cuivre et comme anion le groupement sulfate. Sa formule sera alors CuSO_4 et non $(\text{CuO}, \text{SO}_3)$, comme le suggérait la théorie de Berzelius [20].

Friedrich Kohlrausch (1840-1910) a fait progresser les mesures de conductivité des solutions en mettant au point un procédé facile et précis pour mesurer la conductibilité des électrolytes. Ces travaux débouchèrent en 1875 sur la notion de « conductivité moléculaire ». Il a de plus montré (1878 et 1894) que l'eau très pure est très faiblement conductrice, et qu'elle contient donc peu d'ions.



Figure 4 - Arrhenius dans son laboratoire.

La dissociation électrolytique [21]

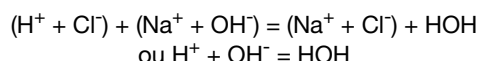
Pour interpréter le fait que la moindre force électromotrice produise un courant, Rudolf Clausius (1822-1888) propose en 1857 l'hypothèse de la décomposition partielle de la substance en solution, suivie de collisions entre les molécules qui aboutit à un état d'équilibre entre les « molécules totales » d'un électrolyte et les « molécules partielles » chargées. En s'appuyant sur les travaux de Clausius et ceux de François Raoult (1830-1901) et Jacobus Henricus van't Hoff (1852-1911), Svante Arrhenius (1859-1927) propose sa « théorie de la dissociation électrolytique » en 1887 [22]. Il part de l'hypothèse suivante : « *Dans le but d'expliquer les phénomènes électriques, nous pouvons affirmer avec Clausius que certaines molécules d'un électrolyte sont dissociées en leurs ions, qui se déplacent indépendamment les uns des autres [...]* Si, maintenant, nous sommes capables de calculer quelle proportion de molécules d'un électrolyte est dissociée en ions, nous serons capables de calculer la pression osmotique à partir de la loi de van't Hoff. » Il définit le coefficient de dissociation σ comme étant le rapport du nombre de « molécules actives » (les ions) sur la somme des nombres de « molécules actives et inactives » et le détermine en faisant le rapport de la conductivité moléculaire d'une solution donnée à la conductivité moléculaire d'une solution du même composé lorsque la dilution est très grande. Pour en arriver là, il a fallu qu'il fasse l'hypothèse que : « *pour une dilution extrême, toutes les molécules inactives d'une solution d'électrolyte sont transformées en molécules actives.* » Il s'appuie pour cela sur la loi de Guldberg et Waage relative aux équilibres, établie en 1863, et qu'il suppose vérifiée pour les solutions. Ces différentes considérations l'amèneront à formuler sa loi : « *Tous les électrolytes (en solution aqueuse) sont constitués de molécules actives (du point de vue électrique et*

chimique), et partiellement de molécules inactives, ces dernières devenant actives lorsque la dilution augmente, de telle façon que pour les solutions infiniment diluées seules les molécules actives existent. » Ainsi, dans une solution aqueuse d'un sel AB, les espèces AB, A⁻ et B⁺ sont présentes en solution, en équilibre. Les ions deviennent des particules chargées.

Wilhelm Ostwald (1853-1932) fut l'un des rares chimistes à adopter les idées d'Arrhenius. Les chimistes de l'époque avaient en effet du mal à imaginer que la dissociation puisse se produire spontanément dans l'eau sans l'assistance d'une source électrique extérieure. En 1888, Ostwald établit sa « loi de dilution » [22] qui donne la variation du coefficient de dissociation en fonction de la concentration. Dans le cas de la dissociation d'un sel AB de concentration c en ses ions, elle s'écrit $(\alpha)^2/c(1-\alpha) = k$, où α représente le coefficient de dissociation. Il attribue aux ions une charge positive ou négative égale à leur valence : K⁺, Na⁺, Cl⁻... pour les ions monovalents, Ca²⁺, Mg²⁺, S²⁻, SO₄²⁻... pour les ions bivalents, etc.

La définition ionique des acides et des bases en solution

La première conséquence de l'application de la théorie de la dissociation électrolytique aux acides et aux bases va consister en une nouvelle définition de leur force. Un acide fort sera un acide totalement dissocié en solution aqueuse [23], un acide faible est partiellement dissocié ($\alpha < 1$ % précise Ostwald [24]), mais plus l'état de dilution augmente, plus son comportement se rapproche de celui d'un acide fort. Ostwald parle également d'acides moyennement forts, comme les acides phosphorique et sulfureux dont le coefficient de dissociation dépasse 10 %. La force d'un acide ou d'une base est ainsi liée à la valeur de sa constante de dissociation. La deuxième conséquence va porter sur la définition des acides et des bases. Partant de l'hypothèse que les acides forts et les bases fortes ainsi que les sels neutres sont totalement dissociés en leurs ions (HCl en H⁺ et Cl⁻, NaOH en Na⁺ et OH⁻ et NaCl en Na⁺ et Cl⁻) et que l'eau n'est que très faiblement dissociée, Arrhenius écrit la réaction de neutralisation d'un acide fort par une base forte sous la forme :



A partir de là, les acides et les bases seront définis. Voici les définitions données par Ostwald en 1903 [24] : « On appelle acide les combinaisons dont les solutions aqueuses contiennent de l'hydrogène à l'état d'ions et bases les solutions aqueuses qui contiennent des ions oxyhydriles (OH⁻). » Il précise en outre la teneur en ions hydrogène et oxyhydrile dans l'eau pure : « une molécule-gramme des ions H⁺ et OH⁻ par dix millions de litres (en chiffres ronds) », soit 10⁻⁷ mol.L⁻¹ en notation actuelle. Dans son ouvrage, il :

- précise que la dissociation des acides « bibasiques » se fait en deux étapes symbolisées par $H_2A \rightleftharpoons H^+ + HA^-$ puis $HA^- \rightleftharpoons H^+ + A^{2-}$, et que la constante de dissociation de HA⁻ est beaucoup plus faible que celle de H₂A,
- introduit la réaction de neutralisation solution acide + solution basique → solution saline + eau,
- parle du déplacement d'équilibre lors d'un dosage,
- et propose une théorie des indicateurs colorés, selon laquelle ce sont des espèces acides ou basiques présentant des couleurs différentes suivant qu'ils sont à l'état d'ions ou

à l'état non dissocié. L'indicateur coloré passe ainsi du statut d'entité spectatrice (le sirop de violette de Boyle) à celui d'espèce acido-basique réagissant avec la solution à caractériser.

Dans le cadre de la théorie d'Arrhenius, une nouvelle grandeur sera introduite en 1909 par un biochimiste danois, Søren Sørensen (1868-1939) [22, 25]. Ayant constaté que les valeurs des concentrations en ions H⁺ dans les solutions couramment utilisées sont très faibles (10^{-7,07} pour l'eau pure), il propose de les représenter par le symbole P_H qui est la valeur numérique de l'exposant négatif de la puissance de dix. Autrement dit, $P_H = -\log_{10} C_{H^+}$. La notation pH sera introduite par Clark en 1920 [25-26] pour des raisons de commodités typographiques. La notion mettra une bonne dizaine d'années à s'imposer chez les chimistes et son utilisation se généralisera après l'invention du pH-mètre par Arnold Beckman en 1934.

De nouvelles définitions indépendantes du solvant

Elles seront basées sur la symétrie du transfert de particules entre acides et bases. Par exemple, à la fin du XIX^e siècle, Alfred Werner propose une première définition basée sur la symétrie de transfert d'ions hydroxyle selon laquelle :

- un acide serait toute espèce qui, dissoute dans l'eau, s'empare de OH⁻ ;
- une base serait toute espèce qui cède OH⁻ dans les mêmes conditions.

Définition ionique (protonique) de Brønsted et Lowry [1, 28]

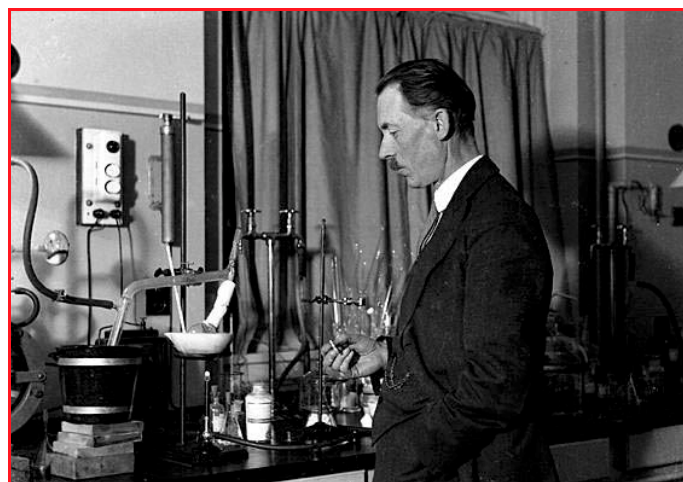
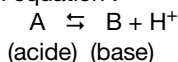


Figure 5 - Brønsted dans son laboratoire.

En 1923, à quelques mois d'intervalle, Johannes Nicolaus Brønsted (1879-1947) au Danemark [22] et Thomas Martin Lowry (1874-1936) en Angleterre [25] vont proposer des définitions reposant sur la symétrie du transfert de protons. Comme ils sont parvenus à la même conclusion indépendamment l'un de l'autre, on associe souvent leurs deux noms pour désigner la théorie.

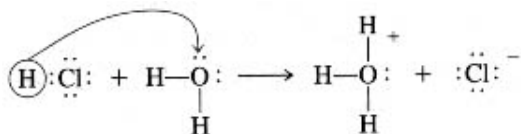
Ce qui intrigue Brønsted, c'est la définition du concept de base dans la théorie d'Arrhenius. Ce sont des hydroxydes solubles et pour expliquer la basicité de l'ammoniac, on est obligé de recourir à une formule moléculaire du type NH₄OH (base faible partiellement ionisable), or cette forme covalente

est impossible. Il propose alors de définir une base comme une substance qui fixe un ion hydrogène, et pour exprimer les propriétés basiques de l'ammoniac, il utilise l'équation $\text{NH}_4^+ \rightleftharpoons \text{NH}_3 + \text{H}^+$. Les avantages de cette définition sont d'une part de ne pas définir une base par rapport à un solvant particulier, d'autre part de montrer clairement la relation réciproque entre les propriétés acides et basiques. Il donne ensuite les définitions suivantes « *Les acides et les bases sont des substances (ou des ions) qui sont capables respectivement de céder ou de capter des ions hydrogènes.* » Définition qui peut être représentée schématiquement par l'équation :



En combinant deux équilibres acide/base simples de ce type, on peut alors représenter des réactions de neutralisation, d'hydrolyse, d'action des indicateurs colorés, etc. Ces réactions seront schématisées par l'équation : $\text{acide}_1 + \text{base}_2 \rightleftharpoons \text{acide}_2 + \text{base}_1$. Apparaît ainsi la notion de couples acide/base conjugués.

De son côté, Lowry voulait expliquer pourquoi le chlorure d'hydrogène devient un acide quand il est mélangé avec l'eau [28] : « *Cela peut s'expliquer par l'extrême réticence d'un noyau d'hydrogène à avoir une existence isolée [...] L'effet du mélange du chlorure d'hydrogène avec l'eau est probablement de fournir un accepteur au noyau d'hydrogène de telle façon que l'ionisation de l'acide conduise au transfert d'un proton d'un octet à un autre.* » Ce transfert schématisé de la façon suivante :



C'est donc Lowry qui introduit l'écriture adoptée aujourd'hui pour représenter le proton hydraté : H_3O^+ .

Une différence importante, signalée par de Vos et Pilot [27] entre les modèles d'Arrhenius et de Brønsted-Lowry, est que les acides et les bases ne sont plus définis en termes de substances mais de « particules » : les ions NH_4^+ et $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ sont des acides. Il en résulte que la définition des acides forts et faibles d'Arrhenius ne convient plus. L'ion NH_4^+ est un acide faible car il peut céder un proton à l'eau (base) suivant la réaction $\text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_3 + \text{H}_3\text{O}^+$. On ne peut plus dire que NH_4^+ est partiellement ionisé mais seulement que la constante de la réaction est faible. La force d'un acide ne peut être définie que comparativement par rapport à un autre acide. En solution aqueuse, les différents couples seront comparés au couple de référence $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$.

La définition de Brønsted-Lowry, indépendamment du fait qu'elle ne se limite pas aux solutions aqueuses, élargit notablement la classe des bases définies par Arrhenius, ces bases n'étant d'ailleurs pas forcément bases de Brønsted-Lowry. Par exemple, NaOH est une base d'Arrhenius (et de Werner) mais n'est pas une base de Brønsted-Lowry ; NH_3 est une base de Brønsted-Lowry mais pas une base d'Arrhenius. En revanche, les acides restent uniquement les acides protoniques. Elle ne permet donc pas d'expliquer le comportement des acides et des bases dans les solvants aprotiques.

D'après le modèle de Brønsted-Lowry, l'eau joue, selon les cas, le rôle d'un acide ou d'une base ($\text{AH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{A}^- + \text{H}_3\text{O}^+$; $\text{A}^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{AH} + \text{OH}^-$) : c'est un ampholyte. La

réaction d'auto-ionisation de l'eau implique donc le transfert d'un ion hydrogène d'une molécule d'eau à une autre. Comme le signale Brønsted, avec cette définition le concept de neutralité (et par conséquent la notion de neutralisation) n'existe plus, ou « *seulement par une définition arbitraire.* »

Définition électronique de Lewis [1], [27]

Gilbert Newton Lewis (1875-1946) cherche également en 1923 à donner une définition des acides et des bases ne faisant pas intervenir leur environnement chimique [22] : « *Nous sommes enclins à penser qu'une substance présente des propriétés acides ou basiques sans avoir à l'esprit un solvant particulier.* » Il développe une suggestion antérieure (1920) de Langmuir et propose la définition suivante : « *Une base est un composé susceptible de fournir une paire d'électrons pour former une liaison, un acide est un composé qui accepte une telle paire.* » Il y a alors formation d'un composé d'addition (adduit...), cela indépendamment du milieu réactionnel $\text{A} + \text{:B} \rightarrow \text{A:B}$.

Cette définition repose sur l'idée que l'acidité ne dépend pas de la présence d'un élément donné mais d'un arrangement particulier de divers composants. Elle n'avait pratiquement pas été prise en compte entre 1923 et 1938, à l'exception toutefois de Sidgwick qui l'applique en 1927 aux complexes de Werner pour justifier les liaisons entre le métal central et les ligands. Lewis revient à la charge en 1938 : « *La reconnaissance par Brønsted et son école comme bases d'ions tels que les ions halogénures ou l'ion acétate va dans le sens d'une identification de cet ensemble de bases avec le mien. En revanche, l'extension utile et intéressante dans le même sens du concept d'acide a été freinée par ce que je suis tenté d'appeler le culte moderne du proton. Restreindre la fonction acide aux substances contenant de l'hydrogène freine aussi sérieusement la connaissance systématique de la chimie que la restriction des oxydants aux substances contenant de l'oxygène* » [1].

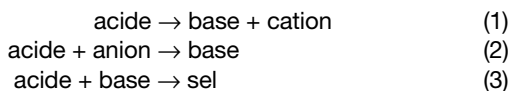
En s'appuyant sur le critère phénoménologique selon lequel « *Un acide ou une base peut déplacer un acide ou une base plus faible dans un composé* », il ajoute à la réaction de définition des réactions du type : $\text{A:B} + \text{:B}' \rightleftharpoons \text{A:B}' + \text{:B}$ qui sont interprétées comme un déplacement de la base B par une base plus forte B'.

La principale difficulté liée à la définition de Lewis réside dans le problème des forces relatives et du classement des acides et des bases. En effet, la généralisation du concept d'acide et de base, introduite par Lewis, a rendu quelque peu inopérante la notion de force d'un acide et de base. Certaines bases forment des adduits très stables avec certains acides, et des adduits de stabilité médiocre avec d'autres. Analysant les constantes de stabilité de très nombreux adduits, Pearson observe que l'ordre de stabilité des adduits de Lewis de l'acide H^+ avec une liste de bases est conservé dans le cas de certains acides, et inversé dans d'autres cas. En 1963, il propose de diviser les acides et les bases en deux catégories [29] : les bases « *molles* » sont des donneurs fortement polarisables de faible électronégativité, faciles à oxyder ; les bases « *durs* » sont des donneurs faiblement polarisables très électronégatifs, difficiles à réduire ; les acides « *durs* » sont accepteurs de doublets fortement chargés, de petite taille, peu polarisables et ne disposent pas d'électrons facilement excitables ; les acides « *mous* » sont des accepteurs faiblement chargés, de grande taille, fortement polarisables. » Pearson pose le principe des réactions entre ces espèces : les acides durs « *préfèrent* »

former des adduits de Lewis avec les bases dures, les acides mous avec les bases molles.

Définition ionique (cationo-anionique) d'Usanovich [1, 30]

En 1939, Mikhaïl Ilich Usanovich (1894-1981) propose une définition qui repose sur les trois relations suivantes :



Ainsi, cation et anion peuvent servir de particules d'échange entre deux couples acide/base, dans tout solvant auto-ionisé ou non. Usanovich assimile de plus l'électron au plus simple des anions. La relation (2) s'écrit alors : $\text{acide} + e^- \rightarrow \text{base}$, ce qui revient à assimiler l'acide à un oxydant et la base à un réducteur. Avec cette définition, toutes les réactions sont acido-basiques, à l'exception des réactions radicalaires. C'est pour cette raison qu'elle a été rejetée par la majorité des chimistes.

Conclusion

La recherche des propriétés caractérisant les acides a conduit à les définir à partir de leurs propriétés perceptives ou fonctionnelles (jusqu'à Lavoisier), puis à chercher la nature de l'élément responsable de leurs propriétés (après Liebig, un acide doit contenir l'élément hydrogène), avant de s'intéresser aux ions susceptibles d'être libérés en solution (Arrhenius) ou échangés lors de l'interaction entre un acide et une base (Brønsted-Lowry). Enfin, en remettant en cause le « culte du proton », Lewis arrive à une définition électronique prenant en considération un arrangement particulier de divers composants. Parallèlement, le statut des espèces antagonistes des acides va profondément évoluer. Ce sont d'abord des alcalis et des chaux ou terres absorbantes qui seront remplacés par la notion de base. Une base est tout d'abord une substance qui forme par action avec un acide particulier un sel appartenant à un même genre (chlorure, sulfate, nitrate...). C'est ensuite un composé oxygéné qui par réaction avec l'hydrogène d'un acide forme de l'eau ; par la suite, elle est associée (Arrhenius) à l'ion hydroxyde puis devient l'espèce conjuguée d'une espèce acide au sein d'un couple (Brønsted) ou un donneur de doublet électronique (Lewis).

La notion de substances neutres n'altérant pas le sirop de violette introduite par Boyle est reprise par Rouelle pour qualifier de neutres les sels « dont le point de saturation est exact et ont une juste quantité d'acide. » Berthollet dira qu'il y a neutralisation lorsque les proportions de l'acide et de l'alcali sont telles que l'on a atteint le degré de saturation de l'acide (disparition de l'acidité et de l'alcalinité). Wenzel introduira l'expression de quantités équivalentes de bases saturant une même quantité d'acide. Pour Davy, la capacité de saturation d'un acide est fonction de « la quantité d'hydrogène qu'il contient ou bien d'une portion de cet hydrogène. » Avec Arrhenius, la réaction de neutralisation sera popularisée sous la forme $\text{acide} + \text{base} = \text{sel} + \text{eau}$ et souvent écrite $H^+ + OH^- = H_2O$. Il semble donc que jusque là on considère indifféremment les termes de neutralisation et d'équivalence, et pourtant, toutes les solutions ne sont pas neutres à l'équivalence ! Avec le modèle de Brønsted, cette ambiguïté disparaît : à l'équivalence, la solution obtenue contient les espèces conjuguées de l'acide et de la base, et n'est plus nécessairement neutre.

La force relative des différents acides a été appréciée de diverses façons :

- en prenant en considération l'intensité de la réaction produite avec les alcalis, les métaux, etc. (Lémery, Newton) ;
- par la capacité de déplacement d'un acide par un autre acide dans des réactions de double décomposition (Boyle, Glaubert, Stahl, Geoffroy, Boerhaave) ;
- par la capacité (la quantité nécessaire à poids égal) de saturation d'un même alcali ;
- par la valeur de la constante de dissociation de l'acide (K_a) ou de la base (K_b) en solution aqueuse ;
- par la comparaison des constantes de réaction des différents acides avec le couple de référence H_3O^+/H_2O (Brønsted-Lowry) ;
- enfin avec Lewis, la notion de force d'un acide ou d'une base est devenue inopérante.

Notes

- (1) **Acreté** : saveur particulière que l'on reconnaît aux alcalis.
- (2) **Menstrue** : réactif puissant qui, tout en s'altérant lui-même, peut altérer d'autres corps au contact desquels il se trouve (lors d'une opération de « dissolution », au sens très large qu'on lui donnait alors) pour former avec eux des composés tout à fait nouveaux.
- (3) Nous utilisons la nomenclature de Lavoisier.

Références

La liste complète des références relatives aux auteurs cités est disponible auprès d'Alain Dumon.

Seules sont données ici les références d'ouvrages ayant été consultés pour la rédaction de l'article et les adresses électroniques des sites où les publications ou biographies sont accessibles en ligne (Gallica : <http://gallica.bnf.fr/default.htm>).

- [1] Cité par Bernard M., *Les définitions des acides et des bases dans l'enseignement, Documents didactiques de base*, Publication du Service Enseignements Supérieurs, Didactique de la Chimie, Université de Poitiers, **1988**.
- [2] Hoefer F., *Histoire de la chimie depuis les temps les plus reculés jusqu'à notre époque*, Librairie Hachette, **1842-1843** (Gallica).
- [3] Jagnaux R., *Histoire de la chimie*, Librairie polytechnique Baudry et C^{ie}, Paris, **1891** (Gallica).
- [4] Brande W.T., *A manual of chemistry containing the principal facts of the science arranged in the order in which they are discussed and illustrated in the lectures at the Royal Institution of Great Britain*, 3 vol., Londres, John Murray, **1821** (Gallica).
- [5] Cité par Metzger H., *Les doctrines chimiques en France du début du XVII^e à la fin du XVIII^e siècle*, nouveau tirage de l'édition de 1922, Librairie Blanchard, Paris, **1969**.
- [6] Lémery N., *Cours de Chymie*, Nouvelle édition (de celle de 1675) revue par M. Baron, Paris, **1756** (Gallica).
- [7] Newton I., *Traité d'optique, Question XXXI*, Reproduction en fac-similé de l'édition originale de 1722, Librairie Blanchard, Paris, **1955** (Gallica).
- [8] Cité par Metzger H., *Newton, Stahl, Boerhaave et la doctrine chimique*, nouveau tirage de l'édition de 1930, Librairie Blanchard, Paris, **1974**.
- [9] Geoffroy E.-F., Table des différents rapports observés en chimie entre différentes substances, *Mémoires de l'Académie Royale des sciences*, **1718**, p. 202 (Gallica).
- [10] Hoefer F., *La chimie enseignée par la biographie de ses fondateurs*, Librairie Hachette, Paris, **1865** (Gallica).
- [11] Diderot D., D'Alembert, *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers*, Reproduction de l'édition de Pris, Blasson et al., **1751** (Gallica).
- [12] Cité par Goupil M., *Du flou au clair ? Histoire de l'affinité chimique*, Comité des Travaux Scientifiques et Historiques, Paris, **1991**.
- [13] Berthollet C.L., *Essai de statique chimique*, Firmin Didot, Paris, **1803** (Gallica).
- [14] Lavoisier A.L., *Traité élémentaire de chimie*, Cuchet Libraire, Paris, reproduction de l'édition originale de 1789, Culture et Civilisation, Bruxelles, Librairie Blanchard, Paris, **1965** (Gallica).
- [15] Fourcroy A.F., *Système des connaissances chimiques*, t. 1, Baudouin Imprimeur, Paris, **1800**, p. 85 (Gallica).
- [16] Ladenburg A., *Histoire du développement de la chimie depuis Lavoisier jusqu'à nos jours*, Librairie Hermann, Paris, **1909** (Gallica).
- [17] Gerhardt C., *Précis de chimie organique*, Fortin, Masson et C^{ie} Libraires, Paris, **1844**, p. 70 (Gallica).
- [18] Laurent, A., *Méthode de chimie*, Mallet et Bachelier, Paris, **1854**, p. 36 (Gallica).
- [19] Faraday M., *Experimental Researches in Electricity*, 3 vol., B. Quaritch, R. Taylor (eds), Londres, **1839, 1844, 1855** (Gallica).

- [20] Bianco P., *De la pile de Volta à la conquête de l'espace*, Université de Provence, Aix-en-Provence, **1998**.
- [21] De Berg K.C., The development of the theory of electrolytic dissociation, *Science & Education*, **2003**, 12, p. 397.
- [22] Traduction de l'article en anglais disponible sur : <http://webserver.lemoyne.edu/faculty/giunta>
- [23] Arrhenius S., *Discours Nobel*, **1902** (http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1903/press.html).
- [24] Ostwald W., *Les principes scientifiques de la chimie analytique*, C. Naud (éd.), Paris, **1903** (Gallica).
- [25] <http://www.geocities.com/bioelectrochemistry/sorensen.htm>
- [26] Jensen W.B., The symbol for pH, *Journ. of Chem. Educ.*, **2004**, 81(2), p. 21.
- [27] De vos W., Pilot A., Acids and bases in layers: the stratal structure of an ancient topic, *Journ. of Chem. Educ.*, **2001**, 78(4), p. 494.
- [28] Traduction de l'article en anglais sur : <http://webserver.lemoyne.edu/faculty/giunta>
- [29] Lecourt D., *Dictionnaire d'histoire et de philosophie des sciences*, PUF, Paris, **1999**.
- [30] Oversby J., Models in explanation of chemistry: the case of acidity, *Developing models in science education*, J.K. Gilbert, C.J. Boulter (eds), Kluwer Academic Publishers, **2000**, p. 227.



A. Dumon

Alain Dumon¹ est professeur de chimie et **Latifa Ouertatani**² est doctorante en didactique de la chimie au Laboratoire DAEST (Didactique et Anthropologie des Enseignements Scientifiques et Techniques) de l'IUFM d'Aquitaine*.



L. Ouertatani

* Laboratoire DAEST, IUFM d'Aquitaine, Antenne de Pau, 44 bd du Recteur Jean Sarrailh, 64000 Pau.

¹ Tél. : 05 59 13 12 64. Fax : 05 59 13 12 73.

Courriel : alain.dumon@aquitaine.iufm.fr

² Courriel : latifaouertatani@yahoo.com



Depuis 1988

Les Editions **D'Ile de France**

Expérience,
la différence

102, avenue Georges Clemenceau
94700 Maisons-Alfort

Tél. : 01 43 53 64 00 • Fax : 01 43 53 48 00

e-mail : edition@edif.fr

Votre contact : André BERDAH

Régisseur exclusif
de la revue *Actualité Chimique*

Web : www.edif.fr

Cages, clusters, catalysis and coordination chemistry

Strasbourg, 28 avril 2006

L'année passée encore, un symposium commun fut organisé entre la Royal Society of Chemistry et la Société Française de Chimie à l'occasion des conférences données par les lauréats des deux sociétés. Après l'expérience très réussie de 2003, c'est à nouveau à Strasbourg qu'il s'est tenu, le 28 avril, dans le beau bâtiment de l'ISIS (Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires), avec à nouveau une ouverture à d'autres pays européens.

Après les quelques mots de bienvenue de l'organisateur, Pierre Braunstein, **François Fajula** (Montpellier), lauréat du Prix Le Bel de la SFC, a présenté une conférence intitulée « *Engineering of mesostructured silicas by pseudomorphism: lessons from the mineral world* ». Selon les minéralogistes, une transformation de phase est nommée pseudomorphique quand elle ne modifie pas la forme macroscopique du matériau concerné. Le conférencier a très clairement introduit et développé le concept de transformation pseudomorphique en utilisant des billes, des films ou des monolithes préformés de gel de silice amorphe afin de préparer des structures mésoporeuses organisées, telles que MCM-41 et MCM-48 (figure 1). Cette procédure est hautement adaptable et permet un contrôle et un ajustement de la texture de supports chromatographiques hautement performants ou de réacteurs catalytiques structurés sur une échelle de tailles couvrant plusieurs ordres de grandeur. La réaction conduisant à la réorganisation du réseau silicate se produit au niveau de la porosité intragranulaire des particules du silica-gel parent qui agit comme un nanoréacteur en conditions alcalines, en présence d'un surfactant. Comme la mésophase hybride qui en résulte est métastable dans son milieu de synthèse, le contrôle de la cinétique de chacune des étapes élémentaires – diffusion de l'hydroxyde et du surfactant, dissolution de la silice parente, auto-assemblage, condensation du nouveau réseau de silice – permet d'orienter la synthèse vers des matériaux aux propriétés prédéfinies.

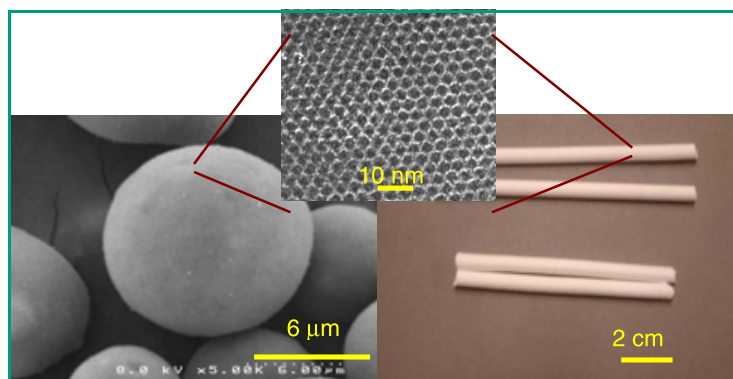


Figure 1 - Silices mésostructurées de type MCM-41 obtenues par pseudomorphisme.

Ce symposium se déroulant le même jour que la conférence John Osborn de l'Institut de Chimie, les participants ont été invités à écouter la remarquable présentation du professeur **Kenneth Raymond** (Université de Californie, Berkeley, E.-U.) sur « *Supramolecular metal clusters as nanoscale chiral flasks* ». En plus de l'esthétique des systèmes présentés, le degré de contrôle tout à fait remarquable de l'assemblage et de la réactivité de ces systèmes a impressionné l'auditoire, auquel s'étaient joints de nombreux étudiants de master.

La Tilden lecture de la RSC a été donnée par **Paul Beer** (Oxford), pour lequel il s'agissait d'un certain « retour aux sources » puisqu'il a effectué son post-doctorat chez Jean-Marie Lehn. Comme indiqué par le titre : « *Sensing, templation and self-assembly by macrocyclic ligand systems* », sa conférence a porté sur trois domaines différents de ses recherches actuelles. Le premier concernait les derniers développements dans la conception et la préparation de monocouches auto-assemblées de réactifs permettant la détection redox ou optique d'anions. Les systèmes hôtes à base de ferrocène et de porphyrines sont adsorbés sur des électrodes d'or ou sur la surface de nanoparticules. Le deuxième domaine évoqué portait sur une stratégie générale de formation de templates d'anions pour la construction de rotaxanes interpénétrés et de caténanes, qui combine reconnaissance d'anions et association de paires d'ions. La dernière partie de cette très belle conférence traitait de l'application du ligand dithiocarbamate à l'assemblage dirigé par le métal de nouveaux macrocycles polymétalliques, de cryptands, de caténanes, et de systèmes hôtes nanométriques qui forment des interactions fortes avec les fullerènes C₆₀ et C₇₀ (figure 2).

Le lauréat du Prix Süe de la SFC, **Alain Gorgues** (Angers), a montré le rôle des **tétrathiafulvalènes polyfonctionnels dans la synthèse de nouveaux matériaux moléculaires**. Le TTF et ses analogues sont de bons donneurs π (ils donnent lieu à deux vagues d'oxydation réversibles à un électron). Par électro-oxydation, ils conduisent à des sels solides conducteurs, caractérisés le plus souvent par leur monodimensionalité, et même à des sels superconducteurs lorsque leur dimensionnalité est plus élevée. Trois familles de dérivés du TTF (figure 3) ont été étudiées avec l'objectif de former :
- de nouveaux conducteurs de dimensionnalité accrue à partir de bis- et tétrakis(1,4-dithiafulvén-6-yl)TTF tels que **A** ;

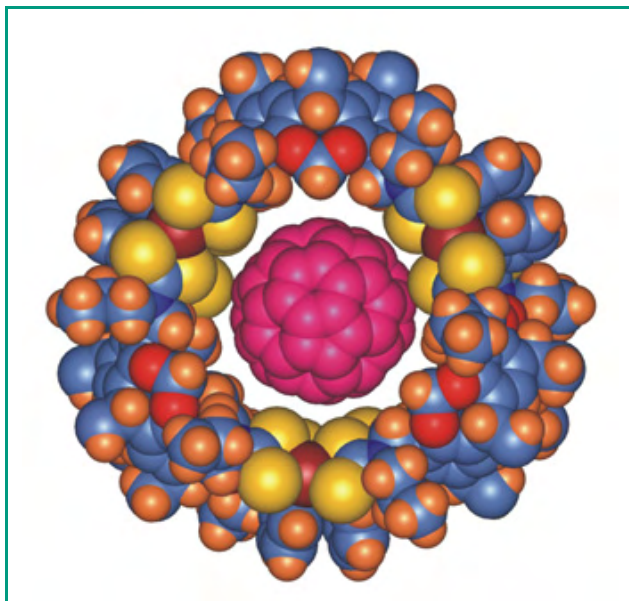


Figure 2 - Vue d'une molécule de C_{60} à l'intérieur d'un cavitand à base de dithiocarbamate.

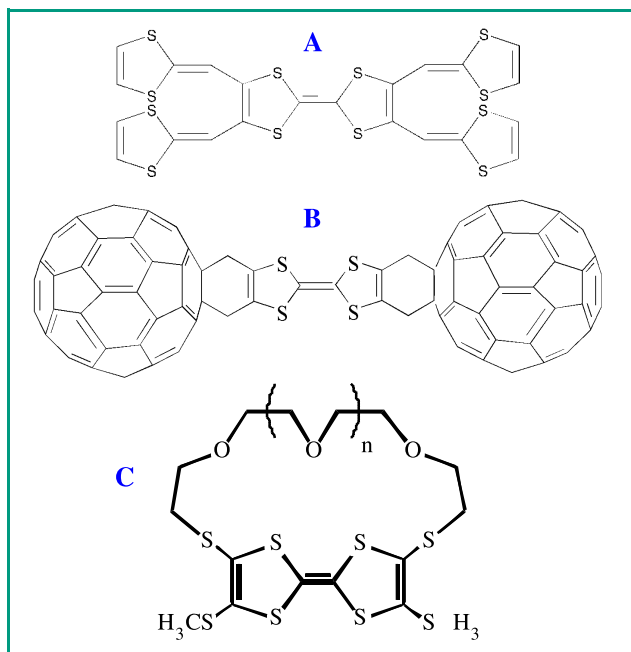


Figure 3 - Trois familles de dérivés du TTF.

- des diades et triades résultant de l'association entre le TTF et une ou deux molécules de fullerène C_{60} π -acceptrices, comme dans **B**, situation propice à un transfert d'électrons intramoléculaire. De telles molécules sont ainsi dotées de propriétés photophysiques, électriques ou optiques très attrayantes ;
- des molécules en couronne contenant des atomes donneurs N, S ou O et incorporant un site redox TTF (comme dans **C**), capables de complexer des cations métalliques. Cette complexation étant *sélective* en fonction des atomes donneurs (O, N, S) et de la taille (n) de la couronne, et dépendante *électrochimiquement* du potentiel appliqué en raison de la charge électrique sur le site TTF, ces systèmes se comportent comme de véritables éponges à cations contrôlables.

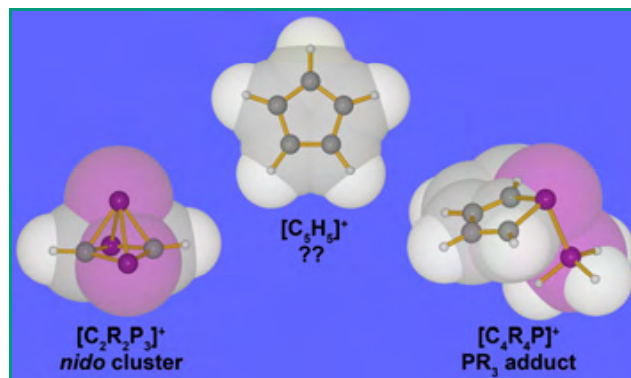


Figure 4 - Divers analogues phosphorés du cation cyclopentadiényle.

La conférence Laurie Vergnano de la RSC, qui récompense un jeune chimiste prometteur, fut attribuée en 2006 à **John Slattery**. Il a présenté **divers analogues phosphorés du cation cyclopentadiényle** $[C_5H_5]^+$. Ce cation est souvent considéré comme un prototype de molécule anti-aromatique ($4n$ électrons π). Cependant, malgré diverses tentatives pour le synthétiser, il n'a été observé que de manière fugace et n'a jamais pu être caractérisé structuralement. Le remplacement conceptuel de un ou plusieurs groupes C-H de $[C_5H_5]^+$ par un atome de phosphore isolobal devrait permettre l'étude de toute une série de cations analogues (figure 4).

Le conférencier a présenté ses résultats qui combinent synthèse et études théoriques et trouvé que le nombre d'atomes de phosphore dans le cation a une influence profonde sur la structure et la réactivité du système. Dans le cation $[C_2Bu^+P_3]^+$ riche en phosphore, la configuration électronique anti-aromatique conduit à la formation d'un cluster de structure *nido* (selon l'approche bien connue de Wade). Ceci est contraire aux résultats des calculs menés sur l'analogue complètement carboné qui suggèrent des structures planes contenant des liaisons C-C multiples pour les isomères de plus basses énergies. Le cation $[C_4R_4P]^+$ ($R = Et, Me$) n'a pas pu être synthétisé à l'état libre et cette espèce hautement électrophile ne peut être obtenue que si elle est stabilisée par coordination d'une phosphine PR_3 (figure 3). Cette chimie délicate a donné l'occasion de montrer la richesse des analogies isolobales en chimie de synthèse et son apport à une meilleure compréhension de la structure des molécules.

« Last but not least », la dernière conférence du symposium fut donnée par **Herbert W. Roesky** (Göttingen), lauréat 2005 du Prix franco-allemand Grignard-Wittig créé par la SFC et la GDCh. Portant sur **la chimie particulièrement délicate de l'aluminium(II)**, elle fut un feu d'artifice de molécules et structures très originales.

La préparation du premier composé monomère de l'aluminium(II) de composition LAI ($L = HC(CMeNAr)_2$) fut confortée par la détermination de sa structure cristallographique (figure 5). Ce composé se comporte aussi bien comme acide que base de Lewis, ce qui est unique jusqu'ici. Ceci est attesté par la réaction de LAI avec $B(C_6F_5)_3$. La présence de AIF dans l'espace interstellaire ayant été démontrée spectroscopiquement, la réaction de LAI avec l'acétylène a été étudiée à basses températures afin d'imiter les conditions interstellaires. Effectivement, LAI réagit dès $-80^\circ C$ avec l'acétylène pour donner un

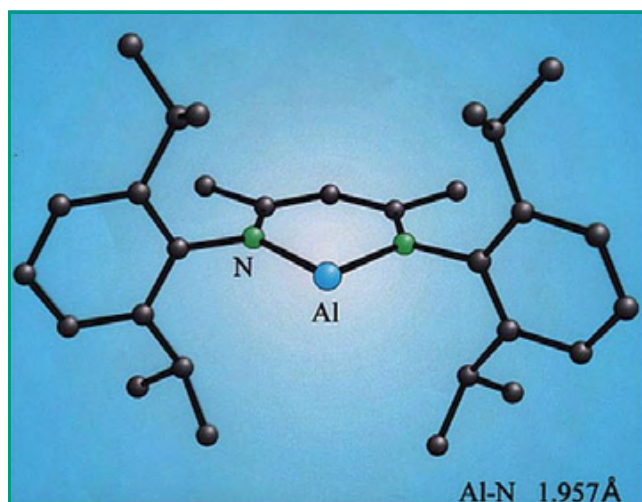


Figure 5 - Vue de la structure du premier composé monomère de l'aluminium(I) stable à température ambiante.

aluminacyclopropène. La réactivité de ce cycle à trois avec un excès d'acétylène et un azoture encombré conduit à un nouveau type de produit d'insertion d'azoture terminal sans élimination d'azote, un bel exemple de réaction économique en atomes.

Bien évidemment, cette très belle journée s'est poursuivie par la remise des prix aux divers lauréats, par le professeur Peter Edwards, président du Conseil de la division Dalton de la RSC d'une part, et par le professeur Jean-Claude Bernier, vice-président de la SFC d'autre part.

En guise de conclusion, Peter Edwards a tenu à dire le plaisir qui avait été le sien de participer à ce symposium conjoint, à nouveau très réussi. En tant que président du Conseil de la division Dalton de la RSC, sa contribution fut de soutenir cette rencontre du point de vue général de la chimie inorganique, bien que l'étendue de la science présentée ait été très large et diversifiée. Il a trouvé particulièrement encourageant de constater dans de telles occasions la



Cérémonie de clôture du symposium.

De gauche à droite : Stanley Langer (RSC), Herbert W. Roesky (Göttingen), Alain Gorgues (Angers), Pierre Braunstein (Strasbourg), Jean-Claude Bernier (SFC), Paul Beer (Oxford), John Slattery (Fribourg en Brisgau), Ken Raymond (UC Berkeley), Peter Edwards (RSC).

grande qualité de la chimie européenne et de pouvoir y rassembler notre communauté est l'un des grands atouts de telles réunions. Nous avons là les bases de futures rencontres communes, que la division Dalton et la RSC continueront à promouvoir et soutenir, tout comme la division Chimie de coordination et la SFC de leur côté. Ces réunions représentent également d'excellentes occasions pour les étudiants et les jeunes chercheurs d'être en contact avec des conférenciers du plus haut niveau. Peter Edwards a très aimablement tenu à remercier la SFC, la RSC et les organisateurs pour leur soutien et leur travail, sans oublier les aspects conviviaux et les découvertes gastronomiques auxquels ils ont donné lieu. Il est clair que de telles réunions se poursuivront, en France comme au Royaume-Uni.

Pierre Braunstein

*Membre de l'Académie des sciences
Directeur de recherche CNRS au Laboratoire de chimie de
coordination de l'Institut de Chimie de Strasbourg*

« Comment ça marche ? »

Agroalimentaire, carburants, colles, cosmétiques, matériaux, peintures, pharmacie, produits d'entretien...

La rubrique de L'Actualité Chimique qui répond à vos questions sur la chimie de votre quotidien.

Proposez-nous vos sujets, vos projets d'articles...

Coordinatrice de la rubrique : Véronique Nardello-Rataj (Université de Lille)

Courriel : veronique.rataj@univ-lille1.fr - Tél./fax : 03 20 33 63 69.



Les 2^e États généraux de la chimie

Un débat intense avec la société civile

Réunir à Lyon près de 800 industriels et acteurs de la société civile pour « **porter un autre regard sur la chimie** », tel était le pari fixé par l'Union des Industries Chimiques (UIC), organisateur de ces 2^e États généraux. Pari réussi, si l'on en croit les témoignages de ceux qui ont pu assister aux débats de cette journée du 25 janvier.

Pourquoi un « autre » regard ?

Lors des récents débats sur REACH, les médias ont soulevé un certain nombre de questions, notamment sur la dangerosité de certaines substances qui se retrouvent dans notre quotidien. La société civile manifeste aussi de plus en plus des inquiétudes sur l'impact des produits chimiques. Les industriels de la chimie s'en sont toujours préoccupés en soutenant, dès l'origine, la réglementation européenne adoptée en décembre dernier. Néanmoins, ces inquiétudes, dues en partie au déficit de communication de l'industrie chimique jusqu'ici sur ces sujets, ont eu un écho très important. Le prix Nobel de chimie 2005, Yves Chauvin, présent lors de cette journée, a d'ailleurs rappelé combien il est difficile de défendre la chimie.

Quel rôle pour l'industrie chimique ?

Faut-il rappeler la contribution économique majeure de l'industrie chimique dans notre pays ? Ce sont 230 000 hommes et femmes qui font de l'industrie chimique en France le 2^e producteur européen et le 5^e mondial, avec une production de près de 100 milliards d'euros en 2006. Mais face à la concurrence des pays émergents, il lui faut sans cesse accroître sa compétitivité et jouer la carte de l'innovation.

Alain Devic, président de l'UIC, a donné le ton de l'événement en précisant que « *Porter un autre regard sur la chimie, c'est aussi écouter tous ceux qui, de près ou de loin, sont concernés par l'industrie chimique et tenter d'évoluer vers une définition plus juste et plus réaliste de ce qu'elle est aujourd'hui.* »

Attirer l'attention de ceux qui ne s'étaient jamais posé la question du rôle de l'industrie chimique, voici l'ambition de cette journée à Lyon, berceau historique de la chimie française. L'objectif de cette journée était donc de débattre avec des représentants de la société civile, parmi lesquels de nombreuses personnalités : Françoise Grossetête (députée européenne), Daniel Richard (président

de WWF France), François Ewald (professeur au CNAM). Il fut donc question des enjeux de santé publique et d'environnement, mais aussi des opportunités à saisir en termes d'innovation, avec notamment la chimie verte ou chimie durable.

La chimie verte, chimie de demain

La deuxième table ronde dédiée à la chimie verte a démontré que, par l'innovation, la chimie fait concrètement la preuve de son engagement dans le développement durable. En créant de nouvelles substances à partir de ressources renouvelables, en développant l'éco-conception des procédés, en systématisant l'approche par le cycle de vie des produits, la chimie contribue à préserver davantage l'environnement, améliorer la santé et favoriser l'effort de R & D, source de nouveaux emplois. Elle donnera ainsi tout son sens au développement durable.

Le partenariat récemment signé entre l'UIC et le pôle de compétitivité Axelera illustre l'engagement de toute une industrie et préfigure de nouvelles façons de travailler. Ces partenariats sont une des clés de l'encouragement des entreprises et notamment des PME dans la voie de l'innovation.

« L'avenir comme exigence »



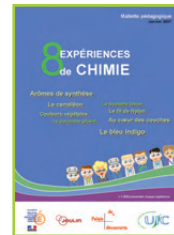
de la santé ainsi que la sécurité sont des préoccupations quotidiennes pour les industriels, qui sont bien entendu partagées par la société. Ce slogan est une façon de signifier aux citoyens que nous partageons avec eux l'exigence d'un avenir sûr et d'un développement durable pour tous.

Au cours de cette journée a été distribuée une brochure* sur la thématique « chimie santé environnement » qui traite entre autres des éthers de glycol, des solvants, mais aussi des perturbateurs endocriniens. L'industrie chimique s'engage ainsi à répondre aux questions légitimes des leaders d'opinion et à travers eux des consommateurs, sur les propriétés de certaines substances et sur les actions engagées par l'industrie chimique pour gérer les risques pour la santé et l'environnement.

* Pour vous procurer la brochure, contactez Séverine Guirao : sguirao@uic.fr

Une nouvelle « mallette pédagogique » pour une chimie ludique !

Depuis plusieurs années, l'UIC a mis en place des présentations dans les lycées, au cours desquelles d'anciens chimistes partagent leur passion pour leur métier avec les élèves. En 2007, l'UIC, en collaboration



avec le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et le Palais de la découverte, a décidé d'agrémenter ces rencontres par des expériences chimiques ludiques, réalisées par les intervenants. Une « mallette pédagogique » a ainsi été mise au point, contenant un livret de huit expériences ainsi que les produits et ustensiles nécessaires à leur réalisation. De la fabrication d'un gel à celle d'un fil de nylon en passant par la reconnaissance d'arômes synthétiques, les collégiens et les lycéens découvrent différentes applications de la chimie qui n'auront plus de secrets pour eux.

Lancement d'une démarche de communication « à chaud » sur les incidents

Le 4 décembre 2006, l'UIC, en collaboration avec le BARPI (Bureau d'analyse des risques et des pollutions industrielles du Ministère de l'Écologie et du Développement durable), a lancé une démarche volontaire de « communication à chaud ». Le principe ? En cas d'incident sur un site Seveso (seules les usines classées sont concernées pour le moment par la démarche), le directeur de l'établissement communique, dans l'heure qui suit l'incident, son niveau de gravité, sur une échelle de 1 à 6, auprès de la mairie, des médias locaux ou des associations. La communication doit par ailleurs préciser quelles sont les mesures qui ont été prises pour réparer les éventuels dommages ou simplement pour stopper l'incident. L'objectif est d'informer les populations qui s'interrogent légitimement sur les raisons d'une odeur ou d'un bruit inhabituels, et de restaurer progressivement la confiance avec les riverains des sites chimiques.

Au terme de cette première année, un bilan sera dressé par les responsables de l'UIC et du BARPI pour évaluer l'efficacité de cette démarche.

Nominations, distinctions

Prix L'Oréal-UNESCO pour les Femmes et la Science 2007



Les lauréates 2007 lors de la présentation de leurs travaux à l'Académie des sciences. De gauche à droite : Tatiana Birshtein (Russie), Mildred Dresselhaus (E.-U.), Ameenah Gurib-Fakim (Île Maurice), Ligia Garallo (Chili), Margaret Brimble (Nouvelle Zélande). © Séverine Vasselin/Gamma.

Avec sa 9^e édition, le prix L'Oréal-UNESCO « Pour les Femmes et la Science », dont l'objectif est d'encourager la participation féminine à la recherche scientifique, vient de récompenser cinq chercheuses émérites venues des cinq continents, toutes chimistes ou physiciennes, sélectionnées par un jury international présidé par Pierre-Gilles de Gennes. Les prix (100 000 dollars chacune) leur ont été remis le 22 février dernier des mains de Koïchiro Matsuura, directeur général de l'UNESCO, et de Sir Lindsay Owen-Jones, président de L'Oréal, lors d'une cérémonie au siège de l'UNESCO à Paris.

Les lauréates 2007 sont :

- pour l'Afrique : **Ameenah Gurib-Fakim** (chimie organique), pro-vice chancelier à l'Université de Maurice, « pour son inventaire des plantes de l'Île Maurice et sa recherche sur leurs applications biomédicales » ;
- pour l'Amérique Latine : **Ligia Gargallo**, Département de Chimie Physique à l'Université Catholique Pontificale du Chili à Santiago, « pour ses études sur les solutions de molécules flexibles à longue chaîne » ;
- pour l'Amérique du Nord : **Milred Dresselhaus**, Institut de Génie Électrique et de Physique, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge (MA), « pour ses études théoriques en physique des solides, en particulier sa conceptualisation des nanotubes de carbone » ;
- pour l'Asie-Pacifique : **Margaret Brimble**, Chaire de chimie organique et médicinale de l'Université d'Auckland en Nouvelle-Zélande, « pour ses

synthèses de produits naturels complexes, en particulier des toxines trouvées chez les mollusques » ;

- pour l'Europe : **Tatiana Birshtein**, Institut des Composés Macromoléculaires, membre de l'Académie russe des sciences à Saint-Petersbourg, « pour ses recherches sur la forme, la taille et les mouvements des molécules en longue chaîne ».

D'autre part, quinze bourses internationales ont été allouées à de jeunes chercheuses, doctorantes ou post-doctorantes, dont les projets ont été retenus par des laboratoires de recherche de renom en dehors de leur pays d'origine.

Nous reviendrons plus en détail sur cet événement dans le prochain numéro.

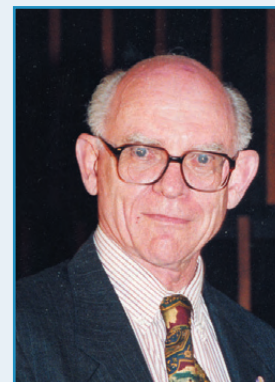
Séverine Bléneau-Serdel

Distinctions

L'EuCheMS a remis un « Award for Service » au professeur **Peter Kündig**, directeur du Département de chimie organique à l'Université de Genève, en reconnaissance de sa forte contribution au succès du 1^{er} European Chemistry Congress (Budapest, août 2006).

Jean-Pierre Genet et **Claude Viel** ont été promus Chevaliers de l'Ordre national de la Légion d'honneur le 1^{er} janvier dernier.

Gilbert Schorsch a été nommé au Conseil d'administration de *Nachrichten aus der Chemie*, l'homologue allemand de *L'Actualité Chimique*, sur proposition de Dieter Jahn (BASF), président de la Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh).



F. Albert Cotton (1930-2007)

Nous venons d'apprendre le décès du professeur Frank Albert Cotton, survenu le 20 février dernier. Nous reviendrons sur cette grande personnalité de la chimie inorganique mondiale et francophile actif dans notre prochain numéro.

En juillet 2002, il avait publié dans nos colonnes un article sur l'épopée de l'établissement de la structure du ferrocène. Vous pouvez lire ou relire ce texte sur :

www.lactualitechimique.org/larevue_article.php?cle=437

En septembre 2000, il avait présenté une allocution sur « La chimie aujourd'hui et demain » au Congrès SFC 2000 à Rennes lorsqu'il reçut la Médaille Lavoisier. Le texte de ce discours, reproduit dans L'AC, est disponible sur :

www.lactualitechimique.org/larevue_article.php?cle=116

La SFC et la rédaction de *L'Actualité Chimique* présentent leurs sincères condoléances à ses proches et collaborateurs.

Recherche et développement

CNRS : création du laboratoire de chimie franco-chinois NanoBioChem

Le 3 novembre 2006 a eu lieu à Xiamen (Fujian) la cérémonie de signature de la création d'un laboratoire binational franco-chinois intitulé Laboratoire International Associé « XiamENS NanoBioChem » entre le Laboratoire Pasteur (CNRS, École Normale Supérieure de Paris et Université Pierre et Marie Curie) et le State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces (Chinese Academy of Science et Université de Xiamen).

Gilberte Chambaud, directrice du



Cérémonie de signature de la création du laboratoire.

De gauche à droite : Christian Amatore, Gilberte Chambaud et Chong-Shi Zhu. © CNRS.

Département Chimie du CNRS, représentait Arnold Migus, directeur général du CNRS, et Christian Amatore, membre de l'Académie des sciences et du Haut Conseil de la Science et de la Technologie, représentait Monique Canto-Sperber, directrice de l'ENS.

Les Laboratoires Internationaux Associés (LIA) sont des structures de recherche créées par contrat pour quatre années renouvelables et présentées par des équipes de recherche de haut niveau dans les deux pays partenaires. De telles initiatives, compte tenu de l'excellence demandée, confèrent un caractère exceptionnel aux laboratoires ainsi organisés. Il n'en existe à ce jour que cinq en Chine, dont le Laboratoire pour les applications des matériaux supraconducteurs et magnétiques (LAS2M), créé en 2003 entre le CNRS et les Universités de Xi'an et Grenoble, et le Laboratoire Franco-Chinois de Catalyse, créé en 2000, renouvelé en 2004 entre le SKL de Catalyse de Dalian et, entre autres, l'Institut de Recherche sur la Catalyse de Lyon (devenu Institut de Recherche sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon le 1^{er} janvier 2007, voir la brève ci-après sur son inauguration).

Ce nouveau LIA repose sur l'association d'experts dans le domaine de l'électrochimie analytique, de la chimie physique, de la chimie biologique, de la microfluidique et de l'ingénierie moléculaire aux échelles micro- et nanométriques. La thématique générale est le développement des nanosciences moléculaires tournées vers la biologie, avec une approche qui se veut originale et complémentaire de celle des physiciens de l'échelle du nanomètre : la démarche scientifique consiste à proposer de nouveaux instruments d'investigation miniaturisés capables de faire des mesures sur des cellules isolées, et de breveter de nouvelles techniques instrumentales d'analyse à l'échelle micrométrique, voire nanométrique.

• Source : CNRS, 08/02/2007.

Inauguration de l'IRCELYON

L'Institut de Recherche sur la Catalyse (IRC), unité propre du CNRS, et le Laboratoire d'applications de la chimie à l'environnement (LACE), unité mixte de recherche CNRS-Université Lyon 1, ont fusionné le 1^{er} janvier dernier pour donner naissance à l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon.

L'IRCELYON rassemble les forces de recherche en catalyse hétérogène de la région lyonnaise pour devenir le plus grand laboratoire de catalyse de France et d'Europe, sous la double tutelle du CNRS et de l'Université Lyon 1. Il comptera 115 permanents et autant d'étudiants, stagiaires, post-doctorants et chercheurs invités issus d'une vingtaine de pays.

• <http://www.ircelyon.univ-lyon1.fr>

Du bleu de Prusse pour le stockage de l'information



© CNRS Photothèque/PERRIN Emmanuel.

Les demandes de la société en termes de capacité de stockage de l'information augmentent de manière exponentielle et sont à l'origine du développement des nanosciences. Dans les ordinateurs portables actuels et les baladeurs MP3, les disques durs stockent plusieurs gigaoctets et ne pèsent plus que quelques centaines ou quelques dizaines de grammes. Pour miniaturiser encore les dispositifs et donner ainsi plus de liberté aux utilisateurs, de nombreux chimistes synthétisent de nouveaux matériaux commutables, c'est-à-dire pouvant basculer d'un état (OFF = 0) à l'autre (ON = 1) sous l'effet d'une impulsion extérieure (variation de température, pression, impulsion lumineuse, magnétique ou électrique), et gardant la mémoire de l'état dans lequel ils se trouvent. Deux équipes de chimistes de l'Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (CNRS/Université Paris 11) et du Laboratoire de chimie inorganique et matériaux moléculaires (CNRS/Université Paris 6), qui travaillent sur le

bleu de Prusse, espèrent bien réussir à stocker ainsi de l'information à l'échelle de quelques atomes.

En remplaçant quelques-uns des atomes de fer par du cobalt, ils transforment ce pigment, synthétisé pour la première fois au tout début du XVIII^e siècle, en un composé capable de commuter : éclairé par une lumière rouge à basse température (-150 °C), ce composé passe d'un état non magnétique (OFF) à un état magnétique (ON), de manière stable dans le temps. Si on le réchauffe, il retourne à son état initial. Ce changement d'état est dû au transfert d'un électron du cobalt au fer (et vice versa), par absorption de lumière ou d'énergie thermique.

Aujourd'hui, en utilisant le rayonnement synchrotron, les chercheurs ont constaté une modification collective de la position des atomes dans l'espace, induite par le passage de l'électron d'un atome à l'autre. Lorsque l'électron passe de l'atome de fer (état OFF) à l'atome de cobalt (état ON) grâce à la lumière rouge, les enchaînements tridimensionnels entre atomes de cobalt, d'azote, de carbone et de fer, initialement coudés, deviennent linéaires. Cette modification structurale est à l'origine de l'existence de cet état magnétique et de sa stabilité dans le temps. Cette connaissance à l'échelle atomique des mécanismes associés au passage ON/OFF est un premier pas indispensable pour imaginer les matériaux exploitables par l'industrie qui stockeront l'information à l'échelle de quelques atomes.

• Source : CNRS, 11/01/2007.

Cartier dit Moulin C., Champion G., Cafun J.-D., Arrio M.-A., Bleuzen A., Structural rearrangements induced by photoexcitation in a RbCoFe Prussian Blue derivative, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 2007, 46(8), p. 1287.

Industrie

GSK prévoit de lancer 3 à 4 nouveaux médicaments par an

C'est ce qu'a annoncé Moncef Slaoui, président mondial de la R & D de GlaxoSmithKline depuis juin 2006, à l'occasion d'un point presse à Paris.

Il a rappelé que depuis la fusion de 2001 [1], la stratégie du groupe a été d'abandonner une structure par compétences techniques (chimie, biologie, médecine, formulation, etc.) pour créer sept « centers of excellence for drug discovery » (CEDD). Chaque centre emploie environ 400 personnes (chimistes, biologistes, médecins...) travaillant sur un domaine pathologique

spécifique (neurologie ; psychiatrie ; antibactériens et système immunitaire ; respiratoire, inflammation et maladies respiratoires ; cardiovasculaire, cancer et uro-génital ; métabolisme, os et anti-viraux ; biothérapies). « Chacun d'entre eux est organisé comme une petite société de biotechnologie, avec son propre budget, assure M. Slaoui. C'est un moteur extraordinaire de créativité et de productivité. » Lorsqu'une molécule intéressante est identifiée, elle est transférée à un centre de développement. Un nouveau type de CEDD a également été créé il y a seize mois : les seuls employés y sont l'équipe dirigeante ; ils forment des alliances partageant les bénéfices/risques avec des sociétés de biotechnologie de pointe et ont ainsi établi un réseau performant : 53 projets ont déjà vu le jour avec 13 partenaires différents. D'après M. Slaoui, toute cette structure permet de canaliser la créativité. Cette réforme des centres de recherche de GSK, critiquée à ses débuts, arrive à maturité. Elle intéresse d'ailleurs les concurrents puisque plusieurs sociétés comme Pfizer et Roche s'en inspirent actuellement pour réorganiser leur recherche. De plus, l'objectif des dirigeants est de porter dans les dix ans le budget de la R & D de 16-17 % jusqu'à 25 % du chiffre d'affaires ; le budget annuel étant actuellement de 4 Md d'euros. Cette stratégie porte ses fruits puisque le pipeline des produits en phase de développement clinique a connu une très forte progression. Selon M. Slaoui, celui-ci compte actuellement environ 150 produits, dont plus de 30 en phase III, en extension de ligne (nouvelles indications thérapeutiques) ou en cours d'enregistrement. A ce stade de développement, il rappelle que les chances de succès sont de près de 50 %, ce qui signifie le lancement de trois à quatre médicaments par an sur le marché d'ici à 2010, la plupart étant en mesure d'apporter un chiffre d'affaires de plus d'un milliard d'euros.

Séverine Bléneau-Serdel

[1] Schorsch G., GlaxoSmithKline. La multinationale de la pharmacie dirigée par un Français, *L'Act. Chim.*, 2007, 303, p. 37.

Passage de relais chez Total

C'est le lendemain de l'ouverture du procès de l'Erika que le Conseil d'administration de Total, réuni le 13 février, a nommé Christophe de Margerie au poste de directeur général. Il succède à Thierry Desmarest, à la tête du groupe depuis 12 ans, qui conserve sa fonction de président au Conseil d'administration. En privilégiant une promotion interne,



Thierry Desmarest (à gauche) et Christophe de Margerie lors de la conférence de presse du 14 février à Paris. © Total/Marco Dufour.

Total, qui connaît un développement exceptionnel depuis 1995, place cette succession dans la continuité : voilà déjà 30 ans que C. de Margerie, surnommé « M. Moyen-Orient » par T. Desmarest, exerce ses talents dans le groupe. Il y a gravi de nombreux échelons pour terminer directeur général Exploration-Production, un poste clé puisque ce secteur représente l'essentiel des bénéfices du groupe. Il devra continuer l'œuvre de son prédécesseur, dans un contexte personnel plus difficile – sa mise en examen en octobre 2006 dans le cadre de l'affaire du pétrole irakien « Oil for Food » s'ajoute aux yeux du public au drame d'AZF (toujours non élucidé) et à la catastrophe de l'Erika. Mais C. de Margerie bénéficie de toute la confiance et de la solidarité du groupe.

La presse, nombreuse, était au rendez-vous pour le passage de relais « officiel », qui a été aussi l'occasion de présenter les résultats 2006 et la bonne santé du groupe qui affiche un bénéfice de 12,6 milliards d'euros.

Avant de commenter les résultats et de passer la main, T. Desmarest a tenu à s'exprimer sur les catastrophes qui ont terni l'image du groupe. L'Erika d'abord, pour rappeler que Total, conscient des préjudices subis par les riverains, avait déjà attribué 200 millions d'euros pour le pompage de la cargaison, le nettoyage des côtes et le traitement des déchets. Le groupe est dorénavant plus vigilant sur les critères de sécurité et affrète maintenant une flotte jeune. « Il restera au tribunal à apprécier qui est responsable, nous sommes d'accord pour reconnaître nos responsabilités, mais nous n'avons pas à endosser la responsabilité des autres » a-t-il déclaré. Concernant AZF, il regrette que les expertises judiciaires n'aient encore pu fournir d'explication valable. Après l'indemnisation des victimes et le reclassement des salariés, Total s'est engagé pour que la zone sinistrée accueille le Canceropôle de Toulouse et devienne un « site d'espoir et de vie ».

Total conforte ces excellents résultats par ses capacités de production et de

raffinage dans un environnement porteur, tiré par la Chine, le Moyen-Orient et les États-Unis, et la mise en œuvre réussie de grands projets (exploration, spin off d'Arkema, démarrage du DHC (hydrocraqueur de distillats) de Normandie, repositionnement amont/aval, restructuration de la pétrochimie). T. Desmarest a également souligné la forte progression de l'action (+ 20 %/an en moyenne), la hausse du pôle chimie (+ 13 %) et le doublement des investissements de 2002 à 2007.

C. de Margerie a ensuite présenté le pôle amont et les autres résultats. Les succès majeurs de l'exploration avec 1,2 milliards de barils découverts en 2006 assurent le renouvellement des réserves pour 20 années de production, avec un objectif de croissance prévu de 6 % en 2007 (5 %/an en moyenne de 2006 à 2010). A noter la bonne place du gaz naturel liquéfié qui fait de Total le 2^e producteur mondial.

Dans le secteur aval, les marges de raffinage ont également bénéficié d'un environnement favorable, avec le renforcement des marchés en Asie et au Moyen-Orient, la valorisation des huiles lourdes (Canada) et l'adaptation d'un marketing adapté. L'évolution se poursuit également en Europe avec une hausse des productions de diesel, de nouvelles capacités de désulfuration, la modernisation des usines dans le cadre des grands arrêts et la maîtrise des prix.

Les activités du secteur Chimie ont progressé en 2006 de manière continue et équilibrée, avec une hausse de 9 % pour la chimie de base – due en partie à une forte progression de la contribution des aromatiques et de la plate-forme en Corée du Sud – et de bons résultats pour les spécialités grâce aux opérations de croissance (+ 7 %/an en moyenne du CA depuis 2003) et aux développements en Asie. Total prévoit d'investir en pétrochimie près de 1 G€ d'ici 2010 pour tirer parti de la croissance asiatique (expansion prévue de 30 % en 2007-2008 sur la plate-forme de Daesan en Corée du Sud : vapocraqueur, nouvelle unité de polypropylène, dégoulottage de l'unité de styrène ; étude de solutions intégrées en Chine).

Quelles sont les perspectives ? Maintenir les efforts d'investissements dans tous les secteurs : l'exploration, avec la sécurisation des installations, le raffinage, le développement de la pétrochimie et de la chimie. C. de Margerie a souligné la nécessité de renforcer aussi les efforts en R & D pour faire face à long terme aux défis énergétiques (qu'il appelle « l'après-pétrole ») et environnementaux, car la priorité du groupe reste la sécurité et la préservation de

l'environnement. Total s'engage à réduire de 50 % le brûlage de gaz sur les champs pétroliers d'ici à 2012, sur un projet de captage et de stockage de CO₂ à Lacq, sur une nouvelle usine de fabrication de panneaux solaires à Toulouse, sans omettre bien sûr le développement des biocarburants. Les énergies de substitution sont d'actualité, cependant « *la priorité actuelle, ce sont les hydrocarbures traditionnels, mais le futur se prépare, [...] le nucléaire n'est pas encore à l'ordre du jour, les choses viendront en temps et en heure.* » Maintenir aussi sa politique de l'emploi qui permet d'avoir des équipes compétentes et expérimentées (embauche en CDI de près de 9 000 personnes à travers le monde, dont 2 500 en France). Sans oublier les actions de mécénat : soutien à la Fondation du patrimoine, étude du changement climatique (projet Total Pole Airship avec J.-L. Étienne), partenariat avec l'Institut Pasteur pour la lutte contre les grandes pandémies (sida).

Roselyne Messal

Enseignement et formation

3^e forum CIFRE

Pour la troisième année, et alors qu'elle vient de fêter le 25^e anniversaire des Conventions industrielles de formation par la recherche (CIFRE), l'ANRT organise un forum dédié à la formation doctorale en entreprise. Réunissant futurs doctorants, entreprises et laboratoires, le forum CIFRE a pour objectif d'informer au mieux les trois partenaires et de faciliter les rencontres afin d'initier une future collaboration dans le cadre d'une convention CIFRE. Depuis 1981, plus de 15 000 CIFRE ont été attribuées à des entreprises (grands groupes et PME à part égale) dans le cadre de l'embauche d'un doctorant en relation avec un laboratoire extérieur.

- **Mardi 20 mars**, entrée libre de 9 h à 17 h 30, CNIT (Paris-La Défense).
http://www.anrt.asso.fr/fr/espace_cifre/actualite_communique.jsp?idDoc=3036&index=2

Environnement

Concours génération développement durable

La Recherche, l'ADEME et Generali, l'un des premiers assureurs français et mondiaux, lancent le 3^e concours sur le développement durable sur le thème « Comment économiser l'énergie à la maison ? ». Les étudiants, futurs décideurs, sont invités à se mobiliser en

faveur du développement durable. L'objectif de ce concours consiste à trouver des solutions permettant de réduire notre consommation d'énergie à la maison. Les propositions viseront l'amélioration des performances énergétiques de l'habitat et/ou la modification de nos comportements.

- **Date limite de remise des dossiers : 31 mars 2007.**
Informations et inscriptions sur www.concoursgenerationd2.com

La chimie au quotidien

Deux cycles de conférences à l'Espace des Sciences de Paris



- « **LittéraSciences** », lectures-conférences scientifiques destinées au grand public.

Le principe : en présence d'une personnalité scientifique, la comédienne Michèle Uzan* lit des textes écrits par de grands scientifiques ainsi que des passages d'œuvres littéraires ou de réflexion, choisis pour la mise en perspective intéressante qu'ils permettent autour d'un même sujet (perspective scientifique, bien sûr, mais aussi historique, philosophique, sociologique, éthique, liée à l'imaginaire...). À la fois virgule poétique et aliment de la discussion, chaque lecture est commentée et prolongée par l'invité. Une manière originale et intéressante d'allier savoir et plaisir, en mêlant des champs disciplinaires qui se complètent, s'enrichissent les uns les autres, inscrivent la science dans toutes ses dimensions humaines.

La conférence du 5 février dernier traitait des épidémies, avec pour invité Jean-Claude Manuguerra, biologiste virologue, responsable de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence de l'Institut Pasteur. À partir de textes de Louis Pasteur démontrant l'inexistence des « générations spontanées », d'extraits de *La Peste* d'Albert Camus ou de l'essai *La Peur en Occident* de l'historien Jean Delumeau, J.-C. Noguerra a présenté une synthèse de l'ensemble des recherches, connaissances et interrogations actuelles concernant les virus : genèse et phases des épidémies, moyens de prévention et d'actions, liens et interactions connus ou encore inconnus entre hommes et animaux, entre éléments climatiques, écologiques, de société (etc.) et le

développement de virus... L'histoire précise de certaines maladies a étayé la présentation, comme la rougeole, la peste, le SRAS ou la grippe aviaire. A venir au programme : *Le temps existe-il ?*, *La chimie au Muséum, une histoire naturelle* et *L'Homme, cet étrange animal*.

* Micheline Uzan est comédienne, auteur, metteur en scène, formatrice. Elle a choisi d'orienter son travail vers l'adaptation de textes de vulgarisation scientifique en fondant et en assurant la direction artistique de la Compagnie Les Grands Luminaires, présidée par Albert Jacquard.

- « **Conférences expérimentales** », des expériences pour le grand public, un lundi par mois à 18 h 30.

Au programme entre autres : en janvier, *De la plante aux médicaments* (F. Tillequin, F.H. Porée, Faculté des sciences) ; en février, *Comment le magnétisme vient aux molécules* (M. Verdaguer, F. Villain, Univ. Paris 6) ; en mai, *Ces phénomènes lumineux qui nous entourent* (B. Valeur, E. Bardez, CNAM) ; en septembre : *Recréer la vie ? Jardins chimiques et cellules osmotiques* (R.-E. Eastes, ENS, C. Darrigan, Univ. Pau) ; en octobre : *A quoi sert le savon ?* (D. Quéré, ESPCI, C. Clanet, École polytechnique). Les textes illustrés des conférences déjà présentées sont disponibles sur le site.

Cécile Carret

- **Résumés des conférences et programmes 2007** sur www.espci.fr/esp/ESPconf.htm
Entrée libre dans la limite des places disponibles. Amphithéâtre Langevin, École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, 10 rue Vauquelin, Paris 5^e.
Tél. : 01 40 79 58 15.

Exposition au Musée Curie

L'Institut du radium, dont la construction date du début du XX^e siècle, réunit un laboratoire de physique et de chimie dirigé par Marie Curie et un pavillon de biologie confié au docteur Claudius Regaud. C'est ici que fut découverte la radioactivité artificielle.

Voici l'occasion de voir des instruments scientifiques comme ceux qui ont permis de produire artificiellement des radioéléments. Une exposition qui retrace la vie et l'œuvre de « la famille aux cinq prix Nobel » par des photographies et des documents d'archives...

- **Jusqu'au 2 juillet 2007.** Entrée libre de 14 à 18 h le mardi, jeudi, vendredi et jusqu'à 19 h le mercredi.
Musée Curie - Institut du radium, 11 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5^e.
Tél. : 01 42 34 67 49.

Livres

**Les latex synthétiques****Élaboration, propriétés, applications**

Ouvrage collectif (57 auteurs)

J.-C. Daniel, C. Pichot (coord.)

1 320 p., 225 €

Éditions Tec & Doc-Lavoisier, 2006

Qu'est-ce qu'un latex ? Une matière finement divisée, dispersée de manière stable dans une phase continue aqueuse. Quand on dit latex, on pense caoutchouc, et les latex synthétiques sont des polymères de synthèse obtenus sous une forme colloïdale (avec environ 40 à 50 % d'eau) qui rappelle celle du caoutchouc naturel lorsqu'il est extrait de la plante avant transformation. L'industrie des latex synthétiques produit 26 Mt de polymères (sous forme sèche). A quoi servent-ils ? Ils trouvent des applications dans le domaine des peintures sans solvant, des adhésifs, du traitement du papier, des textiles ou des bétons... ; ils peuvent être liants, épaississants, pigments, supports, vecteurs de produits actifs, etc. C'est donc un domaine important de l'industrie qui s'appuie sur tous les aspects de la science des polymères. Ces remarques, qui servent d'introduction à cette chronique, se trouvent évidemment développées dans ce livre qui nous propose une analyse approfondie en quatre parties et 44 chapitres traitant des aspects fondamentaux pour la synthèse et les procédés, des aspects industriels et des applications.

La première partie, intitulée « Les latex : définitions, chimie et physicochimie », est en fait consacrée à la physicochimie et aux techniques de caractérisation. Quels sont les phénomènes qui permettent la stabilité de ces colloïdes ? Comment évoluent-ils et pourquoi ? Le chapitre consacré à ces questions souligne la spécificité des colloïdes polymères et la complexité de leurs comportements comparés à ceux des solutions colloïdales simples. Les polymères constituant ces latex sont des objets dont il importe de caractériser la forme, les dimensions et la dispersité de ces dimensions. Les propriétés d'écoulement, si importantes pour

les applications dans les peintures par exemple, sont régies par les lois de la rhéologie et deux chapitres traitent de ces questions. Une part très importante des latex sert à obtenir des films de quelques dizaines de nanomètres pour les peintures à quelques centaines de microns pour les films ; la transformation de suspension d'objets en film par coalescence et homogénéisation fait l'objet de recherches très sophistiquées qui sont expliquées dans cette partie. Enfin, le dernier chapitre est consacré aux méthodes analytiques, décrites pour chaque étape de la vie du latex.

Avec la seconde partie « Procédés de synthèse : chimie et mécanismes », divisée elle-même en trois sections, nous entrons dans le domaine de la chimie. La première section nous rappelle (ou nous enseigne !) les bases qui gouvernent la polymérisation en milieu dispersé. Il est important de souligner que nous sommes ici dans le domaine quasi exclusif de la polymérisation radicalaire, même si l'ouvrage consacre plus loin quelques chapitres à des travaux sur d'autres techniques de polymérisation. Les principes et les avantages de la polymérisation radicalaire en milieu hétérogène sont donnés dans un chapitre et il est rappelé que par rapport à la polymérisation en milieu homogène, le milieu dispersé assure une masse molaire plus élevée, la phase continue aqueuse permet une bonne élimination des calories de la chaleur de réaction et n'est pas gênante pour l'environnement ; enfin les techniques de dispersion offrent des particules de taille et de morphologies contrôlées. Ce chapitre est aussi une initiation à la polymérisation radicalaire. Et après les généralités sur les polymérisations en phase dispersée (émulsion et suspension), le chapitre suivant se focalise sur la polymérisation en émulsion, expliquant les étapes, montrant le rôle des tensioactifs, expliquant comment la copolymérisation permet d'obtenir des morphologies complexes, comment on peut fonctionnaliser des latex et présentant les différents types d'émulsions (mini, micro, inverse) utilisables en polymérisation radicalaire. Cette première section s'achève avec le chapitre consacré à la polymérisation en dispersion caractérisée par le fait que le monomère est soluble dans le milieu (et non dispersé comme dans le cas de l'émulsion) et que le polymère précipite sous forme de gouttelettes. La seconde section traite des techniques d'émulsification permettant d'obtenir des nanoparticules à usage

pharmaceutique pour la libération contrôlée de principes actifs. La formation des nanoparticules peut être réalisée soit à partir du polymère, soit par polymérisation, et l'on peut obtenir des nanocapsules par des techniques de double émulsion. La troisième section traite des aspects industriels avec des informations dans un chapitre sur les tonnages et, point important, aborde les questions à résoudre dans le futur, à savoir : éliminer les petites molécules, augmenter la teneur en extraits secs, mieux contrôler en continu les paramètres de polymérisation. Un chapitre traite du génie des procédés, décrivant les réacteurs, les conditions de mélange, les transferts de chaleur, les bilans. Un aspect intéressant pour les spécialistes est l'approche cinétique pour la modélisation de la vitesse prenant en compte la formation des particules et le contrôle des masses. Suivent cinq chapitres dédiés à des monographies sur les latex obtenus avec l'acétate de vinyle, les monomères acryliques, les copolymères styrène butadiène, les polyuréthanes et les huiles de silicone.

La troisième partie traite des applications des latex, avec un premier chapitre général et introductif présentant les possibilités d'utilisations selon que l'on conserve l'intégralité des particules ou que l'on transforme le latex en film. Les chapitres suivants portent soit sur des procédés modifiant les propriétés du latex (c'est le cas de l'utilisation des épaississants associatifs, approche permettant la modification des propriétés rhéologiques, ou le cas d'une étude sur les propriétés de films et leurs morphologies gouvernées par exemple par fonctionnalisation des particules ou réticulation), soit sur des applications spécifiques, comme par exemple : liants, agents de coalescence, traitement du papier, modification des adhésifs, amélioration des propriétés des mortiers, préparation de textiles techniques, applications dans le domaine médical, en particulier le diagnostic basé sur la modification des surfaces avec fixation d'un anticorps qui fixera l'enzyme à doser et l'utilisation de latex magnétique facilitant les séparations.

La quatrième et dernière partie est consacrée aux développements récents, et l'on peut se demander si les coordonnateurs n'auraient pas eu intérêt à introduire ces données dans chacune des parties précédentes puisque l'on retrouve à nouveau trois parties : « Nouvelles méthodes de synthèses », « Nouveaux produits », « Nouvelles applications ». Cela aurait sans doute rendu l'ouvrage plus homogène, mais

Les lauréats Roberval 2006

Prix francophone du livre et de la communication en technologie

Les prix Roberval 2006, fondés par le Conseil général de l'Oise et l'Université de Technologie de Compiègne, ont été remis le 24 janvier dernier dans les salons du Cercle national des Armées, sous le haut patronage de François Goulard, ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche.

Prix Grand Public

- M.-F. Conus, D. Cooper-Richet, S. Cordeau, G. Dumont, J.-F. Eck, J.-L. Escudier, O. Hardy-Hemery, Y. Le Maner et A. Mirambet-Paris pour *10 mars 1906, Compagnie de Courrières : enquête sur la plus grande catastrophe minière d'Europe* (Lewarde : Centre historique minier du Pas-de-Calais).
- Mention spéciale à D. Grinberg pour *Expériences pour rouler* (Nathan).
- Étaient nominés : J.-P. Camilleri et J. Coursaget pour *Pionniers de la radiothérapie* (EDP Sciences) ; P. Langlois pour *Sur la route de l'électricité : le magnétisme des aimants et l'électricité statique* (Multimondes) ; C. Lamming pour *Larousse des trains et des chemins de fer* (Larousse) ; Y. Gautier pour *La science au présent 2006* (Encyclopaedia Universalis).

Prix Enseignement supérieur

- A. Parriaux pour *Géologie : bases pour l'ingénieur* (Presses Polytechniques et Universitaires Romandes).
- Mentions spéciales : J.-P. Vandecasteele pour *Microbiologie pétrolière : concepts, implications environnementales* (Technip) ; P.-G. de Gennes, D. Quéré et F. Brochard-Wyart pour *Gouttes, bulles, perles et ondes* (Belin).
- Étaient nominés : J.-C. Daniel et C. Pichot pour *Les latex synthétiques : élaboration, propriétés, applications* (Tec & Doc Lavoisier) – voir l'analyse de ce livre p. 57) ; C. Regnault-Roger pour *Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement* (Tec & Doc Lavoisier) ; M. Lebrun pour *eLearning pour enseigner et apprendre, allier pédagogie et technologie* (Academia Bruylant) ; R. Delmas, G. Mégie et V.-H. Peuch pour *Physique et chimie de l'atmosphère* (Belin) ; D. Paulet et D. Presles pour *Architecture navale : connaissance et pratique* (Éditions de la Villette).

Prix Télévision

- J. Scemla pour *Les océanographes* (Agat Film & Cie, Arte).
- Mention spéciale (Technologie de l'Information et de la Communication) : H. Naud et D. Carrière pour *L'acteur virtuel* (Radio-Canada, magazine Découverte).
- Nominés : P. Goldberg et S. Mary pour *Le geste parfait* (RTBF, magazine Matière grise) ; N. Tavernier pour *L'odyssée de la vie* (Transparences Production, France 2) ; A. Bougrain-Dubourg pour *Le Pourquoi pas ?* (Son et Lumière et Nature Productions, France 5) ; F. Courant, J. Gourmaud, S. Quindou, B. Gonner, L. Baudonnière et T. Martin pour *La Terre vue de l'espace* (Riff Production, magazine C'est pas sorcier, France 3) ; E. Quintin et C. Moirin pour *Avions, plastique, voitures, comment vivrons-nous sans pétrole ?* (Be Happy Productions, magazine Savoir Plus Sciences, France 2).

Prix Multimédia

- M. Sabarly pour *Engrenages et manivelles : voyage au cœur des sciences et techniques* (Musée des Techniques et Cultures Comtoises de Salins-les-Bains).
- Mention spéciale à T. Thomasset pour *Tout sur les unités de mesure* (T. Thomasset, Compiègne, www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites).
- Nominés : A. Hernandez et C. Tardif pour *L'ère de l'énergie* (Productions Cotardi Inc., Saint Augustin de Desmaures, Québec) ; J. Robert, M.-C. Coet, M.-T. Velluet, M. Royer, S. Lamy et H. Moulin pour *Observer, détecter, identifier grâce à la lumière* (Éditions de l'Analogie, ONERA, www.sciences-en-ligne.com/onera/flash/onera.swf).

Trophées 20^e année

Pour fêter les vingt ans du prix Roberval et récompenser les entreprises de communication qui ont été particulièrement distinguées durant ces années, les trophées 20^e année ont été décernés aux entreprises suivantes :

- Encyclopaedia Universalis pour la collection *La science au présent*.
- Tec & Doc Lavoisier.
- Presses Polytechniques et Universitaires Romandes.
- Société Radio-Canada pour le magazine *Découverte*.
- Riff Production pour le magazine *C'est pas sorcier*.

Yves Dubosc

• <http://prixroberval.utc.fr>

cette partie comprenant 18 chapitres est un véritable livre destiné aux spécialistes. En ce qui concerne les nouvelles méthodes de synthèse, les problèmes d'instrumentation des réacteurs permettant un suivi en continu de l'évolution du milieu par comparaison avec un modèle sont discutés dans le premier chapitre et c'est évidemment un sujet important pour le monde industriel. L'utilisation des tensioactifs réactifs est aussi une évolution importante pour les développements car la présence de tensioactifs libres peut avoir des effets sur l'évolution des latex et la stabilité des films. Après ce chapitre, le suivant traite des copolymères à blocs qui sont eux-mêmes des stabilisants des latex. En plusieurs endroits, l'ouvrage évoque le taux de solide dans les latex et parmi les nouveaux développements, une approche basée sur la préparation de latex avec distribution de taille polymodale permet d'augmenter ce taux. La polymérisation en mini émulsion décrite ici est basée sur la préparation de gouttelettes dans lesquelles se produisent amorçage et polymérisation et cette technique se prêterait à l'utilisation d'autres techniques que la voie radicalaire. Précisément, les chapitres suivants dédiés aux travaux sur d'autres méthodes que la polymérisation radicalaire classique pour la production de latex sont intéressants, en particulier pour les spécialistes, car ils montrent bien les limites actuelles pour les techniques telles que polymérisation radicalaire contrôlée, polymérisation ionique, polymérisation par métathèse, même avec les catalyseurs peu sensibles à l'eau. Les travaux sur les polymérisations dans le CO₂ supercritique évoqués ici permettront peut-être de résoudre ces difficultés.

En ce qui concerne les nouveaux produits, ce livre nous apprend que l'on sait produire des nanolatex dont la taille des particules est de 10 à 15 nm. Les latex à caractère hybride organique-inorganique peuvent être obtenus avec différentes morphologies, selon les méthodes de préparation. Ce domaine va sans doute être appelé à se développer rapidement ainsi que celui des latex magnétiques dont les préparations et propriétés font l'objet du dernier chapitre de cette section.

En ce qui concerne les nouvelles applications, on lira avec beaucoup d'intérêt le chapitre consacré à l'organisation des particules de latex sur des surfaces planes avec les méthodes d'assemblage, la caractérisation, et ce que l'on peut en attendre dans le domaine des capteurs. Les latex magnétiques ont été évoqués

dans le chapitre consacré aux applications biomédicales, un chapitre leur est consacré dans cette dernière partie avec une vision très biologique expliquant les propriétés des acides nucléiques et des virus et leur mode d'adsorption sur les latex. Après le diagnostic, un chapitre nous montre comment les latex peuvent être utilisés pour véhiculer dans des capsules des agents pour le traitement de pathologies diverses. L'ouvrage s'achève sur les applications en microfluidique, ce chapitre illustrant les multiples possibilités de ces objets lorsque leur mise en œuvre est bien contrôlée.

Il est clair qu'un ouvrage aussi dense et aussi complet n'est pas fait pour être lu de la première à la dernière page (sauf pour celui qui a accepté d'en rendre compte dans *L'Actualité Chimique*!) : c'est un compagnon savant que l'on consulte sur des points particuliers. On notera que les chapitres sont rédigés de telle manière que le non-spécialiste d'une question trouvera les bases nécessaires à la compréhension et en ce sens, c'est un très bon outil pour l'enseignant. La pertinence des informations et les références en font aussi un outil pour le chercheur. Enfin, les chapitres traitant des applications peuvent être lus par des non-spécialistes. Je crois qu'il faut féliciter les coordinateurs, car pour connaître les difficultés que l'on rencontre lors de la réalisation d'un numéro spécial de *L'Actualité Chimique* de 120 pages, j'imagine les tourments qui furent les leurs pour un ouvrage de plus de 1 200 pages. Je veux aussi remercier les auteurs et je ne suis pas surpris que cet ouvrage ait été nommé aux prix Roberval.

Bernard Sillion



Les zéolithes Un nanomonde au service de la catalyse

M. Guisnet, F. Ramôa Ribeiro
258 p., 32 €
EDP Sciences, 2006

Ce livre constitue une introduction aux matériaux à la fois fascinants et utiles au quotidien que sont les zéolithes. En effet, de part leurs propriétés remarquables, ces matériaux sont utilisés dans des domaines nombreux et

variés, allant de la détergence au séchage du gaz naturel, au raffinage du pétrole et à la pétrochimie. Ils occupent également une place de choix dans la synthèse de précurseurs de médicaments, parfums, produits agrochimiques, etc., et dans l'élimination de polluants d'effluents aqueux ou gazeux. Étant donné leurs nombreuses applications et aussi leur intérêt fondamental, de très nombreuses publications et brevets, des congrès internationaux leur ont été et leur sont toujours consacrés. Paradoxalement, cette abondance d'informations limite la diffusion des connaissances dans les milieux autres que ceux spécialisés dans l'étude ou l'utilisation de cette classe de matériaux. L'objectif des auteurs de ce livre est donc de rendre intelligible à un plus large public les propriétés des zéolithes et le rôle essentiel qu'elles jouent dans de très nombreux procédés catalytiques.

Les zéolithes sont des aluminosilicates parfaitement cristallisés dont la structure est constituée d'un réseau régulier de canaux et cages avec des ouvertures inférieures à 1 nm. Les processus intervenant en adsorption, catalyse et échange d'ions se produisent dans ces pores de taille très voisine des molécules, ce qui conduit, dans le cas de la catalyse, à une sélectivité supplémentaire appelée « sélectivité de forme ». De plus, chaque type de zéolithe peut être obtenu, par synthèse ou traitement post-synthèse, dans une large gamme de composition, et divers composés peuvent être introduits dans les micropores ou y être synthétisés. Cette grande diversité et cette adaptabilité aux divers procédés expliquent pourquoi les zéolithes peuvent être utilisées comme catalyseurs acides, basiques, acido-basiques, redox et bifonctionnels.

Dans le premier chapitre, les auteurs rappellent l'histoire des zéolithes – de la découverte de ces matériaux à l'état naturel à l'avènement des zéolithes synthétiques – et en donnent les étapes clés et la nomenclature, ainsi que la liste de tous les procédés industriels utilisant ces matériaux avec la nature de la zéolithe concernée. La synthèse et les principales méthodes de caractérisation sont développées dans les chapitres suivants.

Les chapitres 4 et 5 abordent deux des principaux aspects de la catalyse en présence de zéolithe : la transformation d'hydrocarbures par catalyse acide et la sélectivité de forme. Les mécanismes mis en jeu dans la catalyse acide sont particulièrement bien

détaillés ainsi que les différents types de sélectivité de forme : tamisage moléculaire, taille des états de transition, effets de concentration et de confinement dans les micropores, etc.

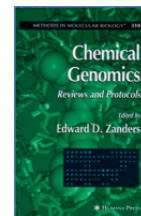
Le 6^e chapitre est consacré à la formation de coke, à la désactivation et à la régénération des zéolithes acides, domaine très important pour les applications industrielles. Ce chapitre très bien documenté repose sur des travaux personnels des auteurs et permet de se faire une idée précise de problèmes difficiles à appréhender par les chercheurs du secteur académique.

Les principaux procédés mettant en jeu des zéolithes et tamis moléculaires apparentés – craquage catalytique (FCC), conversion du méthanol en hydrocarbures, hydro-isomérisation et hydrocraquage, activation des hydrocarbures C₂-C₄, production d'alkylaromatiques, oxydation, catalyse basique et chimie fine – sont ensuite examinés de manière détaillée, une attention particulière étant portée aux mécanismes réactionnels et aux procédés propres, économes en atomes et en énergie.

Enfin, des annexes très pédagogiques sur la catalyse hétérogène, les réacteurs catalytiques, et sur certaines caractéristiques des carburants automobiles (indice d'octane et de cétane) permettent aux lecteurs non spécialistes de ces différents domaines d'accéder aux diverses notions développées tout au long de cet ouvrage.

A la fin du livre, le lecteur ne peut qu'être convaincu du bien-fondé de son sous-titre, *Un nanomonde au service de la catalyse*, et partager l'enthousiasme des auteurs pour ce type de matériaux qu'ils estiment trop peu connus des étudiants chimistes. Sans nul doute, ce livre agréable à lire et très pédagogique permettra d'y remédier. De manière plus générale, cet ouvrage sera très utile aux chercheurs universitaires ou industriels du domaine de la catalyse.

Michèle Breyse



Chemical genomics Reviews and protocols

Methods in molecular biology (vol. 310)
E.D. Zanders (ed)
278 p., 99,50 \$
Humana Press, 2005

Cet ouvrage fait partie de la série « *Methods in molecular biology* » ; le but de ces livres étant de synthétiser l'information nécessaire pour un chercheur désirant faire des manipulations dans le domaine donné. L'éditeur a ainsi rassemblé une quarantaine d'auteurs issus de l'industrie pharmaceutique et d'instituts de recherche académiques pour écrire 18 chapitres. La lecture de la première partie du livre, consacrée à résumer le *statu quo* de la chimie génomique, est recommandée aux non-initiés en chimie génétique car elle facilitera la prise de contact avec ce domaine en plein essor. Il est clair que l'utilisation de petites molécules en temps qu'inhibiteur ou marqueur a été une composante essentielle pour la compréhension de nombreux processus biologiques. Avec la séquence de nombreux génomes, la question qui se pose est comment systématiser cette approche. Cette question a engendré de grands projets par plusieurs organismes nationaux tels que le National Institute of Health aux États-Unis et le Nationale Genomforschungsnetz en Allemagne. Ces travaux ont déjà abouti durant ces dernières années à la publication de plusieurs résultats encourageants tels que la découverte de nouveaux agents antimitotiques inhibant le moteur mitotique Eg5 ou des molécules affectant la différenciation de cellules souches. La deuxième partie est dédiée aux protocoles et contient un chapitre sur la purification de protéine par affinité pour des chimiothèques de petites molécules, un chapitre sur l'évaluation d'inhibiteur par des méthodes numériques (« *in silico docking* »), six chapitres sur l'expression et la purification de protéines par des techniques à haut débit, ainsi que trois chapitres sur la préparation de micropuces (« *microarray* ») de protéines, peptides et oligosaccharides. Le format des micropuces est très attrayant pour les problèmes de chimie génomique car il offre un niveau de miniaturisation qui réduit fortement

la quantité des échantillons. Enfin, le dernier chapitre est consacré au ciblage deux hybrides pour identifier des inhibiteurs d'interaction entre deux protéines.

Globalement, cet ouvrage est un bon point de départ pour les chimistes et biologistes travaillant à l'interface chimie/biologie, mais vu la diversité du domaine, il ne peut prétendre être complet. La qualité des schémas n'est malheureusement pas à la hauteur du texte et le manque de couleurs est regrettable. Ce livre rendra certainement service à de nombreux chercheurs dans un domaine plein de promesses. Il est amusant de noter qu'un livre portant le même titre (Darvas, Guttman et Dorman, eds) a été récemment publié par Marcel Dekker : ceci reflète certainement la nécessité d'un tel ouvrage.

Nicolas Winssinger



Ce que disent les fluides

E. Guyon, J.-P. Hulin, L. Petit
158 p., 23,50 €
Belin, Pour la science, 2005

Livre d'images, comme l'écrit Pierre-Gilles de Gennes dans la préface. Pour deux raisons au moins : parce que ces images sont nombreuses et belles et surtout parce qu'elles sont la source du message. Le principe est simple : une image, une photo le plus souvent, est choisie parce qu'elle donne à voir un phénomène, qu'elle en permet un commentaire ; ce premier commentaire est suivi d'une partie d'explication, d'approfondissement (le phénomène en détail) qui explicite les lois physiques sous-tendant le phénomène présenté. Le principe est simple, mais

la réalisation délicate. L'équilibre entre la perception première du phénomène, sa description et l'expression des lois qui en rendent compte est difficile à atteindre, d'autant plus que chaque fois le tout est contenu dans deux pages en regard. Jusqu'où aller pour que le lecteur y trouve son compte ?

Quel est donc le lecteur que les auteurs veulent atteindre ? Certainement pas le spécialiste de la mécanique des fluides ou le praticien qui en fait un de ses outils. Les auteurs leur ont écrit un manuel, *Hydrodynamique physique* (CNRS Éditions-EDP sciences, 2001), qui en donne certainement un exposé plus complet et plus approfondi. Alors des jeunes encore aux frontières des études scientifiques qui ont besoin de s'émerveiller pour comprendre que la science peut se construire sur des idées simples plutôt que sur des calculs compliqués, comme le suggère P.-G. de Gennes ? Ou encore des esprits tout simplement curieux, le langage étant accessible à tous. Ce « tous » est certainement un peu trop optimiste : certes le langage se veut aussi simple que possible et la parfaite maîtrise du sujet permet aux auteurs d'aller assez simplement à l'essentiel ; mais ce serait tromper son monde que de ne pas mentionner que les explications plus approfondies demanderont un effort de compréhension et une réflexion redoublée de la plupart des lecteurs.

Il n'en reste pas moins que celui qui ouvre pour la première fois ce livre a dans un premier temps envie de faire défiler les images qui étonnent, intriguent, frappent parfois par leur beauté, avant d'en revenir à l'analyse. L'impression de découvrir ce que l'on avait quelquefois sous les yeux depuis longtemps est une motivation forte pour aller plus avant. On ne dira jamais trop le rôle déclencheur de l'approche scientifique que peuvent avoir l'étonnement, le sentiment du beau devant un objet, un phénomène ou même une construction théorique.

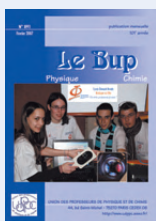
Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (le « Bup »)

La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous quelques articles.

N° 891 (février 2007)

- Les biocarburants, par A. Mathis.
- Étude de la dégradation du Noir d'Ériochrome par le procédé Électro-Fenton, par N. Bellakhal, A. Kassraoui, M. Dachraoui.
- Utilisation d'un moteur pas à pas dans la réalisation de dosages automatisés : un exemple de projet interdisciplinaire, par J. Bonne.
- Utilisation de la fonction « solve » du tableur-grapheur Regressi pour obtenir les courbes simulées de pHmétrie et de conductimétrie, par J. Bonne.
- Les « spécialités » au bac S : une approche historique, par D. Duverney.

• Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur <http://www.udppc.asso.fr>



Le lecteur pourra donc, dans l'ordre ou le désordre, observer et comprendre des phénomènes où le comportement des fluides est principalement gouverné par la viscosité, l'inertie, la capillarité, les tourbillons, la turbulence, les ondes, les instabilités ou même les écoulements granulaires. De la chromatographie si chère au chimiste, à la chute des feuilles mortes, des perles d'eau sur une toile d'araignée aux cyclones, des tourbillons de marée aux ondes de choc, des flammes de prémélange à la genèse des dunes, il y a de belles promenades intellectuelles à faire. Cet itinéraire, très personnel, n'en est qu'un parmi tant d'autres possibles. Il y a bien du plaisir à prendre avec ce petit livre.

Pierre Vermeulin



Histoire de la radioactivité L'évolution d'un concept et de ses applications

R. Bimbot

347 p., 35 €

Vuibert/ADAPT, 2006

L'Histoire commence comme une histoire. L'extraordinaire série de découvertes survenues entre 1896, la découverte des « rayons uraniques », et 1939, la conception de la réaction de fission nucléaire en chaîne, est présentée comme un récit épique : celui d'une véritable ruée vers l'or, vers la révélation, soudainement possible, de la nature de la matière. La radioactivité est le fil conducteur à travers ces quarante-trois années d'un bond sans précédent dans la compréhension scientifique de notre monde. Progressivement dévoilée – radioactivité naturelle, provoquée, fission naturelle, provoquée –, l'histoire montre aussi comment la radioactivité a permis, en tout cas accompagné, les mouvements voisins de la physique – la mécanique quantique, la relativité. C'est en cela que cet ouvrage est précieux, par la synthèse qu'il construit, de cette formidable aventure scientifique du XX^e siècle qui façonne notre société d'aujourd'hui. Le chimiste remarquera que sa discipline a joué un rôle central dans toutes ces découvertes : point n'est besoin de rappeler les exemples de Pierre et Marie Curie (isoler le polonium et le radium), ni d'Irène et Frédéric Joliot-Curie (isoler

du phosphore après irradiation d'aluminium pour prouver la radioactivité artificielle).

La description vivante et rigoureuse de cette histoire intellectuelle justifie largement la lecture du livre. Mais le lecteur qui souhaiterait connaître cette histoire pour comprendre les nombreuses conséquences qu'elle a sur notre quotidien y trouvera aussi satisfaction. L'ouvrage renonce en effet parfois au ton du récit et aborde, de façon aussi pédagogique et aussi peu austère que possible, les applications de la radioactivité : applications médicales (identifiées dès 1901), outil incomparable de datation pour l'archéologie et les sciences de la Terre, production d'énergie électrique (bien sûr) placée au premier plan des préoccupations du XXI^e siècle, bombe atomique avec ses récits (la bataille de l'eau lourde) et ses horreurs qui ont construit une mauvaise conscience de la société, tout entière perceptible aujourd'hui.

L'aventure intellectuelle ne s'arrête pas avec la maîtrise de la fission nucléaire. Le récit de René Bimbot ne passe évidemment pas à côté des aspects (provisoirement ?) découplés d'applications technologiques : la découverte de l'antimatière, nécessaire à la description de la radioactivité β , les hypothèses (et leurs confirmations) sur la nature des particules fondamentales et des forces qui les lient, et donne des éléments sur les recherches et les espoirs en vigueur aujourd'hui.

Ce livre, facile à lire, quoique sérieux (des encarts réservent certains arguments de physique pour une deuxième lecture) est recommandé à tout « honnête scientifique ». Comme tout bon livre d'histoire, il enrichit le lecteur de la connaissance d'une aventure passée et peut inspirer des réflexions sur le temps présent – par exemple, celle que l'histoire ne se répète pas, même si cela peut attrister des chercheurs qui seraient nostalgiques.

Paul Rigny



L'affaire des cristaux jaunes et autres énigmes 15 mystères chimiques résolus par Sherlock Holmes

T.G. Waddell, T.R. Rybolt
(traduction de P. Depovere)

224 p., 19,90 €

Dunod, 2006

Ce livre est la traduction française d'un ouvrage rassemblant quinze récits parus entre 1989 et 2004 dans le *Journal of Chemical Education*, qui mettent en scène Sherlock Holmes et son fidèle compagnon, le Dr Watson, en train d'élucider des affaires mystérieuses reposant sur des éléments à connotation chimique. Chaque récit est présenté de manière identique, à savoir une description des faits, puis des investigations menées par Sherlock Holmes ; au milieu du récit, diverses questions permettant d'élucider l'affaire au moyen de connaissances chimiques sont posées au lecteur ; ce n'est qu'après ce temps de réflexion que la solution des énigmes est donnée avec les explications chimiques détaillées. Il s'agit donc d'un livre ludique et éducatif, permettant de tester ses connaissances dans des domaines variés, notamment l'analyse chimique, la stœchiométrie et l'équilibre des réactions, et les propriétés physico-chimiques des composés. Aussi bien les professeurs que les étudiants pourront tirer profit de sa lecture. Il permettra aux enseignants de proposer à leurs élèves ou à leurs étudiants de tester leurs connaissances chimiques de manière distrayante.

Yves Dubosc

A signaler



Guide pratique de rédaction scientifique

J.-L. Lebrun

192 p., 24 €

EDP Sciences, 2007

Fourni-Labo 2007 (50^e ed.) Annuaire des fournisseurs des laboratoires pharmaceutiques et alimentaires

320 p., 90 €

Alphamédian, 2007

• Commande sur <http://www.alphamedian.fr/WW70AWP/WW70AWP.EXE/CONNECT/formulaire7>

Risques industriels Complexité, incertitude et décision : une approche interdisciplinaire

L. Magne, D. Vasseur (coord.)

462 p., 120 €

Lavoisier, 2006

10-13 avril 2007

**Organic chemistry,
present and future**
*International symposium
in honour of Pr Léon Ghosez*
Louvain-la-Neuve (Belgique)
• <http://www.LDOrganisation.com>

8-10 mai 2007

European coatings show 2007
Nuremberg (Allemagne)
• <http://www.european-coatings-show.com>

10-11 mai 2007

**21^e Journées franco-belges
de pharmacochimie**
De la conception à la réalisation
Namur (Belgique)
• <http://www.LDOrganisation.com>

12-16 mai 2007

**7th European symposium
of the Protein Society**
Stockholm/Uppsala (Suède)
• <http://www-conference.slu.se/proteinsociety2007>

12-17 mai 2007

**IDECAT Conference
on catalysis**
*Concepts, complexity
and diversity in catalysis*
Porquerolles
• <http://www.cpe.fr/idecat>

14-17 mai 2007

**Organic process research
and development**
Jersey (Royaume-Uni)
• <http://scientificupdate.co.uk/conferences/oprdeu/index.php>

21-25 mai 2007

ISMP 12
*12th International symposium
on mycotoxins and phycotoxins*
Istanbul (Turquie)
• <http://www.iupac.org/symposia/2007.html>

21-25 mai 2007

Nanosoft 2007
*Nanomatériaux, surfaces
et objets fonctionnalisés*
Roscoff
École thématique
du CNRS-C'Nano Nord-Ouest
Date limite d'inscription : 10 avril 2007
• <http://www.ipr.univ-rennes1.fr/nanosoft>

29 mai-1^{er} juin 2007

GeCat 2007
La Grande Motte
(voir *L'Act. Chim.*, 305, p. 51)
Date limite d'inscription : 15 avril 2007
• <http://catalyse.univ-lyon1.fr/GECA7>

30 mai-2 juin 2007

**10th International symposium
on metallomesogens**
Cetraro (Italie)
• <http://cemifcal.unical.it/mm07>

7 juin 2007

15^e Salon des ingénieurs
Paris
**Inscriptions du 23 avril au 13 mai
sur le site**
• <http://www.cnisf.org>

7-9 juin 2007

**Salon européen de
la recherche et de l'innovation**
Paris
• <http://www.salon-de-la-recherche.com>

10-14 juin 2007

PC-2007
*IUPAC polymer conference
on macromolecules for a sustainable,
safe and healthy world*
New York (États-Unis)
• <http://www.polyacs.org/arcmeetings/macromolecules.607.shtml>

18-21 juin 2007

Métrologie 2007
13^e Congrès international de métrologie
Mesures chimiques et environnementales
Lille
• <http://www.cfmétrologie.com>

26-28 juin 2007

Eurodeur & ECGP'6 2007
*VI^e International symposium
on environment, catalysis
and processes engineering*
Marseille
• <http://www.eurodeur.com>

1-6 juillet 2007

Euromar 2007
*European magnetic resonance
conference*
Tarragone (Espagne)
• <http://www.euromar2007.com>



4-6 juillet 2007

RICT 07
*43^e Rencontres internationales
de chimie thérapeutique*
Lille
• <http://www.medchem.eu>

6-8 juillet 2007

**1st Gordon-Kenan
graduate seminar
in organometallic chemistry**
Newport (RI, États-Unis)
Date limite de soumission : 27 avril 2007
• http://www.grc.org/programs.aspx?year=2007&program=grad_org

8-13 juillet 2007

Biotrans 2007
*8th International symposium
on biocatalysis and biotransformations*
Oviedo (Espagne)
• <http://www.uniovi.es/biotrans2007>

15-20 juillet 2007

ICHC 21
*21st International congress
of heterocyclic chemistry*
Sydney (Australie)
• <http://www.ichc21.com.au>

16-18 juillet 2007

SFC'07
« Chimie du futur, futur de la chimie »
(voir *L'Act. Chim.*, 305, p. 51)
Paris
• <http://www.sfc07.fr>

4-12 août 2007

IUPAC 2007
41st IUPAC world chemistry congress
Chemistry protecting health, natural
environment and cultural heritage
Turin (Italie)
• <http://www.iupac2007.org>

26-31 août 2007

ISPC 18
*18th International symposium
on plasma chemistry*
Kyoto (Japon)
• <http://plasma.kuee.kyoto-u.ac.jp/ispc18>

19-21 septembre 2007

BioJapan 2007
Salon des biotechnologies
Yokohama (Japon)
• <http://www.ubifrance.fr>



Vous trouverez d'autres manifestations sur le site de la SFC : <http://www.sfc.fr>, rubrique **Manifestations**.

Prix des divisions 2006

Chimie Physique

• Prix de la division
Marc Robert

Professeur à l'Université Paris 7 Denis Diderot, Marc Robert est responsable de l'équipe « Transferts d'électron-Réactivité chimie fondamentale » au sein du Laboratoire d'électrochimie moléculaire (UMR CNRS 7591).

Ses activités de recherche concernent l'apport de l'électrochimie à la compréhension de la réactivité déclenchée par des transferts d'électron. Les champs couverts vont de la chimie organique à la chimie enzymatique, des petites molécules jusqu'aux enzymes redox et aux systèmes biologiques complexes. L'une des questions clés à laquelle ses travaux ont contribué est la compréhension à un niveau moléculaire de la façon dont les électrons cassent les liaisons et à leur modélisation avec des expressions analytiques facilement évaluables et exportables, par leur généralité, à une multitude d'autres situations expérimentales. Un autre domaine concerne l'étude du couplage transfert d'électron/transfert de proton, une association commune dans la nature et le métabolisme. Les approches électrochimiques développées actuellement par l'équipe de Marc Robert ont pour but, en combinant théorie et expérience, de contribuer à la résolution des aspects fondamentaux et biologiques du problème.

• Prix de thèse
Aurélié Perrier et Jalal Ghilane

- Ingénieur chimiste de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP), **Aurélié Perrier** a effectué sa thèse au Laboratoire de physico-chimie moléculaire (Université Bordeaux 1) sous la direction de Jean-Claude Rayez et Laurent Bonnet. Au cours de sa thèse, intitulée

« Approche statistico-dynamique des réactions de désorption moléculaire », elle a utilisé à la fois les calculs de dynamique classique et les approches statistiques pour reproduire et comprendre les distributions d'états de molécules diatomiques ayant désorbé d'une surface métallique. Ses travaux ont montré que les réactions de désorption gouvernées par un état de transition retardé, telles que $H_2/Pt(111)$, sont correctement décrites par la théorie de l'état de transition (TET). A l'inverse, pour des réactions à barrière avancée telles que $H_2/Cu(111)$, la TET seule ne parvient pas à reproduire les distributions d'états observées expérimentalement. Il est nécessaire d'y adjoindre une modélisation dynamique *ad hoc*, traduisant de façon générale les transferts d'énergie entre l'état de transition et les produits. L'application des méthodes statistiques à ces deux types de processus a conduit à des distributions d'états en très bon accord à la fois avec les calculs de dynamique classique et avec les résultats expérimentaux. Par ailleurs, les méthodes statistiques modifiées développées présentent un caractère prédictif et une adaptabilité très supérieurs aux méthodes primitives. Les résultats obtenus par ces méthodes sont très prometteurs et ouvrent une nouvelle voie quant aux possibilités d'application des théories statistiques aux réactions de type « gaz-surface ».

Ce travail a déjà donné lieu à quatre publications dans des journaux internationaux (*Surf. Sci.*, *J. Phys. Chem. A*, *J. Chem. Phys.*, *Chem. Phys. Lett.*). Aurélié Perrier poursuit actuellement des recherches dans le domaine des calculs théoriques mixtes « mécanique quantique/mécanique moléculaire » (QM/MM) dans le groupe du professeur Massimo Olivucci (Université de Sienne, Italie).

- Après un DEA d'électrochimie (Université Paris 7) et un stage de DEA à l'ESPCI dans l'équipe de Catherine Combélas et Frédéric Kanoufi sur la réduction localisée de polymères fluorés, **Jalal Ghilane** a effectué sa thèse à l'Université de Rennes dans l'équipe de Philippe Hapiot, sur « la modification cathodique du platine et le suivi *in situ* de cette modification par microscopie à champ proche ». Dans un premier temps, le comportement cathodique du platine en milieux organiques en présence d'électrolytes supports, organiques et inorganiques, a été étudié par électrochimie. La réaction de réduction du platine dans ces milieux a été suivie *in situ* en utilisant la microscopie à force atomique couplée à l'électrochimie EC-AFM. Cette étude a permis de visualiser des modifications mor-

phologiques de la surface du platine après réduction. Ces nouvelles phases organométalliques formées après polarisation cathodique présentent un pouvoir réducteur important, et peuvent réduire spontanément diverses espèces organiques. A partir de cette propriété, la réactivité de ces phases électrogénérées vis-à-vis des sels de diazonium a été ensuite envisagée pour conduire au greffage de groupements aryles sur la surface du platine modifié. L'usage de la microscopie électrochimique à balayage SECM a permis à la fois d'induire et de suivre la modification locale du platine par l'intermédiaire d'un radical anion, ainsi que la détermination des propriétés de la phase organométallique. Enfin, l'analyse par XPS du platine réduit a montré l'existence d'un platine chargé négativement. Ces travaux ont fait l'objet de six publications dans des journaux internationaux.

Après sa thèse, Jalal Ghilane a effectué un stage post-doctoral à l'Université du Texas à Austin dans le groupe du professeur A.J. Bard.

Divisions

Catalyse

12-16 septembre 2007

**5th Paul Sabatier
conference on catalysis
Catalysis contributions
to key societal challenges**
Ottrott

La conférence Paul Sabatier fait partie du cycle des conférences européennes qui se déroulent sur quatre années avec la conférence Roermond (Hollande), la conférence Schwab (Allemagne), pour se clore la dernière année par le congrès international de catalyse.

Le nombre de participants est limité à 150 pour permettre les discussions après chaque présentation.

Programme prévisionnel des conférenciers invités :

- M. Beller : *Molecular-defined catalysis*.
- H.U. Blaser : *Catalysis in pharmaceutical industries*.
- G. Centi : *Evolution of catalysis*.
- P. Jacobs : *Heterogeneous catalysis related to energy renewable feedstocks*.
- K. de Jong : *New methodology in catalysis*.
- E. Lox : *Automotive pollution control*.
- D. Mansuy : *Biocatalysis and adaptation to substrate and environment diversity*.

- D. Marini : *Economical and geopolitical aspects of chemical industries.*
- R. Schlögl : *General synthesis on the catalysis contribution to society.*
- R. Sheldon : *Green chemistry in heterogeneous catalysis.*
- G. Somorjai : *Model catalysts and probe molecules.*
- C. Travers : *Unsolved problems in refinery.*
- P. van Leeuwen : *Main reactions in homogeneous catalysis.*
- <http://www.sfc.fr/DivCata/P-Sabatier-Conference07.pdf>

Chimie Physique

2-5 octobre 2007

JFJPC9

9^e Journées francophones des jeunes physico-chimistes

Maubuisson

Depuis leur création en 1992, ces journées qui ont lieu tous les deux ans ont pour vocation de proposer aux jeunes chercheurs des laboratoires publics ou industriels, un lieu de rencontres et d'échanges scientifiques interdisciplinaires autour des principaux thèmes de recherche de la physico-chimie.

Chaque demi-journée sera introduite par une conférence plénière présentée par un chercheur confirmé. Elle sera suivie d'une conférence invitée et de communications orales présentées par des jeunes chercheurs ou des doctorants. Par ailleurs, des séances posters seront organisées afin de faciliter les discussions et échanges entre les chercheurs. Thèmes au programme : Chimie analytique ; Méthodes de modélisation, de simulations et de chimie théorique ; Spectroscopie (techniques récemment développées) ; Électrochimie-photochimie ; Matériaux et nanosciences ; Matière molle et polymères ; Environnement ; Interface physico-chimie-biologie.

Dates limites de soumission des communications scientifiques : **avant le 15 mai 2007** pour une communication orale et **avant le 15 juin 2007** pour un poster. La participation des étudiants, des doctorants et des jeunes chercheurs sera éventuellement soutenue à travers un nombre limité de bourses (à solliciter lors de la soumission du résumé de communication).

- <http://www.jfjpc9.org>

Parrainages

21-24 mai 2007

Spectr'Atom 2007

Pau

Pour sa troisième édition, la ville de Pau accueillera à nouveau ce forum d'échange francophone dédié à la spectrométrie atomique qui, tous les deux ans, regroupe les participants, du technicien à l'ingénieur, et les constructeurs de matériel. Son but : contribuer au développement des différents secteurs de cette discipline analytique. Cela concerne tout autant la spectrométrie d'absorption, de fluorescence ou d'émission atomique, que la fluorescence X ou les applications spécifiques de la spectrométrie de masse à courant inductif (ICP-MS), telles que la détermination à très haute précision des rapports isotopiques, l'analyse d'ultratraces ou la spéciation des éléments traces, avec de nombreuses applications (biologiques et cliniques, environnement).

- <http://www.spectratom.com>

25-27 juin 2007

ISPO'07

5th International workshop of silicon-based polymers

Montpellier

Depuis la fin des années soixante, Montpellier a acquis une réputation internationale en chimie du silicium, plus particulièrement en chimie douce et en synthèse de silicones fonctionnels pour des applications niches.

Cette année, le congrès est centré sur la synthèse de polymères siliciés de toutes sortes, avec une mention spéciale pour les assemblages supramoléculaires de polydiméthylsiloxanes et/ou de copolymères à blocs. Une session spéciale sur les matériaux polymères et leurs applications sera également proposée, afin de renforcer les échanges entre universitaires et industriels.

Au programme :

- *Controlling the internal morphology of silicone elastomers: using self-assembly of surfactants inside silicones*, par M. Brook (MacMaster University, Canada).
- *Self-assembling polymers based on silicon and transition metals*, par I. Manners (University of Bristol, Royaume-Uni).
- *Polycarbosilanes: from ceramic precursors to functional polymeric materials for electronic applications*, par L. Interrante

(Rensselaer Polytechnic Institute, États-Unis).

- *Interpenetrated networks from polysiloxanes: synthesis and properties*, par D. Teyssie (Université de Cergy-Pontoise).

- *Organic-inorganic hybrids: nanostructures and properties*, par U. Wiesner (Cornell University, États-Unis).

- *Silicon-based polymer-derived ceramics: synthesis, properties and application*, par R. Riedel (Darmstadt University of Technology, Allemagne).

- *Self-assembly and functionalization of hybrid organosilicon silica*, par A. Mehdi (Montpellier 2).

- *New structures in POSS system*, par Y. Kawakami (Institute of Science and Technology, Japon).

- *Monodisperse silicone oil droplets and their encapsulation with silica shells*, par B. Vincent (University of Bristol, Royaume-Uni).

- *Emulsion polymerization of cyclosiloxanes: achievements and challenges*, par L. Marteaux (Dow Corning, Belgique).

- *Silicones: micro, macro, the design of a formulation and its requirements*, par L. Vovelle (Bluestar Silicones, St Fons)

Date limite d'inscription : 1^{er} avril 2007

- <http://www.enscm.fr/ispo2007.htm>

29-31 août 2007

Euro Food Chem XIV

« Chemistry of food, molecular gastronomy and chemistry of food processing »

Paris

Chercheurs, spécialistes, industriels et commerciaux du monde entier, tous concernés par la qualité des produits alimentaires et la chimie des aliments, seront au rendez-vous de ce fameux congrès gastronomique, organisé par l'EuChems, le Cercle des Sciences Analytiques (SCA) et la SFC.

Une trentaine de conférences sont attendues sur les thèmes suivants :

- Possibilities and limitations of molecular science for the characterization of authenticity and typicality (coord. : L. Simon-Sarkadi et H. Sørensen).
- Molecular gastronomy: objectives, development, international collaboration (coord. : H. This et J. Ventenas).
- Analytical, technological and nutritional aspects of flavour (coord. : R. Amadò, H. Sørensen et W. Pfannhauser).
- Avoiding formation of undesirable molecules during food processing (coord. : R. Amadò, H. Steinhart, H. Sørensen et W. Pfannhauser).

Dîner de gala, dégustation de vins et de fromages sont également au programme... Un congrès à savourer !

- <http://www.eurofoodchem14.info>

A venir :

Formula V

19-22 novembre 2007 à Postdam (Allemagne)

Date limite de soumission des communications : 23 mars 2007

- <http://www.formulav.info>

Abonnement 2007

(11 numéros par an, numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

France

☐ 95 €	Particuliers
☐ 110 €	Lycées
☐ 195 €	Institutions

Étranger

☐ 100 €	Particuliers
☐ 130 €	Lycées
☐ 205 €	Institutions

Complétez votre collection de numéros spéciaux

- ☐ Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 32 €
- ☐ Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 32 €
- ☐ Chimie moléculaire et nanosciences (oct.-nov. 2005) : 30 €
- ☐ Sciences chimiques et déchets radioactifs (avril-mai 2005) : 30 €
- ☐ Le chimiste et le profane. Partager, dialoguer, communiquer, vulgariser, enseigner... (nov.-déc. 2004) : 30 €
- ☐ Chimie et environnement (août-sept. 2004) : 30 €
- ☐ La chimie dans les sciences médicales (nov.-déc. 2003) : 18 €
- ☐ Les isotopes stables (août-sept. 2003) : 18 €
- ☐ Quoi de neuf en chimie organique ? (avril-mai 2003) : 18 €
- ☐ La chimie des substances renouvelables (nov.-déc. 2002) : épuisé
- ☐ La catalyse enzymatique (août-sept. 2002) : 15 €
- ☐ Quoi de neuf en catalyse ? (mai-juin 2002) : 15 €
- ☐ Les matériaux. Du fondamental aux applications (mars 2002) : 15 €
- ☐ L'hydrogène, carburant propre ? Fabrication, stockage, conversion en énergie (décembre 2001) : 15 €
- ☐ Magnétisme moléculaire. Un hommage à Olivier Kahn (juin 2001) : 15 €
- ☐ La femtochimie (février 2001) : 15 €
- ☐ Nourrir les hommes, hier et demain. Apport de la chimie (novembre 2000) : 15 €
- ☐ La chimie combinatoire (septembre 2000) : 15 €
- ☐ Chimie et vie quotidienne (novembre 1999) : 15 €



Achat à l'unité (hors numéros spéciaux)

11 € pour les numéros avant 2003 ; 18 € de 2003 à 2005 ; 20 € à partir de 2006

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site <http://www.lactualitechimique.org>

Bon de commande

Nom Prénom Fonction
 Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle).....

 Code Postal Ville Pays
 Tél. Fax Courriel

Montant total de la commande :

..... €

Mode de règlement

- ☐ sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- ☐ par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SFC ☐ souhaite recevoir une facture acquittée
- ☐ par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87
 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90

Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

☐ par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) ☐ Validité ☐

Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos) ☐

L'Actualité Chimique

SFC, service abonnements, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.

Courriel : adhesion@sfc.fr - Serveur : <http://www.lactualitechimique.org>

sfc⁰⁷

Chimie du Futur Futur de la Chimie

16 - 18 juillet 2007
Paris, Maison de la Chimie

1857

Deuxième circulaire
disponible sur le site

2007



À l'occasion des 150 ans de la fondation de la Société Française de Chimie

Sept colloques introduits par une conférence plénière :

- **Chimie et attentes de la Société**
Bernard Bigot (Fondation de la Maison de la Chimie) :
Influences réciproques de la Chimie et de la Société
- **Au-delà de la chimie supramoléculaire**
Jean-Marie Lehn (Université Louis Pasteur & Collège de France) : From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry
- **Chimie et matériaux**
Pierre-Gilles de Gennes (Institut Curie) : Adhesives: Chemical Invention and Physical Principles
- **Chimie et temps**
Ahmed H. Zewail (California Institute of Technology): Arrow of Time — From Chemistry to Biology
- **L'essor de la chimie du solide**
John Goodenough (Université du Texas à Austin) : Ligand-field Orbitals to Energy Bands in Solids
- **Chimie, énergie et environnement**
Jean-Marie Gires (Total) : The Future of Energy
- **Chimie et synthèse de médicaments**
Steven V. Ley (Université de Cambridge) : Changing Face of Organic Chemistry

Six sessions d'affiches introduites chacune par dix présentations « éclair », en rapport avec les thématiques scientifiques ci-dessus (mots-clés sur www.sfc07.fr)