

l'actualité chimique

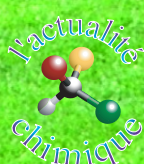
Mensuel - Août-Septembre 2007 - N° 311

La synthèse organique est-elle rationnelle ?
Les Médaillés de bronze 2006 du CNRS
Le verre autonettoyant, comment ça marche ?



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



CNRS

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Édité par la Société Française de Chimie

Agilent Technologies
7890A GC System

Mode: BACK INLET (S/S/L)
Temperature 350.0 Split 350.0
Pressure 16.039 16.039

Actual Setpoint

Tous les éléments pour
une chimie parfaite

Le NOUVEAU système CPG 7890A Agilent



Présentation du nouveau CPG 7890A Agilent

- Technologie de flux capillaire permettant des capacités chromatographiques puissantes et des cycles plus rapides
- Nouveau logiciel de contrôle et de diagnostic pour laboratoire optimisant le temps d'utilisation
- Méthodes compatibles avec la plate-forme Agilent 6890

Demandez votre kit d'information GRATUIT sur
www.agilent.com/chem/new7890

Inscrivez-vous à la tournée mondiale Agilent 2007 sur
www.agilent.com/chem/worldtour

Performance. Fiabilité. Productivité. Facilité d'emploi.

Le nouveau système 7890A d'Agilent vous fournit tout ce dont vous avez besoin pour que vos analyses CPG et CPG/SM soient plus performantes que jamais: de nouvelles capacités chromatographiques, une précision et une répétabilité du temps de rétention inégalées, ainsi que la fiabilité légendaire d'Agilent. La technologie de flux capillaire innovante et la plus grande rapidité de refroidissement du four réduisent considérablement les durées de cycles de CPG. Le nouveau porte-septum pivotant vous permet de changer les inserts en quelques secondes et le nouveau logiciel de contrôle et de diagnostic permet de devancer les problèmes avant qu'ils ne se produisent. Vous êtes en quête d'un système parfait d'analyse CPG et CPG/SM ? Découvrez-le sur www.agilent.com/chem/new7890

Our measure is your success.



Agilent Technologies

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 Fajerweg,
TP : Xavier Bataille et 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, N. Capron-Joubert,
C. Cartier dit Moulin, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes,
K. Fajerweg, 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 : septembre 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

Propos de rentrée, par **P. Rigny**

A propos de

Le centenaire de Rachel Carson, l'inspiratrice du mouvement
écologique : silences et coïncidences, par **G. Schorsch**

Comment ça marche ?

Le verre autonettoyant, ou comment la photocatalyse se met au service
de l'architecture, par **L. Guéneau-Rancurel**

Recherche et développement

In organic synthesis research: never give up, keep trying!, par **S. Moulay**

Médaillés de bronze CNRS 2006

Quand l'ADN donne du fil à retordre aux topoisomérases :
une liaison pour le meilleur et pour le pire exploitée dans la conception
de médicaments, par **P.B. Arimondo** et **D. Guianvarc'h**

Polymérisation catalytique : vers des architectures macromoléculaires
à blocs polaires, par **F. D'Agosto**

Microscopie électrochimique : des microélectrodes pour étudier
et modifier les interfaces, par **F. Kanoufi**

Réactions à économie d'atome : cycloisomérisations d'alcynes catalysées
par des métaux de transition, par **V. Michelet**

Chimie et littérature

Quand Raymond Queneau rencontre Primo Levi, par **J.-C. Bollinger**

En bref

Livres et médias

Agenda

Actualités de la SFC

Hommage

Charles Mioskowski (1946-2007), par **A. Wagner** et **B. Rousseau**

Index des annonceurs

ADEME/AGRIC	p. 10	Galderma	p. 48
Agilent	2 ^e de couv.	Novalyst	p. 64, 3 ^e de couv.
EDIF	p. 59	TCI	p. 20
EuCheMS Chemistry Congress	p. 59	UdPPC	4 ^e de couv.



Couverture :

Photographie : Freddy Minc (www.atelierdechimie.com)

Dans la prochaine édition,
vous découvrirez un nouveau numéro double thématique :
Chimie et patrimoine culturel



Propos de rentrée

L'année académique qui s'ouvre devrait être fertile en événements. Depuis plusieurs années, d'États généraux en Pacte pour la Recherche et en créations administratives (les agences, les réseaux, les pôles...), le système français de la recherche évolue. Cependant, les débats ne se calment guère, nourris par la critique des moyens affectés à la recherche et par les difficiles questions du statut des Universités et de leurs personnels. Des décisions énergiques sont annoncées par le gouvernement, qui donneront certainement naissance à des réflexions et des réactions : nous chercherons à nous en faire l'écho.

Mais pour l'heure, qui est encore de trêve estivale, jetons un regard vers le passé, en espérant y trouver quelque sagesse. Les festivités et les manifestations scientifiques du 150^e anniversaire de la création de la Société Chimique de France tout juste retombées – colloque SFC07 et réunion à Paris des responsables des sociétés savantes de la chimie des principaux pays, dont on trouvera un compte rendu dans ce numéro (p. 62) – nous y invitent. Elles fournissent l'occasion de se pencher une nouvelle fois sur ce que représente une société savante en France. L'article de Marika Blondel-Mégrelis que nous vous avons présenté dans le dossier du mois dernier fait bien sentir le paradoxe constitutif de leur existence, basée dès les origines sur les initiatives de quelques individus animés par leur dévouement à la communauté des chimistes, mais très irrégulièrement soutenue par la partie industrielle de cette communauté. Comment comprendre que cette fragilité des origines reste obstinément d'actualité ? Ceci entraîne une dangereuse faiblesse des moyens des sociétés savantes, qui décourage la motivation des chimistes anonymes. Comment comprendre cette contradiction que la SFC ait un nombre de membres dérisoire par rapport à ceux des sociétés américaine, anglaise ou allemande, comme on a pu encore le constater au cours des réunions du 150^e anniversaire citées plus haut, bien qu'elle soit un partenaire qu'elles respectent à la mesure

de la qualité de la chimie française ? Comment ne pas voir les dangers de ce déséquilibre pour le sain épanouissement de tout un domaine technique ? Comment y remédier ? Les élections en cours pour le renouvellement du Conseil d'administration de la société permettront-elles aux membres d'envoyer, par leur civisme, un signal encourageant ?

En parallèle de ces célébrations, la Société Française de Chimie est rebaptisée « Société Chimique de France » : SFC devient SCF et un nouveau logo va bientôt être rendu public. Ce changement reste encore à officialiser par de hautes instances de la République, mais peut déjà s'annoncer. Il a été voulu pour montrer la permanence de notre société et le dossier cité plus haut rappelle que la société a connu plusieurs changements de nom sans que sa continuité n'en soit affectée.

Dans la rubrique Recherche, quatre médaillés de bronze 2006 du CNRS présentent leurs travaux. À côté de l'obligatoire diversité des thèmes concernés – puisque les médaillés sont sélectionnés par les diverses sections du Comité national –, les articles reflètent aussi la diversité des personnes. La présentation globale d'une méthode physico-chimique encore en développement (la microscopie électrochimique) avec ses promesses tant pour aller vers la compréhension fondamentale de la chimie des surfaces que pour la création de nouveaux objets, côtoie des présentations très ciblées. Parmi celles-ci, on note la vigueur des études des mécanismes catalytiques, stimulées par la recherche de nouvelles performances : nouveaux matériaux polymères oléfiniques, chimie verte. On appréciera aussi une très belle étude où la chimie joue avec l'enchevêtrement des brins d'ADN et laisse entrevoir les démarches interventionnistes innovantes et prometteuses comme on en trouve à l'interface chimie/biologie.

Paul Rigny
Rédacteur en chef

Le centenaire de Rachel Carson, l'inspiratrice du mouvement écologique

Silences et coïncidences

Gilbert Schorsch



27 mai 1907 : naissance de Rachel Carson à Springdale.
© Lear/Carson collection, Connecticut College.

En route pour un symposium sur le « développement durable »

La toute jeune Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC) avait choisi Montpellier pour organiser les 15 et 16 juin derniers un symposium sur le développement durable [1]. Pour se rendre à une manifestation de ce type, le choix du TGV... et la compagnie de quelques magazines s'imposaient.

En feuilletant la *Chemical & Engineering News* du 4 juin, je suis « tombé » tout de suite sur l'éditorial. Le rédacteur en chef du magazine de l'American Chemical Society l'avait intitulé tout simplement « Rachel Carson ». Aussitôt, je me remémorais mon post-doc à l'École polytechnique de Stockholm. C'était en 1962. À l'époque, *Silent Spring*, le livre de Rachel Carson, « l'inspiratrice du mouvement écologique », avait suscité un réel intérêt en Suède. En était-il de même en France ? La consonance scandinave du nom de son auteur n'expliquait pas seule sa popularité en Suède. Le pays s'est toujours placé à la pointe du combat écologique.

Peut-on imaginer retour aux sources plus approprié pour se rendre à un symposium sur le développement durable et la chimie ?

Qui, aujourd'hui en Europe, connaît encore Rachel Carson ?

L'éditorial du *C&EN* évoque le centenaire de la naissance de Rachel Carson et le parcours de celle-ci. Très jeune, elle s'intéresse à la nature. Diplômée de zoologie de l'Université John Hopkins à Baltimore, elle se spécialise en biologie

marine. Simultanément, elle se consacre à l'écriture d'articles documentaires pour le service fédéral des pêches. Elle publie aussi des documentaires dans des revues généralistes. Pour faire passer ses convictions, Rachel Carson n'utilise pas encore la télévision, comme Nicolas Hulot la pratique aujourd'hui, mais simplement ses livres. Cinq au total. Ses trois premiers ouvrages traitent de la vie marine [2]. *The Sense of Wonder*, son livre posthume, sortira en 1965.

Silent Spring, l'ouvrage qui l'a révélée au grand public, a été publié deux ans avant sa mort. Née le 27 mai 1907 à Springdale en Pennsylvanie, elle décédait le 14 avril 1964 à Silver Spring dans le Maryland, emportée par un cancer. Les hasards de sa vie ont voulu que ses lieux de naissance et de mort contiennent tous les deux, comme son livre, le mot « spring ». Ce printemps où brusquement les oiseaux, ces symboles de liberté, n'étaient plus au rendez-vous ? Et pour cause. Rachel Carson y évoquait un fait divers : la pulvérisation massive de mélanges de DDT et de fuel pour la démolition de marais près de Duxbury dans le Massachusetts. Cette pratique abusive amorçait la suspicion envers les produits chimiques. Elle développait aussi dans ce livre sa conviction que l'homme ne doit pas commander à la nature et la violer. Il doit au contraire faire partie intégrante de la nature, et respecter la biodiversité. En son temps, le jugement porté sur elle était manichéen : alarmiste pour ses adversaires, visionnaire pour ses partisans.



Aucun des conférenciers de la session introductive de Montpellier, consacrée à l'état des lieux du développement durable, n'a cru utile de faire la moindre allusion au rôle de Rachel Carson. Gro Harlem Brundtland, premier ministre de Norvège, était citée plus volontiers parmi les précurseurs du mouvement écologique. En qualité de présidente en exercice de la Commission mondiale pour l'environnement de l'UNESCO, celle-ci donnait une définition du développement durable en 1987. Silence regrettable, car le livre culte de Rachel Carson venait pourtant d'être réédité en 2002, à l'occasion du quarantième anniversaire de sa parution !

Par contre, la nouvelle réglementation REACH sur les produits chimiques, initiée par la Commissaire européenne de la Suède, Margot Wallström, et mise en vigueur le 1^{er} juin 2007, a été tout naturellement évoquée et commentée lors de la manifestation (voir encadré).

Rachel Carson aurait certainement été ravie de constater la coïncidence – à cinq jours près – des dates de mise en

vigueur de REACH et du centenaire de sa naissance. C'est avec enthousiasme qu'elle aurait souscrit à cette réglementation. Elle marque en effet la concrétisation de son combat contre l'usage abusif et la dispersion incontrôlée des substances chimiques. Il aura fallu exactement quarante-cinq ans pour passer du constat à la mise en application de solutions !

Qui, aujourd'hui aux États-Unis, connaît déjà REACH ?

De son côté, le rédacteur en chef de *C&EN* n'a pas jugé utile de faire le rapprochement entre l'anniversaire de la naissance de Rachel Carson et la mise en vigueur de REACH en Europe. Autre silence ! Seul un entrefilet dans l'édition de la semaine suivante mentionnera REACH [3]. D'après discussions entre écologistes, politiques et industriels européens ont pourtant été nécessaires pour arriver à un compromis. Il est au bénéfice des populations européennes, mais au détriment de la compétitivité des industries européennes dans la mesure où l'application de la réglementation reste limitée au continent européen, pour le moment du moins. L'occasion eût été bonne d'inciter les industries dominantes, États-Unis en tête, d'emboîter le pas et de suivre l'exemple européen. N'est-ce pas une hypocrisie qui rappelle étrangement les réticences de l'administration de George W. Bush pour signer le protocole de Kyoto sur les gaz à effet de serre ?

À défaut, notre confrère a rapporté un débat mineur mais révélateur. Il a opposé au Sénat à Washington les deux partis politiques rivaux, à l'occasion du centenaire de Rachel Carson. Un sénateur démocrate proposait de créer un prix ou une fondation en hommage à Rachel Carson, à son engagement et à son courage. N'est-il pas plus facile d'attribuer un prix que de s'attaquer à la maîtrise de l'utilisation et de la dispersion des produits chimiques toxiques ?

La réplique républicaine fut immédiate. Il n'était pas question de rappeler les méfaits d'une activiste qui avait sur la conscience la mort de plus de 90 millions de personnes ayant succombé à la malaria, suite à l'interdiction de l'utilisation du DDT qu'elle avait suscitée. Cette réplique va dans le même sens que celle qui a été évoquée à l'occasion de l'épidémie de chikungunya [4].

Rachel Carson, activiste ou visionnaire ? Quarante-cinq ans après la parution du livre, la polémique fait toujours rage ; elle met en lumière la complexité du problème et du choix des solutions.

En route pour le développement durable

Le symposium de Montpellier a mis en relation les trois familles concernées par le développement durable : les industriels, les scientifiques et les « politiques » au sens

large, avec leurs organismes législatifs aux divers niveaux. Nous reviendrons ultérieurement plus en détail sur les échanges lors de cette manifestation. D'ores et déjà, celle-ci a clairement identifié les véritables acteurs du développement durable. Ce sont incontestablement d'un côté les industriels et les scientifiques – l'éco-conception – et de l'autre, les citoyens-consommateurs – l'éco-geste. Aux « politiques » d'arbitrer entre le possible et le nécessaire. Pour le moment, ce développement durable est un pari, mais un pari qu'il faut réussir.

Par les vitres du TGV du retour, les réalisations françaises, récentes et plus anciennes, défilaient lors de la remontée de la vallée du Rhône : des éoliennes aux barrages hydro-électriques, en passant par la centrale nucléaire. Décidément, la France avait des atouts...

Au niveau européen, la mise en application de REACH va dans le sens indiqué par les sénateurs républicains : ne condamner un produit que si un substituant, à même fonction mais moins nocif que celui que l'on élimine, est réellement disponible.

Au niveau mondial, la réunion du G8, tenue en Allemagne le 7 juin, a réussi à faire infléchir légèrement la politique des États-Unis en matière de gaz à effet de serre [5]. Des objectifs chiffrés ont été avancés : moins 50 % d'ici 2050 ! Dans ce contexte, l'espoir de voir la réglementation REACH déborder des frontières européennes prend corps.

Le « cri » isolé et désespéré d'une biologiste américaine a finalement été entendu en... Europe, pour le moment. Réussira-t-il à étendre son audience et à réconcilier progressivement développement durable et chimie sur le plan mondial ?

Références

- [1] « Innover par l'éco-conception pour une chimie durable », Montpellier, 14-15 juin 2007.
- [2] *Under the Sea-Wind*, New-York, Oxford University Press, 1941 ; *The Sea around Us*, New-York, Oxford University Press, 1951 ; *The Edge of the Sea*, Boston, Houghton Mifflin Company, 1955.
- [3] Short P., Chemical regulation: curtain finally rises on Europe's REACH program, *C&EN*, 11 juin 2007, p. 15.
- [4] Marcoux E., Chikungunya, point sur la démostication, *L'Act. Chim.*, 2006, 297, p. 9.
- [5] Hileman B., G-8: greenhouse gas emissions must stop rising, *C&EN*, 18 juin 2007, p. 15.



Gilbert Schorsch*

est vice-président de la Fondation Industrielle de l'Association Franco-Suédoise pour la Recherche (AFSR).

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Courriel : cgschorsch@aol.com

1^{er} juin 2007 : entrée en vigueur de REACH

Le règlement **REACH** relatif à l'enregistrement, l'Évaluation et l'Autorisation des produits Chimiques, adopté le 18 décembre 2006, est entré en vigueur le 1^{er} juin dernier. Il doit améliorer la connaissance et la maîtrise des risques des substances chimiques. En effet, les producteurs et importateurs de substances chimiques devront apporter la preuve de l'innocuité pour la santé ou de la maîtrise valable des risques. **30 000 substances chimiques** produites ou importées à **plus d'une tonne** par an sont concernées, représentant la très large majorité des tonnages des 100 000 substances présentes sur le marché communautaire.

Les entreprises productrices, importatrices et utilisatrices de produits chimiques ont commencé à préparer les échéances de mise en œuvre du règlement, et en particulier le pré-enregistrement des substances auprès de l'Agence européenne des produits chimiques. Cette nouvelle agence se met progressivement en place à Helsinki (Finlande). **Le pré-enregistrement s'effectuera entre le 1^{er} juin 2008 et le 1^{er} décembre 2008.**

La France a préparé ces échéances, ainsi :

► **avec les acteurs économiques** : outre les actions de sensibilisation initiées par le Ministère en charge de l'industrie en lien avec l'Union des Industries Chimiques, **un service national d'assistance technique** (« Helpdesk ») devant fournir aux industriels des informations sur leurs obligations au titre du règlement, a été mis en place dès le 1^{er} juin. Son fonctionnement est confié au BERPC (Bureau d'évaluation des risques des produits et agents chimiques). Un portail d'information est accessible sur le site Internet : www.reach-info.fr.

► **avec l'organisation de l'expertise nationale** : un protocole d'accord entre l'État, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) et le BERPC devrait être signé prochainement. Il précise les rôles tenus par les acteurs de l'expertise dans la mise en œuvre du règlement. L'AFSSET est confirmée dans son rôle de tête de réseau en matière d'évaluation des risques sanitaires liés aux produits chimiques et de soutien aux autorités françaises pour la mise en œuvre de REACH. Elle proposera les priorités en matière d'évaluation, d'autorisation ou de restriction et veillera à la cohérence des travaux d'évaluation des risques effectués sous la responsabilité de la France. Au sein de ce dispositif, le BERPC, composé d'experts de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) et de l'Institut national de l'environnement et des risques industriels (INERIS), assurera l'expertise scientifique de base, en contribuant aux travaux de certains comités de l'Agence européenne des produits chimiques.

• Source : Ministère de l'Écologie, du Développement et de l'Aménagement durable, 1^{er} juin 2007.

Le verre autonettoyant

Ou comment la photocatalyse se met au service de l'architecture

Léthicia Guéneau-Rancurel

Résumé De part sa grande stabilité chimique et son haut indice de réfraction, le dioxyde de titane a longtemps été utilisé comme pigment blanc dans les peintures. Mais du fait de la forte absorption des rayons ultraviolets, il entraîne des réactions de photodégradation des composés organiques, en créant des électrons et des trous sous irradiation UV-A. Cette paire électrons-trous génère des réactions conduisant à l'oxydation des molécules organiques, à l'origine du « farinage » des peintures. C'est cet inconvénient qui a été exploité pour créer le verre autonettoyant, en déposant l'oxyde de titane en couches très minces à la surface du verre. Des études ont été menées en laboratoire et en conditions réelles afin d'obtenir le meilleur compromis entre la photoactivité de la couche et ses propriétés optiques.

Mots-clés Verre autonettoyant, photocatalyse, TiO_2 , hydrophilie.

Abstract **Chemistry for architecture: the self-cleaning glass**
Titanium dioxide has been used for years in paints as a white pigment due to its high refractive index and its chemical stability. But its drawback, linked to its high power to absorb UV-A light is its ability to photodegrade the organic compounds nearby, by the creation of electrons and holes under UV-A irradiation. This pair is generating reactions, leading to the oxydation of organic molecules and causing the "chalking" of the paints. This drawback is turned to be an advantage and TiO_2 is used as a coating on glass for producing self-cleaning glass. This functionality has been studied not only in the lab but also in real life conditions in order to get the best compromise between the photo-activity of the coating and its optical properties.

Keywords Self-cleaning glass, photocatalysis, TiO_2 , hydrophily.

En 2002, Saint-Gobain lançait le verre autonettoyant SGG Bioclean[®] [1-2]. Une petite dizaine d'années de recherche a été nécessaire pour mettre au point ce nouveau verre « intelligent » dont la particularité est liée à la propriété de l'oxyde de titane à photodégrader les molécules organiques adsorbées à sa surface. La suite de cet article décrit successivement l'origine de l'utilisation de l'oxyde de titane comme photocatalyseur, les mécanismes de la photocatalyse et le mode de fonctionnement du verre autonettoyant, avant de montrer quelques exemples d'utilisation.

Les propriétés de photocatalyse de l'oxyde de titane : une origine artistique... [3]

Parmi les pigments blancs utilisés par les artistes, les blancs de plomb, de zinc et de titane peuvent être considérés comme les trois plus importants. Le blanc de plomb fut le seul pigment blanc majeur utilisé par les peintres depuis l'Antiquité jusqu'à la moitié du XIX^e siècle. À partir de 1834, il fut remplacé progressivement par un pigment non toxique : le blanc de zinc. Enfin, le blanc de titane s'imposa vers 1920 (figure 1).

Dans le domaine de l'expertise, ces pigments sont déterminants pour la datation et l'attribution des œuvres d'art. L'histoire connue de leur utilisation donne des repères

chronologiques. Les méthodes d'analyse permettent de les identifier avec certitude et d'en donner des caractéristiques parfois décisives pour l'authentification d'une œuvre.

Le blanc de titane, utilisé depuis les années 1920 dans les peintures comme agent opacifiant, se présente sous deux formes cristallines principales : la forme anatase et la forme rutile. Les pigments utilisés entre 1920 et 1940 en Europe sont principalement sous la forme anatase, qui sera progressivement remplacée par la forme rutile, et enfin par la forme rutile enrobée d'alumine ou de silice afin de diminuer les phénomènes que les peintres ont identifié sous le nom de « farinage ».

Le blanc de titane possède de très nombreuses qualités comme pigment opacifiant : il est extrêmement stable chimiquement, et possède aussi l'indice de réfraction le plus élevé de tous les pigments blancs. Il peut être utilisé avec des liants aqueux, des émulsions acryliques (dans lesquelles des pigments utilisés antérieurement tels que les blancs de plomb et de zinc ne sont pas stables), ou encore avec des liants huileux.

Cependant, le blanc de titane a la propriété d'absorber fortement les rayons ultraviolets et se comporte comme un « photocatalyseur », entraînant le « farinage », le jaunissement ou le craquellement du matériau liant. C'est ce défaut majeur pour les œuvres d'art, la propriété de photocatalyse de l'oxyde de titane, qui est exploité lorsque l'on veut dégrader des salissures à la surface d'un matériau pour la rendre autonettoyante. L'oxyde de titane est ainsi

Blanc de plomb		Blanc de zinc		Blanc de titane	
				Anatase	Rutile
Antiquité		1834	1920	1940	2007
					
Aryballe, Vase à parfum, 480-470 av. J.-C.	Jean-Antoine Watteau, <i>Pierrot</i> , vers 1718-1719	Eugène Delacroix, <i>Femmes d'Alger dans leur appartement</i> , 1834	Auguste Renoir, <i>Bal au moulin de la Galette, Montmartre</i> , 1876	Paul Klee, <i>Port florissant</i> , 1938	Bernard Buffet, <i>Audiern, les filets bleus</i> , 1972

Figure 1 - Les pigments blancs de l'Antiquité à nos jours.



Deutsches Historisches Museum
Berlin (Allemagne)

Musée de l'Orangerie
Paris (France)

Bureaux du journal La Razón
Madrid (Espagne)

Bureaux Ferregama
Mantova (Italie)

Bureaux du journal Le Monde
Paris (France)

Figure 2 - Exemples d'architectures utilisant le verre SGG Bioclean® [2].

déposé en couches très minces à la surface du verre, de manière à ce que ces couches soient parfaitement transparentes (les tailles des cristallites de TiO₂ sont très inférieures aux longueurs d'onde du visible).

Le verre est omniprésent dans les grands projets architecturaux. Grâce à ses nouvelles propriétés de contrôle solaire ou encore sa résistance mécanique, on le retrouve dans des géométries ou des tailles qui n'existaient pas il y a quelques dizaines d'années. Les quelques exemples de réalisations de la figure 2 montrent notamment que le verre devient de plus en plus difficilement accessible.

L'un des rêves du verrier est de produire un verre qui ne se salit pas, la salissure étant à l'origine d'une perte de la fonctionnalité qui joue sur la fonction première du verre : sa transparence. Le besoin et l'enjeu majeur sont donc le maintien de cette propriété de transparence.

Qu'est-ce que la photocatalyse ?

La définition de la photocatalyse découle de celle de la catalyse hétérogène, qui est la propriété d'un solide à accélérer une transformation chimique thermodynamiquement possible (la catalyse abaisse la barrière d'énergie que doivent franchir les réactants). Les composés initiaux et les produits de la réaction constituent une phase gazeuse ou liquide, et le catalyseur solide se retrouve en principe inchangé à la fin de la réaction. Un photocatalyseur a donc la propriété de catalyser une réaction en utilisant les photons.

C'est le cas de l'oxyde de titane, un semi-conducteur dont la bande de valence est espacée de la bande de conduction d'une énergie de l'ordre de 3,2 eV. Avec lui, il est possible de créer des paires électrons-trous lorsque le matériau est illuminé à une longueur d'onde inférieure à 380 nm (rayonnement UV-A) : le rayonnement solaire est donc capable d'activer ce photocatalyseur (figure 3). Les paires électrons-trous ainsi créées ont plusieurs scénarios de vie : soit elles se recombinent très rapidement au cœur ou en surface du matériau, soit elles ne se recombinent pas dans un temps estimé à la nanoseconde et vont réagir avec les espèces environnantes – particulièrement l'oxygène et

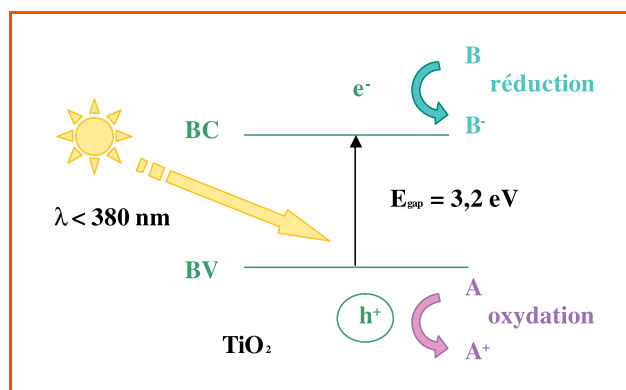
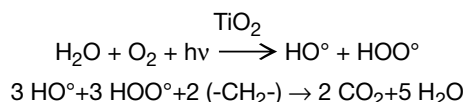


Figure 3 - Schéma de l'excitation du semi-conducteur par les UV solaires.

l'eau – pour former des radicaux très oxydants tels que HO° ou HOO°. À partir de ces radicaux, des réactions classiques d'oxydation ont lieu ; elles sont semblables à celles qui se produisent lorsque l'on désinfecte une surface par la décomposition de l'eau oxygénée (H₂O₂), conduisant à la production de radicaux de même nature.

La production de ces espèces radicalaires très réactives, HO° et HOO°, qui vont induire des coupures de chaînes dans les composés organiques adsorbés en surface de l'oxyde de titane, explique en partie la propriété autonettoyante de la surface.



En effet, cette réaction de photocatalyse n'est qu'une partie de la fonctionnalité autonettoyante. À l'usage, il a été montré que l'oxyde de titane présentait une hydrophilie générée par les UV, dont le mécanisme est encore inexplicé aujourd'hui. Ce sont ces deux propriétés de photocatalyse et d'hydrophilie qui définissent la fonctionnalité autonettoyante. Ainsi, en plus des tests au laboratoire développés pour mesurer les cinétiques de photodégradation de différentes molécules, des tests en conditions réelles ont permis d'évaluer la fonctionnalité autonettoyante, combinant les propriétés de photocatalyse et d'hydrophilie de l'oxyde de titane.

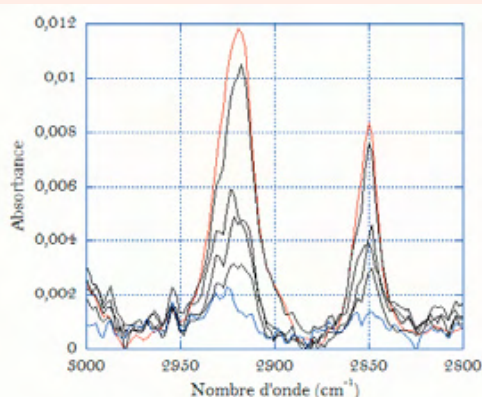
Comment ça marche au laboratoire ?

Plusieurs tests peuvent être développés pour caractériser des cinétiques de photodégradation : soit une solution composée d'une seule molécule colorée (bleu de

Photodégradation d'une couche d'acide gras, composant de la trace de doigt, par l'oxyde de titane

Une solution d'acide stéarique (CH₃-(CH₂)₁₆-COOH) est déposée par spin coating sur une couche d'oxyde de titane, elle-même déposée sur verre. On analyse par spectroscopie IR en transmission externe l'évolution des vibrations d'élongation des liaisons CH₂ et CH₃ après dépôt, puis au cours de l'exposition aux UV-A. La photodégradation de l'acide stéarique est mesurée par la diminution de l'aire des bandes de vibration des liaisons CH₂-CH₃ en fonction du temps d'irradiation.

La figure présente le spectre initial avant dépôt (en rouge) et les spectres enregistrés à différents intervalles de temps au cours de l'irradiation de la couche. L'intensité des bandes de vibration diminue, montrant bien l'effet de la photocatalyse de l'oxyde de titane sur les chaînes organiques.



méthylène, éosine ou rhodamine 6G par exemple...) est déposée à la surface du verre autonettoyant, le suivi de la cinétique de la photodégradation se faisant par absorption UV-visible ; soit il est possible de suivre par spectroscopie infrarouge la photodégradation d'acide gras déposé à la surface de l'oxyde de titane puis irradié par des UV-A. L'acide stéarique a été choisi comme molécule test parce que d'une part, il est l'un des composants majeurs de la trace de doigt, et que d'autre part, ses bandes de vibrations d'élongation symétrique et antisymétrique des liaisons CH₂ et CH₃ peuvent être suivies facilement par spectroscopie infrarouge, leur position (entre 3 000 et 2 800 cm⁻¹) se trouvant en effet en dehors de la zone d'absorption du verre (voir l'encadré).

C'est ce test qui a été utilisé au laboratoire pour mettre au point la couche SGG Bioclean® développée par Saint-Gobain. Il permet de « classer » les couches en fonction de leur cinétique photocatalytique et d'orienter ainsi les recherches vers les plus performantes vis-à-vis des propriétés recherchées.

Comment ça marche dans les conditions réelles ?

Dans la réalité, les phénomènes de diffusion de surface, l'accessibilité de l'ensemble de la surface photoactive à la matière organique et l'encrassement permanent de la surface conduisent à une oxydation partielle des composés organiques. De plus, les salissures sont de nature non seulement organique, mais aussi inorganique. L'hydrophilie photogénérée de l'oxyde de titane permet à l'eau de s'adsorber parfaitement à la surface de l'oxyde de titane, formant ainsi un film d'eau qui étale et entraîne les résidus organiques et les espèces inorganiques. Cette propriété d'usage, illustrée dans la figure 4, est générée par les UV et son mécanisme n'est pas expliqué à ce jour, mais elle est aussi importante pour la fonctionnalité autonettoyante que la propriété de photocatalyse.

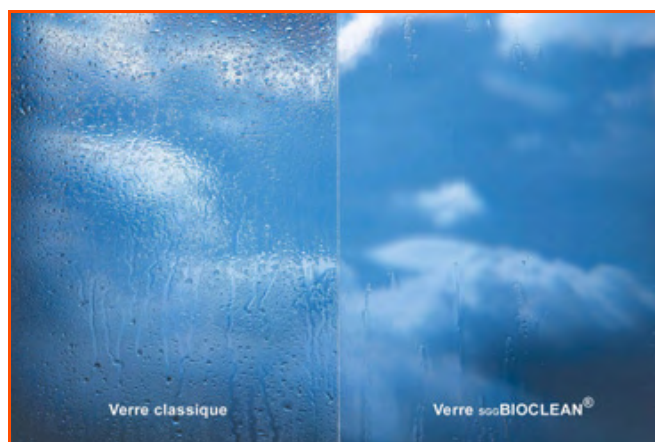


Figure 4 - Comparaison entre la surface d'un verre autonettoyant et celle d'un verre classique après un spray d'eau.

Outre les expériences au laboratoire pour qualifier les propriétés autonettoyantes du verre revêtu de sa couche d'oxyde de titane, il a été nécessaire de l'exposer en conditions réelles (figure 5). Ainsi au cours de la phase R & D du projet, le verre autonettoyant a été exposé à l'aéroport Charles de Gaulle, en haut de la tour Saint-Jacques à Paris

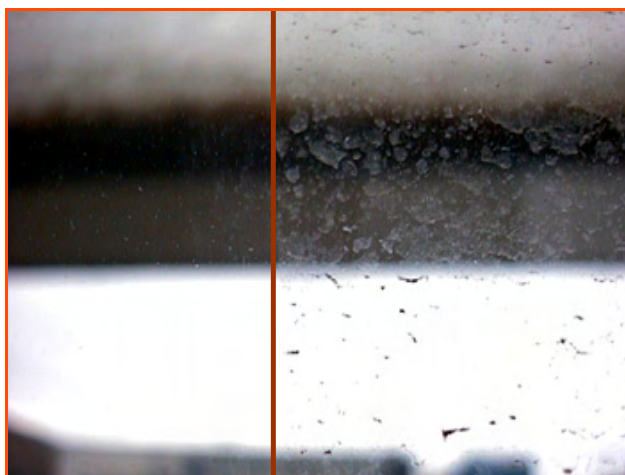


Figure 5 - Encrassement d'un verre exposé en conditions réelles. La partie gauche présente un verre traité autonettoyant tandis que la partie droite n'a pas de couche de TiO_2 .

et dans divers autres endroits représentatifs des différentes atmosphères polluantes auxquelles le verre est susceptible d'être soumis. Nous n'entrons pas ici dans le détail de la composition chimique de la couche d'encrassement à l'origine de la perte de transparence car elle est très liée à l'environnement (urbain, rural, industriel, etc.) dans lequel le verre est installé. Une procédure d'évaluation a été mise en place et un panel d'observateurs a ainsi noté la propreté du verre.

L'ensemble des observations en conditions réelles et des caractérisations au laboratoire nous a conduit à développer un test combinant les effets de photocatalyse et d'hydrophilie observés en conditions réelles. Une solution mixte organique/inorganique, proche en répartition et en composition de ce que l'on observe en extérieur, est pulvérisée à la surface du verre : le flou généré par cette pollution est la grandeur que l'on peut suivre à différents temps d'illumination. Ce test, mis au point au cours du projet européen « Self-Cleaning Glass » [4], a été proposé aux différents comités chargés de la normalisation de la couche photocatalytique.

La mise au point de la couche active

Outre le travail sur la fonctionnalité autonettoyante du verre SGG Bioclean[®], la mise au point d'une couche sur le verre nécessite aussi de travailler sur la qualité optique de l'ensemble afin que le dépôt des couches ne perturbe pas les propriétés de transmission, d'absorption et de réflexion de la lumière, le matériau devant rester transparent. Le procédé utilisé pour déposer la couche de TiO_2 est la CVD (« chemical vapor deposition »). À partir d'un précurseur de titane, la pulvérisation a lieu directement *in situ*, lors de la production du ruban de verre. Ces dépôts se produisant à haute température (500-600 °C), ils sont intimement mêlés à la surface du verre encore mou.

Des ajustements d'épaisseur de la couche d'oxyde de titane ont été nécessaires car comme nous l'avons vu précédemment, l'oxyde de titane est un matériau présentant un haut indice de réfraction. Plus son épaisseur est élevée, plus la couche est photoactive ; mais en contrepartie, elle est aussi plus colorée. Un compromis d'une épaisseur d'une dizaine de nanomètres a été ainsi trouvé pour satisfaire au

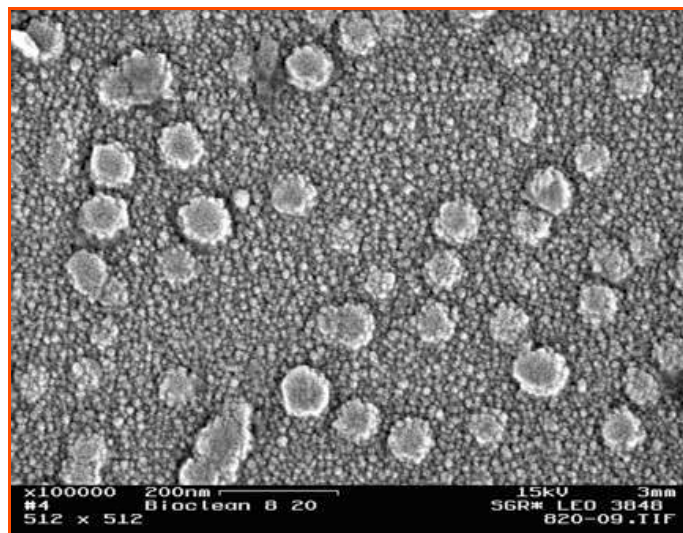


Figure 6 - La couche SGG Bioclean[®] vue au microscope électronique.

mieux les exigences optiques et fonctionnelles de la couche (figure 6).

Il faut enfin signaler que l'oxyde de titane est déposé sur une sous-couche à base de silice, qui fait barrière aux alcalins du verre. En effet, lors de montées en température, lorsque le verre est trempé par exemple, les alcalins migreraient en grande quantité dans la couche de TiO_2 . Cette migration conduit à la création de composés de type $\text{Na}_x\text{TiO}_{2-x}$ qui sont des centres recombinants du trou et de l'électron photoproduits.

Le verre revêtu de sa couche ainsi déposée est ensuite transformé. La couche peut être trempée (vitrage de sécurité), mise en face externe d'un double vitrage... La figure 2 présente des exemples de réalisations utilisant le verre autonettoyant SGG Bioclean[®].

Conclusion

La mise au point du verre autonettoyant a nécessité de travailler non seulement sur l'ajustement des propriétés autonettoyantes, mais également sur les propriétés optiques. Ainsi, tout au long du développement de cette nouvelle couche, des tests spécifiques de la propriété autonettoyante ont été mis au point : en laboratoire tout d'abord, où la dégradation d'un monopolluant a permis dans un premier temps de discriminer les couches ; puis en conditions réelles, où les tests ont permis d'acquiescer l'expérience nécessaire et ont mis en évidence sa propriété hydrophile. Ces expertises nous conduisent aujourd'hui à proposer un test de norme pour le verre autonettoyant. C'est au sein du projet européen « FP6 STREP Self-Cleaning Glass » [4], dont Saint-Gobain Recherche est le coordinateur, que des industriels et des laboratoires universitaires se sont occupés de la mise au point du test autonettoyant.

Le verre autonettoyant commercialisé sous le nom de SGG Bioclean[®] est le fruit d'une dizaine d'années de R & D chez Saint-Gobain, mais également le résultat de plusieurs collaborations industrielles ou universitaires afin de comprendre les mécanismes fondamentaux qui régissent la propriété et son évaluation au laboratoire. Un nouveau défi pour Saint-Gobain est la mise au point d'un verre

autonettoyant pour toutes les applications du verre en intérieur afin de préserver les caractéristiques esthétiques de celui-ci.

Au-delà du verre, les applications de la photocatalyse sont nombreuses, notamment dans les matériaux de l'habitat, afin de préserver les surfaces de l'encrassement et améliorer les conditions de vie.

Notes et références

- [1] Cette innovation a notamment été saluée par l'attribution du grand prix Chéreau-Lavet en 2003 à Pascal Chartier, qui a mis au point le verre autonettoyant. Ce prix récompense chaque année un ingénieur français pour une innovation majeure confirmée par une réussite sur le marché.
- [2] www.saint-gobain-glass.com

- [3] Couvert J., Historique, repères chronologiques et méthodes d'identification des blancs de plomb, de zinc et de titane, *Mémoires, UCL*, oct. 2001.
- [4] FP6 STREP Self-Cleaning Glass – NMP3-CT-2003-505952. www.self-cleaning-glass.com



Léthicia Guéneau-Rancurel est chef de projet chez Saint-Gobain Recherche*.

* Saint-Gobain Recherche, Service Produits Composites et Revêtements de Surface, 39 quai Lucien Lefranc, 93303 Aubervilliers Cedex.
Courriel : lethicia.rancurel@saint-gobain.com

COLLOQUE NATIONAL ADEME/AGRICE

INSCRIVEZ-VOUS
VITE ! AVANT LE
30 OCTOBRE 2007

Bioproducts & Bioénergies

panorama et perspectives

Salons de l'Aveyron Paris XII^e **13 14 NOV 2007**

L'économie du pétrole fut capitale, celle des bioproducts et bioénergies sera durable. Les 13 et 14 novembre 2007, tous les acteurs majeurs de cette nouvelle économie de la biomasse seront au rendez-vous. Et vous ?



Plus d'information et inscription : www.ademe.fr/manifestations ou colloque.bbpp@ademe.fr

In organic synthesis research: never give up, keep trying!

Saâd Moulay

Résumé

Dans la recherche en synthèse organique : ne jamais désespérer, toujours essayer !

Les chercheurs débutants en synthèse organique doivent être mis en garde contre les nombreux obstacles qui peuvent survenir tout au long de leur recherche, dont les chercheurs aguerris sont parfaitement conscients. Les exemples développés dans cet article, choisis parmi tant d'autres dans la littérature, pourront éclairer les jeunes chercheurs sur les énormes efforts déployés par leurs prédécesseurs pour résoudre les problèmes, notamment lors de la synthèse multi-étape. En voyant la nature et la taille des difficultés rencontrées par leurs aînés, ils comprendront la nécessité de s'armer scientifiquement et psychologiquement : patience, espoir, ambition, créativité, connaissance et rationalité sont indispensables pour surmonter l'échec. Ces efforts engagés dans la synthèse de molécules d'architecture complexe telles que les molécules naturelles finissent parfois par aboutir à des nouveautés sans précédent.

Mots-clés

CP-molécules, cyclooctatétraène, fullerène, quinine, taxol, vitamine B₁₂.

Abstract

Beginners in organic synthesis research should be warned of the possibly serious hurdles along the road; yet, the deeply delved ones are already well-aware of. The herein-cited examples, culled from the wealthy literature, may enlighten researchers on the endeavors of their predecessors. By understanding the huge difficulties the forerunners have experienced in multistep synthesis undertakings, new engaging researchers will understand the need of being armed psychologically and scientifically: patience, hope, ambition, creativity, knowledge, and rational thought are required to surmount the failures in synthesis sequences. The synthetic challenges of structure-complicated natural molecules make the endeavors sufficiently ripen their reasoning to produce novelties and unprecedented findings.

Keywords

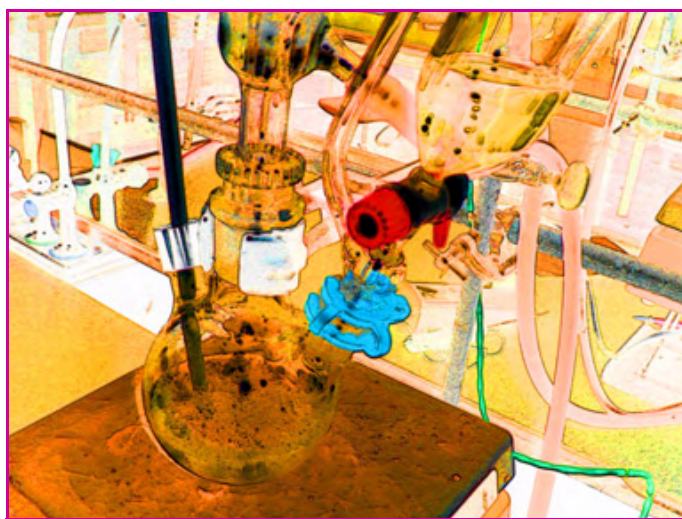
CP-molecules, cyclooctatetraene, fullerene, quinine, taxol, vitamin B₁₂.

Complex molecules and chemists commitments

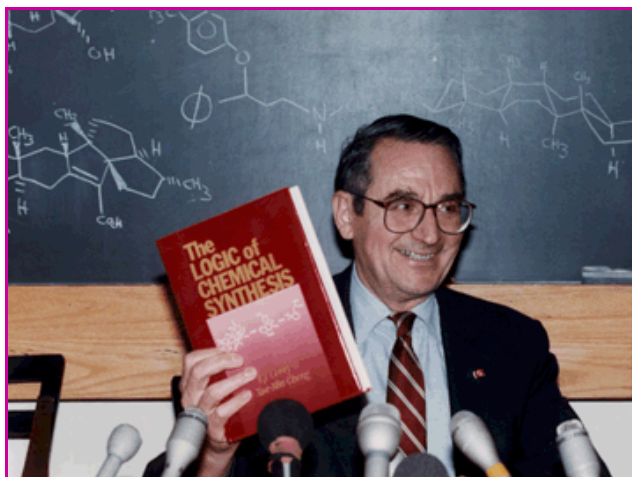
In performing research, hope, courage, endurance, resourcefulness, creativity, and stamina of daring are considered, among others, basic requisites. In many occasions, an unabated hope positively contributes to the

success of a planned work. Pessimism and despair would negatively discourage the synthetic worker to go along with his commitment, but hope would rather raise his spirits, enlarge his sight field, and consequently, thrust him to envision the next steps for a successful ongoing project. Rare were those with a culminating hope who failed. *Grasping a hope* in any endeavor remains probably the best and last advice and recommendation that may be given to a frustrated researcher; a positive word is undoubtedly more powerful than a negative one.

Synthetic chemists are usually interested in either making far-reaching or brand new molecules or streamlining the conditions for already-existing reactions. Such research can be either "mission-driven" or "curiosity-driven". In the history of chemistry, the syntheses of natural molecules with increasingly complicated and frightening architectures have been coveted in order to collapse the defiant force of the nature; yet, the latter mightily, arrogantly and outstandingly makes them using other routes while expending rather lower energies *via* complicated biosyntheses. A confession from many eminent scientists consists of the omnipresent vitalism of the nature, no matter how epic the scientists' achievements. For instance, Sir John Warcup Cornforth, the Nobel Prize laureate in chemistry in 1975, expressed his view on this issue as [1]: "*The doctrine of vitalism, with its idea of a mysterious force pervading living matter and differentiating it from the non-living, is still alive and vocal; even among scientists it died hard.*"



By courtesy of Xavier Bataille (ENCPB, Paris).



Elias James Corey, Nobel Prize in chemistry in 1990.
Courtesy AP/World Wide Photos.

Although the hurdles in research are commonly viewed negatively, they should rather be considered landmarks to new discoveries, to unveil the secrecy in a synthesis issue, and to nurture further the research endeavor. In this line, Professor Kyriakos Costas Nicolaou mentioned in his concluding remarks in one of his papers [2]: “For nature, in her designs, is **the supreme master**, and thriving to mimic her efficiency and elegance is a most rewarding endeavor.”

To embark on the preparation of a new molecule and based on his own knowledge and the available literature, the chemist customarily mapped out the reactions, devised the sorting-out of the method and the apparatus. Thus, his first attempt leads to an outcome, which can be either the expected or unexpected. The latter results may be unprecedented ones or only a failure of the attempt as planned. Hence, the chemist will be either stunned by the unexpected results or smitten with the failure. Shrewd and deft as he might be, he should value the unprecedented findings, as they may pave new avenues in the research. For this point, Nicolaou’s advice is quite enlightening [2]: “... *The moral of the story is that one should not be too quick to sweep unexpected observations under the carpet when they do not serve one’s immediate purposes.*”

On the other hand, he will retrospectively look at his failed reaction work-up and scrutinize it to find the flaws and, accordingly, ponder new conditions or skillfully designed other alternatives. Again, this next attempt may hopefully afford the expected results or the expectation is rather distorted, calling for other or amended conditions. Likewise, the chemist resumes making changes until he shrieks “Eureka”. In doing so, he triumphs over the challenge. Had he desperately quit his synthesis task, he would have unfortunately lost the bet.

Elias James Corey, the recipient of Nobel Prize in chemistry in 1990, confessed regarding the complexity of the synthesis research task [3]: “It makes no difference that the realization of a difficult synthesis entails long hours of study, thought and physical effort, **since a complex chemical synthesis is an exciting adventure which leads to a beautiful creation.**” Also, he admirably heightens the chemist and beautifies further his holy task [3]: “The chemist who designs and completes an original and esthetically pleasing multistep synthesis is like the composer, artist or poet who, with great individuality, fashions new forms of beauty from the interplay of mind and spirit.”

Yet it is an obvious human gesture that the experimentalist scientist would stop halfway his project as long as he could not attain his initially planned objective. But to be triumphant, a tireless pursuit in elaborating experiments until the first glance of hope is imperative. Had he refrained from resuming his work, he would have disappointingly buried his idea, and the project would fade into oblivion or, in a better case, permitted the forthcoming researchers to resuscitate his launched project, and probably succeed and harvest thereafter. In the history of the experimental chemistry, there are numerous examples dealing with patience and stubbornness-adorned research tasks that were finally crowned with victory and prizes. Fairly saying, this victory should not selfishly be considered an intrinsic emotional feeling for the victorious person, but it is a victory for the entire research community, as the latter would necessarily benefit from it.

With an ardent curiosity, Louis Pasteur did not desperately stop at his following remarks on the behavior of racemates: “The hemihedral faces which in the tartrates were all turned the same way were in the racemates inclined sometimes to the right and sometimes to the left.” He was stunned by the behavior of the racemates and rationally concluded that they may be a mixture of right and left-handed forms, unlike the single handedness of tartrate salts. In 1848 he, as a shrewd researcher, decided to go further, that is to separate the two forms. Using tweezers, he painstakingly separated them by hand: two piles of the right and the left-handed forms. With this gesture, he made a tremendous advancement for humanity; without his laboring effort to clear up the racemate puzzle, the thalomid-related problem, as many others, could have not been resolved.

To persuade chemists of recognizing the macromolecule entity was not an evident and a straightforward task. That polymer science is what it is nowadays owes to the **fifteen-year** struggle of Hermann Staudinger for the macromolecule concept and his firm concern and conviction about its existence. His theory was that rubber, cotton and other natural substances exist in the form of macromolecules and not as aggregates, as has been commonly believed. Even though the attacks by his detractors were so numerous [4] that he once exclaimed in frustration saying “Here I stand and can do no other”, he tirelessly performed experiments to demonstrate the existence of the macromolecule. Heinrich Otto Wieland, one of his opponents, even advised him to reject bluntly the idea of a giant molecule [5]: “My dear friend, drop the idea of your macromolecules; organic molecules with a molecular weight higher than 5000 do not exist... purify your rubber, then it will crystallize.” X-ray crystal structure studies and ultracentrifugation experiments supported clearly his theory. Staudinger did not surrender to the critics but kept trying to convince the scientific community and finally succeeded.

Besides, beginners in organic synthesis research must be aware of the nature of the on-going organic syntheses. It is by far no longer confined to make molecules of simple structures, but it concerns those having a great number of atoms and organic functional groups, as the nature presents them to us. The ways these molecules are made let us think of their real complexity, which can stem from the existence of several chiral centers (2^n enantiomers for n asymmetric centers present in a molecule) and the unusual architecture. Thus, researcher background is expected to include the art in the chemical synthesis: for example, the asymmetric synthesis for preparing preferentially one enantiomer,

masterly developed by William S. Knowles, Ryoji Noyori and K. Barry Sharpless, and the retrosynthesis technique cleverly founded by E.J. Corey.

There are too many organic molecules of ever-increasing structural complexity which were made and whose syntheses called for rational thought although, at times, proper methods and analytical techniques were scarce. Hereafter and for illustrative purposes, our choice, yet non-exhaustive, picked up the historic timeline of the synthesis of some of these molecules: cyclooctatetraene, vitamin B₁₂, taxol, CP-molecules, and fullerene C₆₀. In addition, *table I* gathers a few of the many synthesized complex molecules. Their syntheses

generally were motivated by their unique properties, for example pharmaceutical. The paradigm of taxol is that it can be extracted in a pitifully minute amount; it would take almost six 100-year old yew trees to provide enough taxol to treat just one cancer patient. Isn't that a reasonable motive for its chemical synthesis in a sufficient quantity?

A compendium of myriad of natural molecules, which have been the endeavors of many eminent organic synthetic chemists, is indubitably the elegant twentieth century review of Nicolaou *et al.* [6]. This well penned paper brings back the total syntheses of these fearsome molecules, showing the great number of steps and the wealthy chemistry involved.

Table I - Some synthetically endeavored molecules.

Molecule name	Chemical formula	Special properties	Involved synthetic chemists	Year	Number of steps
Haemin (Hemin)	C ₃₄ H ₃₂ O ₄ N ₄ FeCl Porphrin family	Red pigment of blood; oxygen carrier	H. Fischer	1929	14
Morphine	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N 5 chiral centers	Analgesic	M.D. Gates	1956	14
Penicillin V	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ N ₂ S β-lactam 4 chiral centers	Antibacterial properties	J.C. Sheehan K.R. Henery-Logan	1957	12
Progesterone	C ₂₀ H ₃₀ O Steroid 6 chiral centers	Preparation of the lining of uterus for the implantation of an ovum; ovulation suppressor	W.S. Johnson	1971	12
Erythronolide B	C ₂₄ H ₃₁ O ₇ Macrolide 10 chiral centers	Antibiotic	E.J. Corey	1978	21
Monensin	C ₁₃ H ₅₇ O ₁₁ Polyether 17 chiral centers	Antibiotic	Y. Kishi W.E. Still	1979 1980	39 30
Efrotomycin	C ₅₈ H ₈₈ O ₂₀ N ₂ 19 chiral centers	Antibiotic, elfamycin family	K.C. Nicolaou	1985	19
Okadaic acid	C ₄₄ H ₆₆ O ₁₃ 17 chiral centers	Phosphatases inhibitor, tumor promoter	M. Isobe	1986	26
Amphotericin	C ₄₈ H ₇₀ O ₁₇ N Polyene macrolide 19 chiral centers	Antifungal agent	K.C. Nicolaou	1987	40
Palytoxin	C ₁₂₄ H ₂₁₃ O ₅₀ N ₂ 63 chiral centers	Toxic properties	Y. Kishi	1989	7
Cytovaricin	C ₄₇ H ₂₇ O ₁₅ Macrolide 17 chiral centers	Antineoplastic activity	D.A. Evans	1990	21
Calicheamicin	C ₅₄ H ₂₈ O ₂₁ N ₃ S ₄ I 18 chiral centers	Potent anticancer Antibiotic activity	K.C. Nicolaou	1992	35
Rapamycin	C ₅₁ H ₇₈ O ₁₃ N 15 chiral centers	Immunosuppressive potency	K.C. Nicolaou	1993	22
Asidophtine	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ N ₂ 4 chiral centers	Anticocktoach/ insecticidal powder	E.J. Corey	1999	10

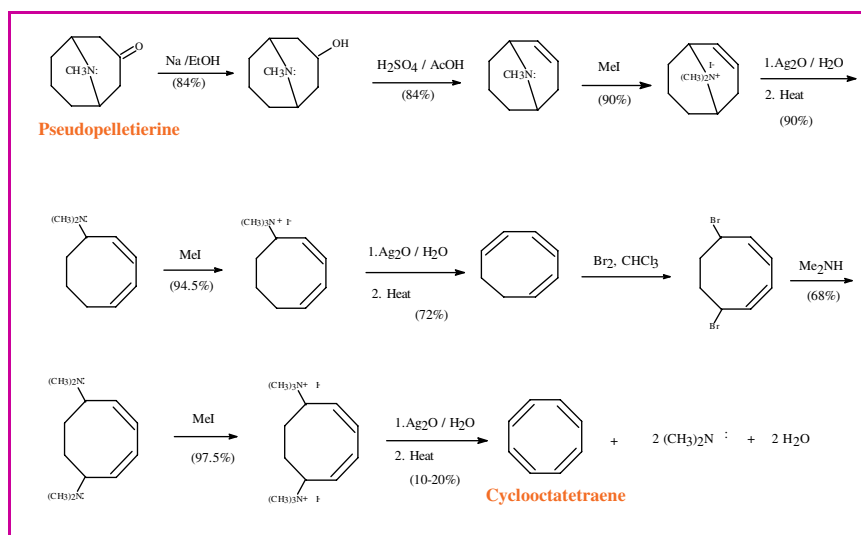


Figure 1 - Synthesis of cyclooctatetraene (Willstätter, 1911; Overberger, 1947).

One could easily be in a daze and fall into a trance on seeing the numerous reactions and reagents, realizing how daring and ingenious the practitioners were.

Worrying cyclooctatetraene, successfully remade (1911, 1948)

The German chemist Richard Martin Willstätter, the recipient of Nobel Prize in chemistry in 1915, wanted to make cyclooctatetraene in order to elucidate its aromatic property and compare its chemistry with that of benzene. At the time, this motive was a novelty and to make such a molecule was a genuinely valuable exercise. The long-run synthesis of the cyclooctatetraene (from 1905 to 1911) demonstrates how stubborn and patient Willstätter was. The synthesis was completed starting from pseudopelletierine, an alkaloid from the bark of the pomegranate tree (see figure 1). Although the yield was miserable ($\approx 3\%$), he was able to compare its properties with those of benzene and found a substantial difference. The later attempts by other chemists to replicate the Willstätter's synthesis failed, although the chemistry behind this is straightforward, involving mainly three Hoffmann elimination sequences. As a consequence, some chemists outright cast some doubt on the real product Willstätter came by, and their lingering doubt lasted for more than **30 years** although he reported the reduction of the cyclooctatetraene to cyclooctane and its oxidation to suberic acid, strong evidence of the authenticity of his product. In 1947, Charles Overberger, under the supervision of the eminent Arthur Clay Cope, reproduced it and thus confirmed it [7]. It is enlightening to recall that Walter Reppe in 1940 prepared cyclooctatetraene by polymerizing acetylene over a nickel cyanide catalyst and in the presence of calcium carbide; surprisingly, Reppe published his results only eight years later [8]. Being aware that this compound can be produced in a large scale by the Reppe's process, I intend to point out again how synthetic chemists did not give up trying and their unabated efforts were finally crowned with success.

Nowadays, several workers are interested in cyclooctatetraene derivatives due to their display of electronic properties in organic light emitting.

Corey's retrosynthesis: a rational thought at the right time (1957)

Customarily, the synthetic chemist has at hand readily available starting materials and a set of known reactions, methods and rules. To tackle the synthesis of a relatively complicated organic molecule, the chemist tries to build it from these starting materials without a soundly rational strategy, that is, in a groping way. In some cases, it works but after going astray many times. An ingenious innovation for rational multistep synthesis would be to break down the target molecule into more accessible and less tantalizing molecular species. This strategy is coined "*retrosynthesis*" or "*antithesis*" as advanced and pioneered by E.J. Corey in 1957, amazingly only seven years after his PhD degree and at the age of 29; he even termed this strategy as "*the logic of chemical synthesis*", defined as [3]: "... to convert that target structure to simpler precursor structures without any assumptions with regard to starting materials." The retrosynthetic analysis was not merely the result of a theoretical work but an imaginative upshot of the synthesis hurdles.

One of the first molecules made with the aid of the retrosynthetic analysis was *longifolene*, starting with resorcinol and buten-1-one as pictured in figure 2. The retrosynthesis was used as the basis of a computer program for drawing a possible synthesis outline of an organic molecule. The idea of retrosynthesis had been used earlier by Rabe, Prelog, and Woodward to prepare quinine by converting it into quinotoxin and homomeroquinene which were in turn target molecules.

With the retrosynthesis approach, the synthesis of complex molecules was no longer forbidden and time-consuming, providing the availability of suitable methods and reagents. Literature is ablaze with numerous examples of such molecules. For instance, the synthesis of *ginkgolide*, which was as troublesome as vitamin B₁₂, was achieved expeditiously within **only three years** in the 1980s by Corey's research group.

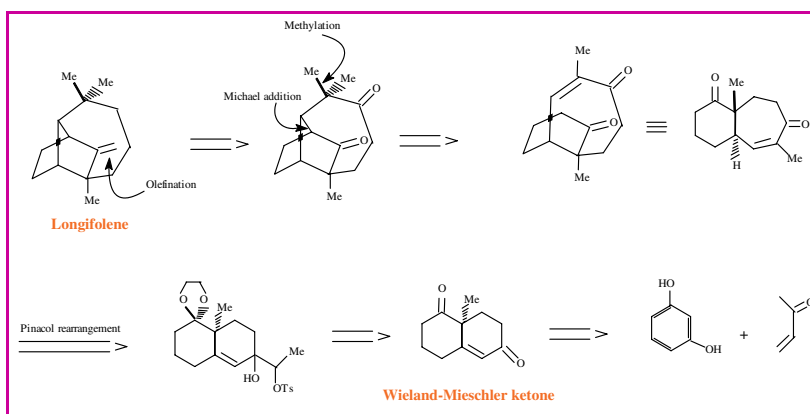


Figure 2 - Retrosynthetic analysis of longifolene (Corey, 1957).

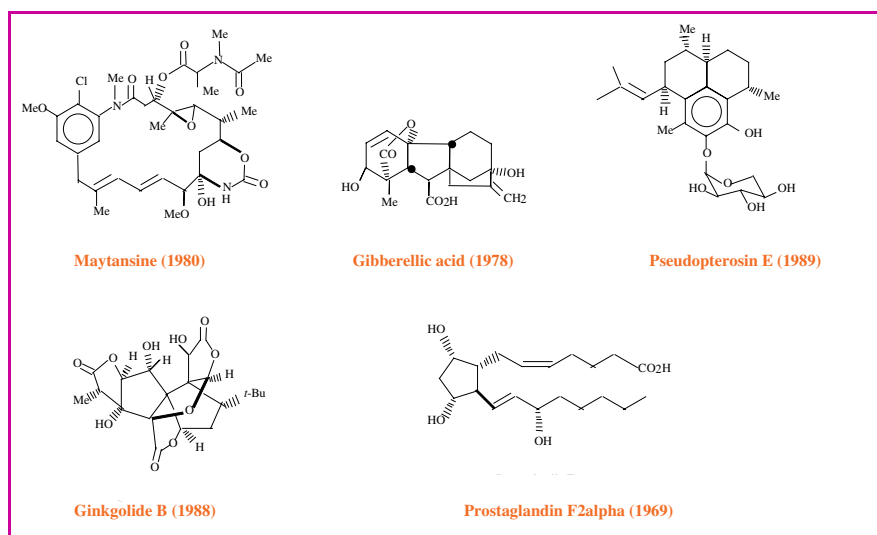


Figure 3 - Some synthetic molecules of Corey's era.

The total synthesis of *gibberelic acid* proved to be difficult because it contains an unusually complicated arrangement of structural units; indeed many synthetic chemists vainly attempted this for more than two decades. Only with the help of the retrosynthetic analysis did Corey finally accomplish its synthesis. *Figure 3* compiles some of the myriad of molecules prepared by Corey's group.

Vitamin B₁₂: the Mount Everest climbed (1972)

Mount Everest, the world highest mountain (29 035 ft: 8 856 m) seemingly defied man to reach its summit. The first attempt to ascend the mount was in 1924 by George H.L. Mallory, who died during this arduous adventure. Not only is its height forbidding but also the massive snow and ice avalanches. Despite these seemingly insuperable obstacles, however, Sir Edmund Hillary and Tenzing Norgay finally reached its summit on May 28, 1953. The vitamin B₁₂ via its exotic structure stood in the eyes of the synthetic chemists as the Mount Everest (*figure 4*) [9]. As expected, the difficulties in dealing with this molecule were apparent right at the start. The first tedious task was to establish its molecular

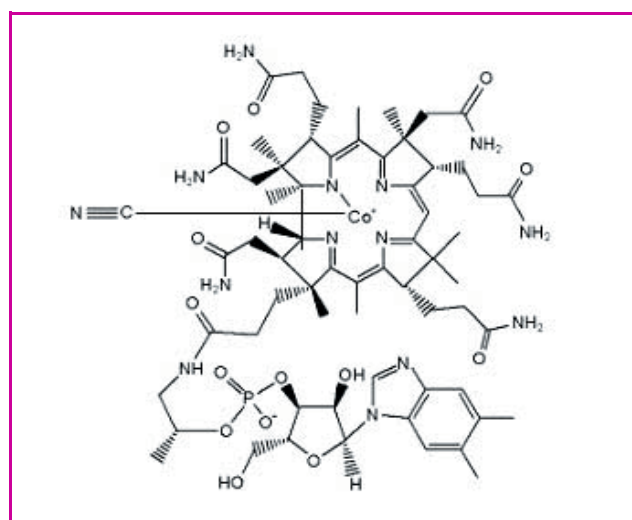
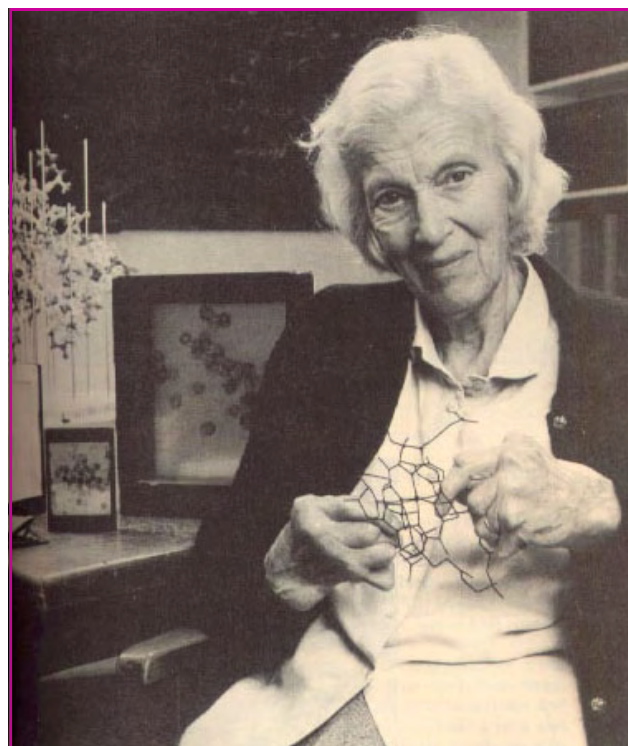


Figure 4 - Vitamin B₁₂: the Mount Everest!

structure, and propitiously the X-ray technique came along. It took almost **eight years** (1948-56) of persistent work for Dorothy Crowfoot-Hodgkin (Nobel Prize in chemistry in 1964) at Oxford University to reveal its real structure. Afterwards, its chemical synthesis remained an unmet challenge and a tantalizing task to synthetic chemists: the molecule contains the corrin ring having four small rings of five atoms, a cobalt atom sitting inside the corrin, and no fewer than **15 chiral centers**. The tremendous consistency and the robustness of its chemical structure unsurprisingly require commensurate devotees. So, it is not unusual that the synthesis of this molecule necessitated an organic chemist whose synthetic robustness and stamina was commensurate with its intricacy. That

chemist with the requisite qualification and acumen existed at the right time, a time period of flourishing synthesis, and was Robert Burns Woodward. Not exaggerating his qualifications, chemists have frequently witnessed his scientific ability and ambitions, sharp wit and aspirations to take on the synthesis challenges. Albert Eschensmoser, his Swiss collaborator in the B₁₂ synthesis, described the Woodward's chlorophyll synthesis as "*Woodward's extraordinary insight into the reactivity of complex organic molecules*". As for the complexity of the molecular structure of B₁₂, Woodward, who succeeded in making other complicated molecules, confessed that it is "*a monster*". Among the **99 scientists from 19 countries** embarked on making B₁₂ was Sir John Warcup Cornforth who unfortunately gave up, confessing that he had only "*some nice clay from*



Dorothy Crowfoot-Hodgkin, Nobel Prize in chemistry in 1964.

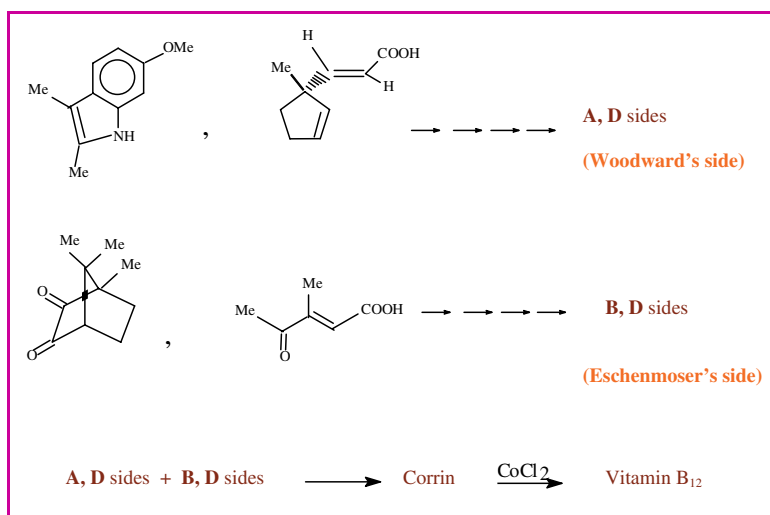


Figure 5 - Synthesis of vitamin B₁₂ (Woodward, Eschenmoser, 1972).

which he hoped to make bricks.” The impetus for the synthesis was not only academic but also to make B₁₂ on an industrial scale because it was used to treat pernicious anemia; patients were relieved by consuming large quantities of liver which turns out to contain B₁₂ in an amount of about 2-5 mg.

Until 1965, Albert Eschenmoser at the Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) in Zürich and Robert Burns Woodward at Harvard University in USA worked independently on the synthesis of B₁₂. While the former started his synthetic work on vitamin B₁₂ in 1960, the latter began one year later. Realizing the difficulty of their task, they decided to consolidate their efforts. They split the synthetic work into two parts: Eschenmoser took over the construction of the two east-sided rings (B and C), Woodward was charged with the two west-sided rings (A and D) (figure 5) [9-10]. Woodward’s group found out that they could make their assigned rings from a molecule called β-cornnorsterone. In making the latter molecule, Woodward applied the Diels-Alder reaction to construct carbon-made rings of steroid-like molecules (amazingly, Woodward was only ten years old when he first became interested in the Diels-Alder’s report). In his attempt, and to his surprise, he found that the reaction gave him exclusively one of the two possible chiral products. He wanted to understand this stereoselectivity and shrewdly pondered the possible clockwise and anti-clockwise rotations of the orbitals. His next wonder was how to put this flair of a possible explanation into a proper theory; he said: “I very soon realized that I needed more help.” As might be understood, Woodward did not give up or put the whole thing aside, but asked for help. Fortunately and fatefully, a young insightful theorist named Roald Hoffmann was next door as one of the staff of the chemistry department at Harvard. Woodward approached him, outlined his ideas and then said: “Can you make this respectable in more sophisticated terms?”

In the ensuing years (1965-69), the Woodward-Hoffmann rules were brought forth and set in terms of “orbital symmetry”. These rules are based on the following hypothesis: “in concerted reactions molecular orbitals of the reactant are continuously converted into molecular orbitals.” According to these rules, there are chemical pathways that are “symmetry allowed” and others “symmetry forbidden”. Also, a new terminology was introduced including *disrotatory* and *conrotatory*. Eschenmoser soon made use of this rule in making corrin ring from its four components; the rule allowed him to obtain the product with the right chiral geometry. He praised this rule and pointed out its serendipitous side saying [9]: “Would hardly exist today, had the efforts at Harvard to synthesize the A-D half of the B₁₂ molecule not stimulated the discovery of the Woodward-Hoffmann rules. If the term “beauty” of a reaction is ever justified in such a context, it is in this one.”

Although Woodward had announced the total synthesis of B₁₂ at a meeting in New Delhi in February 1972, a tidier description of it was disclosed in November 1972 at a chemistry symposium at Wesleyan University in Middletown (Connecticut, USA). The 11-year synthesis of vitamin B₁₂ took about 100 steps, an unconceivable number for a total synthesis. Within these strides, there was a great need for immense imagination and invention. Was not it a colossal task meriting a reward?

At the end of this glimpse of vitamin B₁₂ synthesis story, the concluding remark can be the one given by Eschenmoser: “Many chemists were led to believe that Woodward had shown in principle that any natural product, be it ever so complex, would be amenable to synthesis, given only a great enough investment of time and resources.”

Woodward’s synthesis endeavor did not stop at the vitamin B₁₂, and the last statement of Eschenmoser rang true. In fact, Woodward dauntlessly assaulted the syntheses of many complicated natural products within a short period of time; some of the reputed ones are depicted in figure 6: cholesterol (1953), one of the components of cell membrane; reserpine (1956), a medication for high blood pressure and

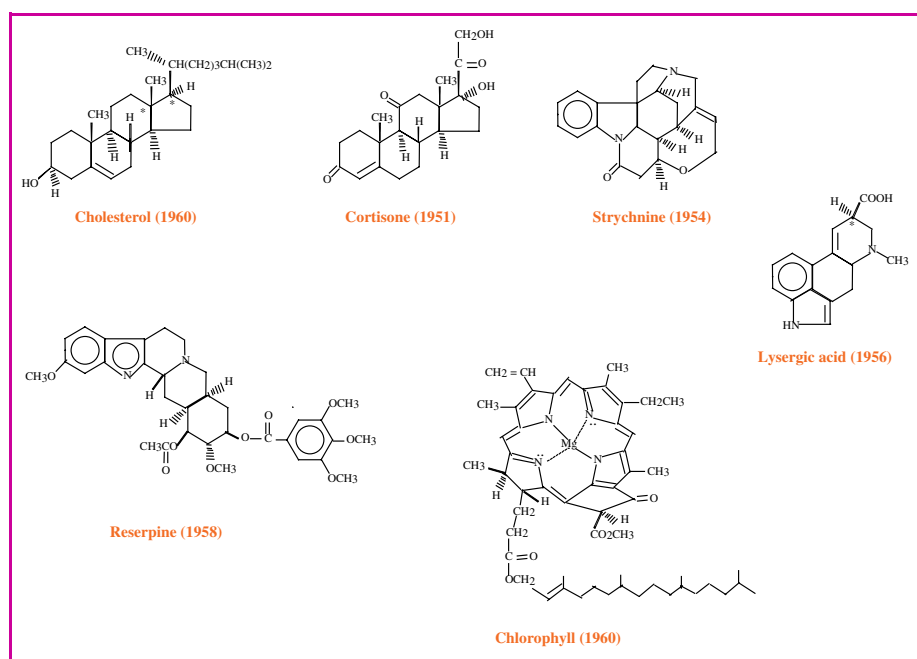


Figure 6 - Some synthetic molecules of Woodwardian's era.

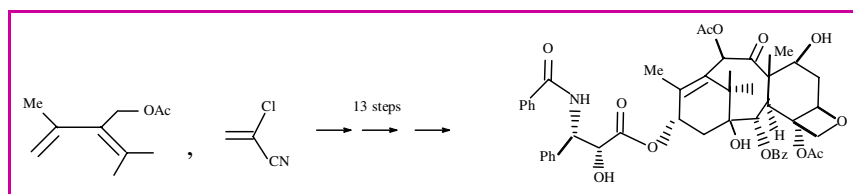


Figure 7 - Synthesis of taxol (Nicolaou, 1994).

nervous disorders; lysergic acid (1956), a pharmaceutical for circulatory, obstetric and physiological disorders; strychnine (1954), a deadly poison; chlorophyll (1960), the green pigment of the plants. Indeed, this period of time of synthesis has been coined the Woodwardian era. In 1950s, the structure of terramycin, a valuable antibiotic, had been a serious puzzle because of its industrial importance; many chemists had taken the challenge but with no real success. It was the ingenuity of Woodward that clarified the problem forever. Sir Derek Barton (Nobel Prize in chemistry in 1969) said about this solution: “*The most brilliant analysis ever done on a structural puzzle was surely the solution (1953) of the terramycin problem [...] Woodward took a large piece of cardboard, wrote on it all the facts and, by thought alone, deduced the correct structure for terramycin. Nobody else could have done that at the time.*”

Taxol synthesis: a harsh labor for a wonder drug (1994)

Of the wonder drugs, taxol has been a central occupation of many scientists because it displays a totally unique mode of action in cancer treatment. A glance at its story is worthy. In the 1960s, the National Cancer Institute in USA started a program of screening of extracts from a wide variety of plant tissues for anti-tumor activity. In 1962, clinical trials showed that the extract from the bark of the Pacific yew tree revealed a cytotoxicity activity against human cancer cells [11]. In 1967, Wani and Wall of the Research Triangle Institute (USA) isolated the active material, and in 1971 they reported its chemical structure [12]. In the late 1970s, research was devoted to show how taxol worked and to what extent it was effective in cancer patients. In the 1980s, clinical assays proved that taxol displays promising activity against many types of advanced cancer: ovarian, breast, lung, head, neck, and esophageal [13]. In 1994, taxol was approved for breast cancer and considered a better alternative to radiotherapy and surgery. Unfortunately, its concentration in the yew tree is miserably low: 0.5 g for 12 kg of bark; six 100-year old trees are needed to provide enough taxol to treat one patient. Thus, a chemical synthesis of it was conceived as an ultimate alternative and a must. And, indeed, in 1980-1990s, over a hundred academic synthetic organic chemistry laboratories disclosed various approaches to its synthesis. Of these concerted efforts, the main ones credited were K.C. Nicolaou (1994), R.A. Holton (1994), S. Danishefsky (1996), P.A. Wender (1997), T. Mukaiyama (1998), and I. Kuwajima (1998). Figure 7 traces the synthesis of taxol by Nicolaou in a very shortened form [2].

Quinine synthesis: a final chapter (2001)

The anti-malarial effect of quinine has been credited to a serendipitous legend starring an Indian from South America

who was suffering from malaria [14]. The use of the cinchona bark was introduced in Europe in 1639 after the dramatically successful treatment of the Countess de Chinchón, the wife of Spanish Viceroy of Peru, from a tertian fever. Since then prepared bark powder has been coined the “Countess’s powder”. This bark contains more than twenty-five alkaloids, including quinine, which was extracted

and separated in 1820 by the French chemists, Pierre Joseph Pelletier and Joseph Bienaimé Caventou. In 1852, Louis Pasteur undertook its first stereochemical investigation, identifying quinine as *levo-rotatory* substance. In 1854, Adolph Strecker established the quinine formula as $C_{20}H_{24}N_2O_2$ which was later confirmed by Skrapu. However, the correct atoms connections in the quinine molecule were set primarily by Paul Rabe in 1907. Because of its four existing chiral centers meaning **16 stereoisomers**, its synthesis has been an unparalleled challenge. In fact, **it took more than hundred years** to determine finally the authentic structure. Nonetheless, it is worth citing some of the many organic synthetic chemists who have been influential in the synthesis of quinine throughout the many years: August Wilhelm Hoffmann, William Henry Perkin, Paul Rabe, Vladimir Prelog, Robert Burns Woodward, William Doering, Milan R. Uskokovic, Marshal Demotte Gates, and Gilbert Stork. Amazingly, it was only in 2001 that the latter worker succeeded in making quinine in its real shape [15] (figure 8); Stork used (S)-4-vinylbutyrolactone which was prepared by Taniguchi [16]. Aside from the Stork results, the real compounds found by the others actually lacked stereochemical control, and all the synthetic ways (including Stork’s) required **no less than 13 steps**. To show how optimistic and resistant Stork was towards the quinine synthesis is to recall that he reported the first stereoselective quinine synthesis in 1946, **55 years** before his final success. In their attempt, Robert Burns Woodward and von Doering in 1944 synthesized quinine in a lower yield (0.075%), involving **15 steps**; and with stereoselectivity lacking, only three of the four asymmetric carbons were reached. Thus, it has been the devotion of the chemists who restlessly took over in row the far-reaching synthesis of quinine; it took more than one and a half century of chemists’ endeavors to respond positively to the nature’s challenge.

Eric N. Jacobsen reported in 2004 the first catalytic asymmetric total synthesis of quinine and quinidine using (S,S)-salen(Al) complex through **16 steps** with overall yield of 5% [17]. In the same year Kobayashi published the quinine and quinidine synthesis through a stereocontrolled epoxy intermediate starting with a disubstituted cyclopentene that was transformed into disubstituted piperidine [18]; the synthesis involved more than **10 steps**.

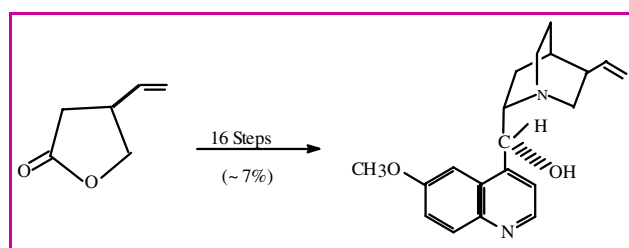


Figure 8 - Synthesis of quinine (Stork, 2001).

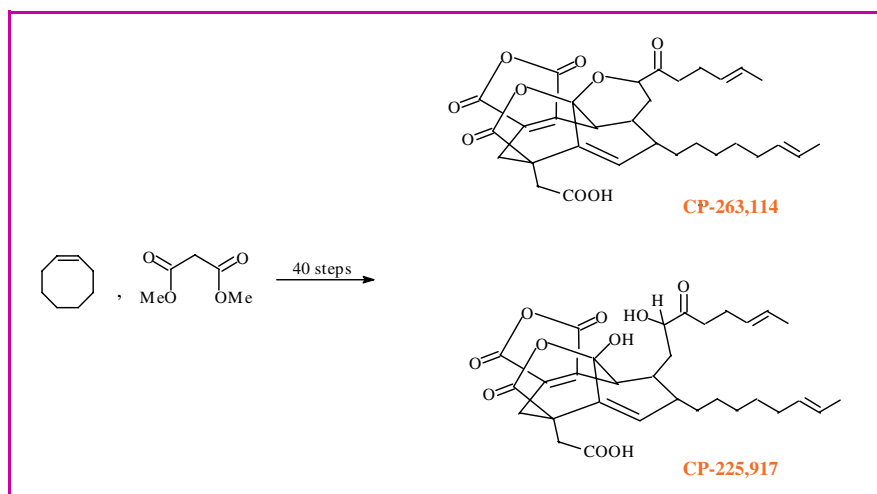


Figure 9 - Synthesis of CP-molecules (Nicolaou, 2002).

Sturdy CP-molecules collapsed (2002)

In 1990s, Takushi Kaneko at Pfizer's research laboratories disclosed the discovery of substances which they called "CP-molecules" coded as CP-225,917 and CP-263,114, the phomoidrides **A** and **B** (see figure 9). These compounds are endowed with anticancer and cholesterol-lowering properties. They intrigued synthetic chemists not because of their size but by the bond connectivity they display in addition to the existence of two five-membered rings, two six-membered rings, one seven-membered ring, one nine-membered ring and some vulnerable functionalities, enclosing five stereogenic centers, all of which pose a real challenge. Moreover, these compounds are among a few that violate the Bredt's rule which states that no double bond can be formed within the bridgehead of a bicyclic structure.

The assault on its synthesis was undertaken mainly by four research groups: Tohrn Fukuyama's, Samuel J. Danishefsky's, Mathew D. Shair's, and K.C. Nicolaou's. Professor Nicolaou of the Scripps Research Institute and University of California accepted the challenge and embarked on work in 1996. In a review [2], Nicolaou pictured his CP-molecules synthesis endeavor like the legendary battle between Theseus and Minotaur, demonstrating the huge challenge. Truly, this review is a masterly paper because not only many attempted reactions and about 300 compounds and intermediates are delineated, but also the course of reaction sequences is elegantly narrated with turning events and switchovers. The project faced many failures and frustrations along the road, but with the diligence of his research group, successive and succinct successes have ensued. To show how persistent the group was, Nicolaou recounts: "*Early one morning, after another failure, I [Nicolaou] called Phil [one of his PhD students] to my office, sat him down and said: "This project is always in shambles, and it is very painful to everyone. I think we should cut our losses and just forget about the CP molecules. I would not think any less of you if you stop now." Phil's eyes widened and he immediately declared: "Impossible, I will never stop until CP has fallen and I know Zhong [the other PhD student] feels the same way. This is what a PhD is all about, isn't it?" "OK, good, you passed the test. Now you can go back to work..."*"

May I bona fide say to the failing synthetic chemist who strives for reaching his desired molecule: "Take a rest, you

deserve it, and come back later to resume your synthetic project with a novel strategy, a better endeavor, and full of hope."

Fortunately, the effort will be resumed with more endurance and hope, and finally will be adorned with a great success. The two-year total synthesis required **40 steps** involving many grams of starting materials, cyclooctene and dimethylmalonate, to make milligrams of the targeted CP-molecules [19-21] (figure 9). Phil S. Baran, a dedicated researcher, was relieved by coming to the end of the scene; as he put it: "*Atop the mountain, it feels like a 200-ton anvil has lifted off my back.*" It was the profound commitment of Phil and his unshakable determination that these "monster" molecules finally have fallen down. Professor Samuel Danishefsky, a towering figure in chemical synthesis, who was also tempted to perform the synthesis of the CP-molecules, said about the Nicolaou's group success: "*It's an extremely impressive accomplishment.*"

Not only did this endeavor entail the synthetic approach of the target molecules, but it also came up with new and unexpected chemical reactions.

Bending flat molecules towards fullerene C₆₀ (2002)

To bend a stable flat molecule, effort is needed. The fullerene C₆₀ or buckminsterfullerene, an allotropic form of the carbon in form of a perfect soccerball, was accidentally discovered in 1985 by Sir Harold W. Kroto, Richard E. Smalley, and Robert F. Curl while trying to make the polynylcyanides, and for which they were awarded the Nobel Prize in 1996.

The beauty of fullerene C₆₀ has nurtured a sustained interest in its synthesis. Its perfectly symmetric shape (*I_h* group symmetry, 120 symmetry operations) makes the synthesis of this carbon molecule a weighty challenge, which thwarted the interests of at least two research groups: Professor Peter W. Rabideau (Ames Laboratory, Iowa State University) and Professor Lawrence T. Scott (Boston College). It is also worth noting more the magnitude of the challenge: besides the 50 π bonds, C₆₀ has 90 C-C bonds and an enormous strain as quantified by its heat of combustion, about 600 kcal/mole. Scott, aware of this serious problem, stated: "*Building a 60-carbon cage with 32 rings will be no trivial task, of course, even with strain problem reduced, and we are unaware of anyone who has taken on the challenge.*"

Indeed, in both laboratories, the assault on the synthesis of fullerene was inceptioned in the 1990s. Their plans were to build up, a brick at a time, bowl-shaped hydrocarbons to reach finally the projected molecule. Their continuous efforts brought forth to other intriguing molecules: the buckybowls or semibuckminsterfullerenes. To reach these molecules, Rabideau started by making corannulene, a C₂₀ carbon network representing the polar cap of the fullerene C₆₀. The synthesis of corannulene, a geodesic polyarene, was first made by Barth and Lawton in 1966 at the University of Michigan, but the yield was so low (few mg) and necessitated a long and difficult **17-step process**. All subsequent attempts to amend the process **failed for about 25 years**. Scott, however, tried the flash vacuum pyrolysis technique (FVP) to

make it and succeeded; the corannulene was obtained in a high purity [22]. On the other hand, Rabideau made a distinct improvement with respect to the yield; he, with a serendipity involvement, found a practical way to produce corannulene in large scale, 25 grams, that is two orders of magnitude greater [23]. Rabideau employed the FVP technique introduced by Scott to form the buckyball or the semifullerene.

After tedious and restless work, Scott, in 2002, finally and extraordinarily succeeded in synthesizing C_{60} in **12 steps** from ordinary chemicals (*figure 10*), using the FVP technique [24]. He won the multistep synthesis bet!!! Yet the overall yield was minute, no higher than 1%. This success may be less surprising because Scott is a Robert Burns Woodward's student. He met many challenging obstacles and failures before reaching the molecule. But these unwanted obstacles were circumvented by rational thought and aspiration and led to novel principles which were not previously known. Scott's rational thought lies in his use of the FVP technique to promote the Roger Brown rearrangement. I quote these principles as [25]:

- Curvature can be temporarily induced in polyarenes by FVP;
- Radical-initiated C(aryl)-C(aryl) coupling reactions can be used to catch the distorted conformations;
- Hydrogen atom 1,2-shifts can be exploited to circumvent onerous synthetic challenges;
- Cyclodehydrogenation cascades can be relied on to stitch together adjacent arms of a π system, once the curvature has already been induced.

The other lesson from Scott's work is that FVP, which had previously served only for destructive objectives, is now

considered a powerful constructive tool for making complex molecules from simpler ones.

Benefits and spin-offs

Successful synthesis not only provides a self-satisfaction to the worker but also entails many pivotal points for a general benefit. The best lessons that can be drawn from the syntheses of the complex molecules and the involved endeavors are but not exhaustively summarized as follows:

1. To reach one's goal in organic synthesis, one cannot be discouraged and disappointingly surrender to the obstacles and failures; but instead, with hope and audacity, one can circumvent and tide over the difficulties and the frustrations.
2. Do not blindly and outright put aside the negative results, but keep trying to understand the origins of the failures and to search a better remedy.
3. The course of the long-route synthesis may profitably pave novel avenues: new reaction, new methodology, new rules, new principles, new products, and new mechanisms. For example, Robert Robinson, a leading figure in organic synthesis, would not have invented his annulation (or annellation) if he had not been working on the synthesis of steroids (complex molecules), and Robert Burns Woodward and Roald Hoffmann would not have invented the symmetry rules if Woodward had not been working on the synthesis of vitamin B₁₂.

4. Serendipity has been omnipresent along the research and many amazing instances appear in the literature. A remarkable example is that of Clayton H. Heathcock [26] who, while working on the synthesis of the *Daphniphyllum* alkaloids, stumbled on an accidental occurrence that led to a great improvement in his undertaken synthesis; that is methylamine was inadvertently used instead of ammonia because of a mis-labeled bottle, and the yields of the products were unexpectedly and significantly enhanced. Probably serendipitous results, I would say, impress more than the expected ones. On Commencement Day 50 years ago at Harvard University, the honorary speaker, Sir Alexander Fleming, the discoverer of penicillin by accident, advised the young graduates in his address: "Never neglect an extraordinary appearance or happening. It may be a false alarm and lead to nothing. But it may, on the other hand, be the clue provided by fate to lead to some important advance."

5. Rational reasoning and logic in the synthesis are fundamental.

6. Friendly competition in the synthetic work of complex molecule nurtures the creativeness of the involved competitors. A harsh controversy and a friendly rivalry on any chemistry-related issue would positively and certainly enrich chemistry.

7. Cooperative inter-laboratories work on a research project would indubitably be more fruitful and profitable.

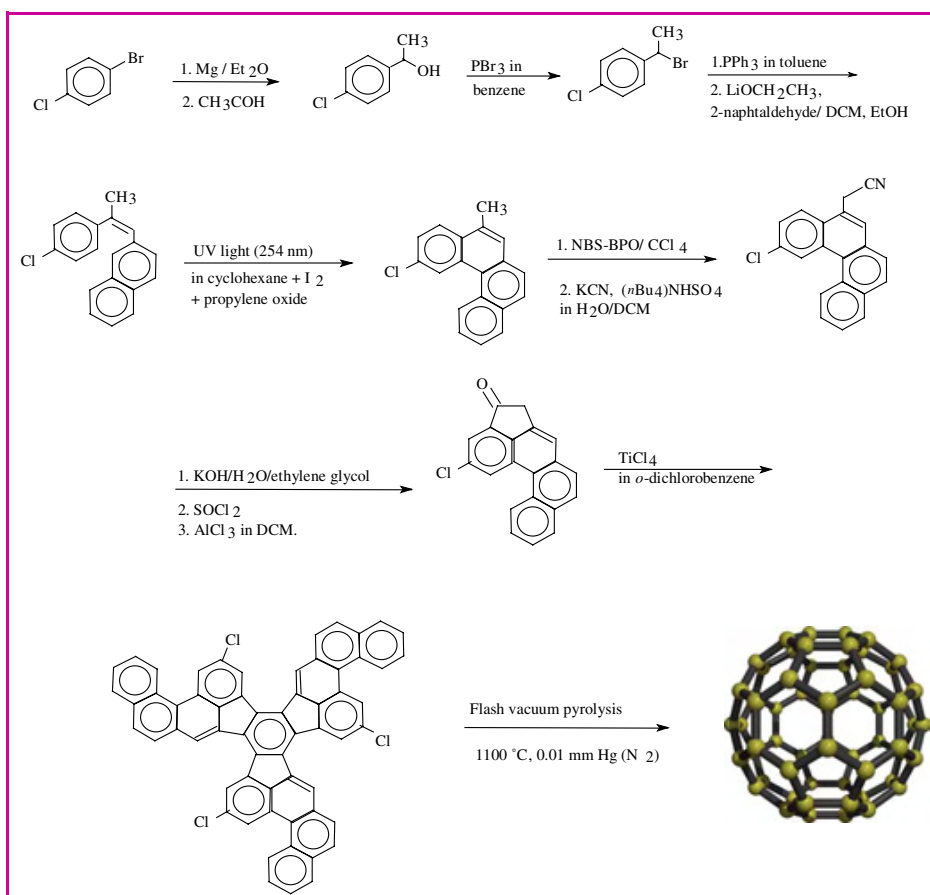


Figure 10 - The 12-step synthesis of fullerene C_{60} (Scott, 2002).

8. Dedicated workers in organic synthesis generally triumph at the end.

9. Rewards of fastidious synthetic work will be of great merits.

Finally, the words of Professor Teruadi Mukaiyama in his terse paper "From a synthetic organic chemist" are worth quoting [27]: "It is our task to dig out further effective synthetic methods hidden in the mines of wisdom. They may be unseen but are inexhaustible. Exploration of excellent methods (reactions) will eventually help to accomplish the total synthesis of complex molecules. Therefore, cooperation between what is "predictable" and "unpredictable" will be the key to our future."

Acknowledgment

The author is indebted to Linda Schneider (Louisiana State University, USA) for English corrections.

References

- [1] Cornforth J.W., The trouble with synthesis, *Aust. J. Chem.*, **1993**, *46*, p. 157.
- [2] Nicolaou K.C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P.S., The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 44.
- [3] Corey E.J., The logic of chemical synthesis: multistep synthesis of complex carbogenic molecules, Nobel lecture, Dec. 8, **1990**.
- [4] Moulay S., No scientific result should be scorned, *Chemistry/Khimiya*, **2005**, *14*, p. 51.
- [5] Staudinger H., *Arbeits-erinnerungen* (memories), Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, **1961**, p. 79.
- [6] Nicolaou K.C., Baran P.S., The CP-molecule labyrinth: a paradigm of how total synthesis lead to discoveries and inventions in organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2678.
- [7] Cope A.C., Overberger C.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, p. 976.
- [8] Reppe J.W., Schlichting O., Klager K., Toepel T., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, *560*, p. 1.
- [9] Ball P., *Bright earth: art and the invention of color*, Farrar, Straus and Giroux, London, **2002**, Chap. 9.
- [10] Khan A.G., Eswaran S.V., Woodward's synthesis of vitamin B₁₂, *Resonance*, **2003**, p. 8.
- [11] Wall M.E., Wani M.C., Paclitaxel: from discovery to clinic, G.I. Georg, T.T. Chen, I. Ojima, D.M. Vyas (eds), *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*, ACS Symposium Series 583, Washington D.C., **1995**, p. 18.
- [12] Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon P., McPhail A.T., Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 2325.
- [13] Holmes F.A., Kedelka A.P., Kavanagh J.J., Huber M.H., Ajani J.A., Vlaero V., Current status of clinical trials with paclitaxel and docetaxel, G.I. Georg, T.T. Chen, I. Ojima, D.M. Vyas (eds), *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*, ACS Symposium Series 583, Washington D.C., **1995**, p. 31.
- [14] Ball P., What a tonic, *Chemistry in Britain*, **2001**, *10*, p. 26.
- [15] Stork G., Niu D., Fujimoto A., Koft E.R., Balkovec J.M., Tata J.R., Dake G.R., The first stereoselective total synthesis of quinine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 3239.
- [16] Ishibashi F., Taniguchi E., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, p. 4361.
- [17] Raheem I.T., Goodman S.N., Jacobsen E.N., Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 706.
- [18] Igarashi J., Katsukawa M., Wang Y.G., Acharya H.P., Kobayashi Y., Stereocontrolled synthesis of quinine and quinidine, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, p. 3783.
- [19] Nicolaou K.C., Jung J., Yoon W.H., Fong K.C., Choi H.-S., He Y., Zhong Y.-L., Baran P.S., Total synthesis of the CP-molecules (CP-263,114 and CP-225,917, phomoidrides B and A). 1. Racemic and asymmetric synthesis of bicyclo[4.3.1] key building blocks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 2183.
- [20] Nicolaou K.C., Baran P.S., Zhong Y.-L., Fong K.C., Choi H.-S., Total Synthesis of the CP-molecules (CP-263,114 and CP-225,917, phomoidrides B and A). 2. Model studies for the construction of key structural elements and first-generation strategy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 2190.
- [21] Nicolaou K.C., Zhong Y.-L., Baran P.S., Jung J., Choi H.-S., Yoon W.H., Total synthesis of the CP-molecules (CP-263,114 and CP-225,917, phomoidrides B and A). 3. Completion and synthesis of advanced analogues, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 2202.
- [22] Scott L.T., Hashemi M.M., Meyer D.T., Warren H.B., Corannulene: a convenient new synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 7082.
- [23] Sygula A., Rabideau P.W., A practical large synthesis of the corannulene system, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 6323.
- [24] Scott L.T., Boorum M.M., McMahon B.J., Hagen S., Mack J., Blank J., Wegner H., De Meijere A., A rational chemical synthesis of C₆₀, *Science*, **2002**, *295*, p. 1500.
- [25] Scott L.T., Methods for the chemical synthesis of fullerenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 4994.
- [26] Heathcock C.H., Nature knows best: an amazing reaction cascade is uncovered by design and discovery, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, p. 14323.
- [27] Mukaiyama T., From a synthetic organic chemist, *Pure & Appl. Chem.*, **1997**, *69*, p. 257.



Saâd Moulay

is professor of chemistry at the Université Saâd Dahlab de Blida (Algeria)*. He received a PhD degree in organic and polymer chemistry from Louisiana State University (USA) in 1986.

* Laboratoire de chimie-physique moléculaire et macromoléculaire, Département de Chimie industrielle, Faculté des Sciences de l'Ingénieur, Université Saâd Dahlab de Blida, BP 270, Route de Soumâa, 09000 Blida (Algérie).
E-mail: saadmoul@yahoo.com

Online Catalogue with 19,000 High-quality Organic Chemicals

www.tcieurope.eu

We are pleased to present our renewed website and invite you to discover many new attractive features.

Advanced structure search

Online catalogue

New products every week

TCI publications & technical literature

TCI Europe N.V.

Freephone: 00 800 46 73 86 67
Tel: +32 (0)3 735 07 00 Fax: +32 (0)3 735 07 01
E-mail: sales@tcieurope.eu

TCI Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)6196 998678-0 Fax: +49 (0)6196 998678-1
E-mail: sales@tcideutschland.de

Tokyo Chemical Industry UK Ltd.

Tel: +44 (0)1865 784560 Fax: +44 (0)1865 784561
E-mail: sales@tci-uk.co.uk



Ask your free copy of our catalogues !

www.tcieurope.eu/en/brochure

Quand l'ADN donne du fil à retordre aux topoisomérases

Une liaison pour le meilleur et pour le pire exploitée dans la conception de médicaments

Paola B. Arimondo et Dominique Guianvarc'h

Résumé « *Les topoisomérases sont les véritables magiciennes du monde de l'ADN* », c'est ainsi que James Wang décrit ces étonnantes protéines ubiquitaires et conservées chez tous les organismes vivants, depuis les archaebactéries jusqu'aux eucaryotes supérieurs, en passant par les virus. Elles sont essentielles à la viabilité de tous les organismes, en résolvant les problèmes topologiques dans pratiquement tous les aspects du métabolisme de l'ADN. Pour effectuer ces opérations, une coupure transitoire dans l'ADN est nécessaire. Des produits naturels utilisent cette propriété pour transformer les topoisomérases en poison pour la cellule. Des dérivés de ces substances naturelles sont actuellement utilisés comme médicaments : ainsi certains antibiotiques et antitumoraux ont pour cible les topoisomérases bactériennes et humaines respectivement. Cet article résume brièvement le fonctionnement des topoisomérases d'ADN et le mode d'action de quelques inhibiteurs utilisés en thérapie.

Mots-clés Topoisomérases, ADN, agents antitumoraux, antibiotiques.

Abstract **DNA, topoisomerases and drugs**
« *DNA topoisomerases are the magicians of the DNA world* » states James Wang. Nature invented a family of enzymes to solve the topological problems of DNA. By allowing the passage of a DNA strand or a double helix through each other, they can solve all the topological problems of DNA in replication, transcription and other cellular transactions. Natural products exploit the breaks induced in the DNA by the enzyme to poison the cell and induce cell death. Derivatives of these natural products are now currently used as antibiotics when directed against the bacterial topoisomerases, and as anticancer agents when directed against the human topoisomerases I and II. This article presents a brief overview of the mechanism of action of the topoisomerases and their poisoning by the drugs.

Keywords Topoisomerases, DNA, antitumor agents, antibiotics.

« *Science and everyday life cannot and should not be separated. Science, for me, gives a partial explanation of life. In so far as it goes, it is based on fact, experience and experiment.* »

Rosalind Franklin, 1940

À l'ère du séquençage des génomes, nos connaissances sur les régions importantes de l'ADN nous incitent maintenant à envisager la conception de petites molécules qui vont agir spécifiquement sur ces séquences afin de réguler certaines activités biologiques. C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos recherches, qui visent à développer des composés capables de se fixer sur des séquences précises de l'ADN afin de moduler des processus biologiques impliqués dans des pathologies.

La découverte de la structure en double hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par Watson, Crick, Wilkins et Franklin en 1953 a constitué une étape importante de la biologie moderne [1-3]. Quatre bases forment cette échelle de la vie : deux purines, adénine (A) et guanine (G), et deux pyrimidines, thymine (T) et cytosine (C). L'ADN est constitué de deux chaînes dites complémentaires et l'ordre d'enchaînement des nucléotides définit l'information génétique, segmentée en gènes. L'information codée par la séquence de bases de l'ADN est utilisée par la cellule pour accomplir ses

fonctions au sein d'un organisme vivant. Le maintien de l'intégrité du génome est vital : l'existence de deux brins complémentaires dans l'ADN constitue une sorte de copie de sauvegarde de notre patrimoine génétique, qui se duplique à chaque division cellulaire pendant la *réplication*.

La structure en double hélice a immédiatement suggéré l'idée d'un mécanisme de réplication. Pour cela, les deux brins de la double hélice doivent se dissocier afin de servir de modèle pour la synthèse du brin complémentaire. De plus, la cellule est un volume très étroit et très encombré dans lequel il faut compacter ce fil d'ADN extrêmement long, volumineux et fragile (jusqu'à 40 000 fois). Il suffit d'imaginer que chez l'homme le fil d'ADN de presque deux mètres de long rentre dans un noyau d'environ 10 μm de diamètre ! En réalité, la double hélice d'ADN présente un degré d'organisation supérieur : la superhélicité. Ce concept a été introduit dans les années 60 à la suite d'une étude réalisée par Vinograd sur de l'ADN circulaire de virus mettant en évidence deux formes différentes du même ADN.

L'image souvent employée pour décrire ces supertours de l'ADN est celle d'un élastique (représentant la double hélice d'ADN) tenu en deux points qui, lorsqu'on lui applique une torsion, a tendance à s'enrouler sur lui-même, donnant lieu à une forme entortillée compacte. Tant que les extrémités de l'élastique sont fixées, cette structure torsadée ne peut pas se démêler. Pour la molécule d'ADN, cette superhélicité est bien présente *in vivo* puisque même si la plupart des génomes ne sont pas circulaires, du fait de l'organisation de la chromatine dans le noyau, l'ADN se présente en fait sous forme de boucles fermées. Ce surenroulement permet de compacter énormément l'ADN et constitue par ailleurs une réserve d'énergie, comparable à ce qui se passe lorsque l'on relâche un ressort maintenu fermé, et qui permet à l'ADN de subir des transitions structurales.

Cependant, pendant les processus biologiques, l'information génétique contenue dans la séquence d'ADN doit pouvoir être lue et être accessible aux diverses protéines qui réalisent ces processus. Pour cela, l'ADN doit être débobiné localement et temporairement en deux brins, ce qui nécessite une machine biologique très efficace capable de gérer les contraintes topologiques de l'ADN, faute de quoi le génome s'effondrerait dans une pelote entremêlée topologiquement dont la cellule ne saurait pas quoi faire. La résolution des brins de l'ADN est un problème complexe mais, comme l'écrivent déjà Watson et Crick, pas insurmontable.

La compréhension du processus de désenroulement de l'ADN a conduit à la découverte d'une famille d'enzymes, les topoisomérases, qui ont la capacité de supprimer les enchevêtrements de l'ADN au moment où c'est nécessaire (pour une revue récente, voir [4]). La protéine ω d'*E. coli*, identifiée par James Wang en 1971, fut la première topoisomérase mise en évidence [5]. Il observa que cette enzyme était capable de relâcher un plasmide surenroulé négativement. Un an après, James Champoux et Renato Dulbecco ont identifié une enzyme dans le thymus de veau,

capable de relâcher à la fois l'ADN surenroulé négativement et positivement : c'est la première topoisomérase IB identifiée [6]. Puis en 1976, Gellert *et al.* mirent en évidence encore chez *E. coli* la première topoisomérase II : la *gyrase* [7]. Depuis, un grand nombre de travaux ont permis de caractériser les différentes topoisomérases présentes chez tous les êtres vivants. Après leur découverte, ces enzymes ont suscité un intérêt grandissant lorsqu'elles ont été identifiées comme étant les cibles de différents agents antibiotiques et anticancéreux.

Les topoisomérases I et II

« Les topoisomérases sont les véritables magiciennes du monde de l'ADN » ; c'est ainsi que James Wang décrit ces étonnantes protéines ubiquitaires, conservées chez tous les organismes vivants, depuis les archaebactéries jusqu'aux eucaryotes supérieurs, en passant par les virus. Elles sont essentielles à la viabilité de tous les organismes, en résolvant les problèmes topologiques dans pratiquement tous les aspects du métabolisme de l'ADN. Elles permettent à des processus tels que la réplication, la transcription et la recombinaison d'avoir lieu et de se dérouler sans accumulation de contraintes sur l'ADN. Elles régulent la superhélicité de l'ADN et sont aussi capables de désenlacer des cercles d'ADN et de démêler de longs fragments, permettant la séparation de plasmides et de chromosomes sans dommage, ce qui est essentiel pour la transmission du matériel génétique aux cellules filles [4]. Chaque topoisomérase peut posséder un ou plusieurs des rôles suivants : relaxation de l'ADN, surenroulement positif ou négatif de l'ADN, caténation et décaténation de deux molécules d'ADN, ou encore la résolution de nœuds entre doubles hélices.

Pour effectuer ces opérations, une coupure transitoire dans l'ADN est nécessaire. La réaction catalysée par toutes les topoisomérases s'effectue en trois temps : coupure d'un

fragment d'ADN, passage d'un autre fragment d'ADN à travers la coupure, et refermeture. À l'issue de cette réaction, la double hélice d'ADN est intacte mais sa topologie a changé (figure 1). Selon la nature simple ou double brin du fragment d'ADN coupé, on distingue deux types de topoisomérases : les topoisomérases de type II font passer des doubles brins d'ADN à travers des coupures doubles brins, et les topoisomérases de type I coupent l'ADN sur un seul brin et catalysent le passage de l'autre fragment d'ADN à travers cette brèche. Les topoisomérases I, qui sont monomériques, n'utilisent pas d'adénosine triphosphate (ATP) ; par contre, les topoisomérases II, qui sont multimériques, utilisent l'ATP afin de coordonner les changements conformationnels de leurs sous-unités pendant le cycle catalytique. Ces deux catégories d'enzymes sont elles-mêmes divisées en sous-familles (A et B), au sein desquelles les membres sont similaires du point de vue de leur structure et de leur mécanisme enzymatique [8].

Du point de vue mécanistique, la réaction catalysée par les topoisomérases est une simple transestérification : elle implique la formation d'une liaison covalente transitoire

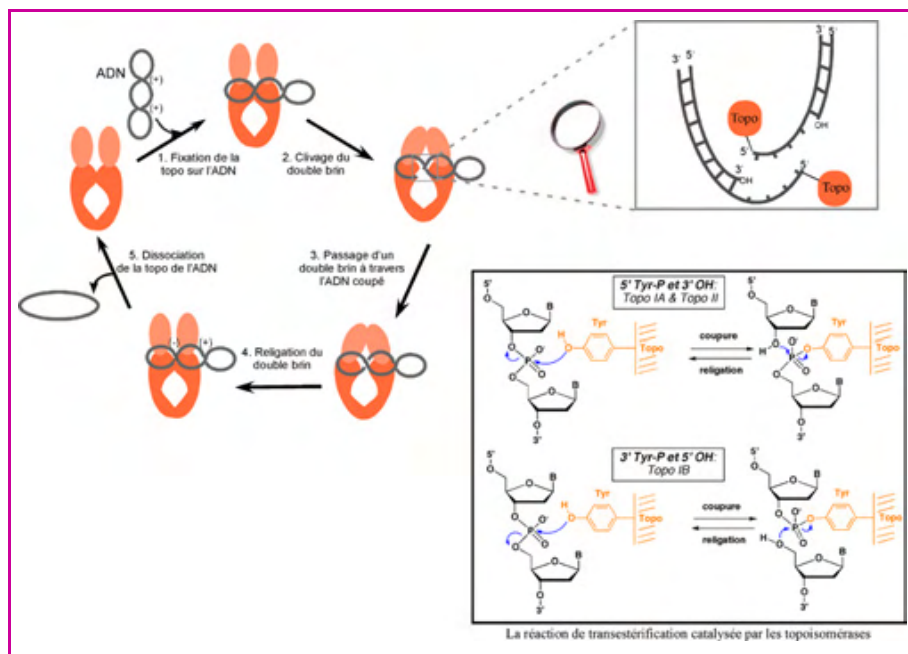


Figure 1 - Schéma simplifié du cycle catalytique d'une topoisomérase II qui relâche un plasmide d'ADN circulaire contenant deux supertours positifs.

Détail de la coupure double brin de l'ADN avec un décalage de quatre paires de bases par les deux sous-unités de l'enzyme. Réactions de transestérification dans laquelle la tyrosine catalytique (Tyr) se lie au phosphate du squelette de l'ADN.

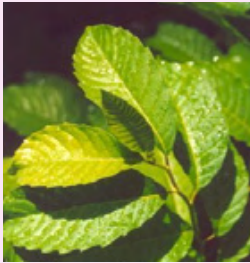
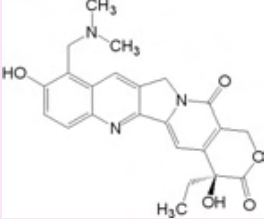

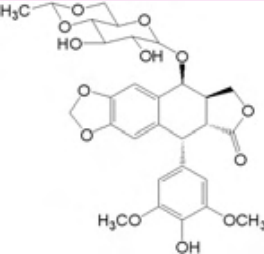
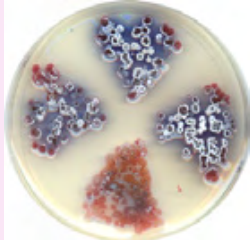
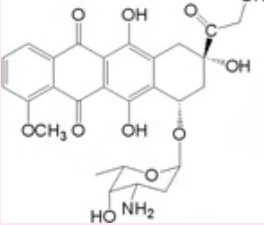

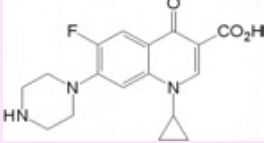
entre un résidu de tyrosine catalytique présent dans le site actif de l'enzyme et le phosphate 5' ou 3' (en fonction du type de la topoisomérase) de la liaison phosphodiester du brin d'ADN concerné (figure 1). Cet intermédiaire transitoire dans lequel l'ADN est coupé et lié de façon covalente à l'enzyme est appelé « complexe de clivage ». Une fois les modifications topologiques effectuées (par passage de brins à travers la brèche ou par rotation de brins), la liaison phosphodiester originale peut se reformer via la réaction de transestérification inverse. Cette étape de religation du ou des brin(s) coupé(s) est évidemment cruciale pour le maintien de l'intégrité de l'ADN. Pendant la réplication, ces opérations de coupure-religation ont lieu toutes les 10-20 paires de bases, ce qui représente, dans une cellule humaine, environ un milliard de coupures et de passages dans l'ADN par cycle de réplication. Pourtant, les dysfonctionnements, qui auraient pour conséquence des coupures irréversibles dans l'ADN, sont rarissimes.

Par leur fonctionnement, les topoisomérases peuvent agir comme transférases de brins de l'ADN ; cette activité de recombinaison d'ADN de la topoisomérase I du virus de la vaccine a été récemment mise à profit pour concevoir des outils maintenant très utilisés en biologie moléculaire afin de cloner des fragments d'ADN dans des plasmides (kit TOPO® TA Cloning d'Invitrogen).

Les poisons des topoisomérases : anticancéreux et antibiotiques

De nombreux processus nucléaires, essentiels pour la survie cellulaire, ont aussi la capacité de déstabiliser le génome. Étant donné le rôle crucial des topoisomérases dans la plupart des mécanismes génétiques, il n'est pas surprenant de trouver parmi les antibiotiques et les antitumoraux utilisés en thérapie, de nombreux agents qui interfèrent avec ces enzymes (voir tableau I). Le mode d'action de ces composés est assez particulier puisqu'ils agissent en stabilisant les intermédiaires réactionnels dans lesquels l'ADN est clivé et lié de façon covalente à l'enzyme (figure 2). Ces molécules sont appelées *poisons des topoisomérases* puisqu'elles sont capables de transformer la topoisomérase qu'elles ciblent en toxine cellulaire, ou *inhibiteurs des topoisomérases* puisqu'elles inhibent l'étape de religation [9-10]. Elles sont toutefois bien distinctes des inhibiteurs catalytiques qui pour leur part empêchent la topoisomérase d'accomplir son cycle catalytique, par exemple en inhibant sa fixation à l'ADN, ou dans le cas de la topoisomérase II, à l'ATP [11]. En formant un complexe ternaire enzyme-ADN-poison, ces composés sabotent l'action de l'enzyme qui agit alors comme une véritable paire de ciseaux sur le génome, coupant l'ADN irréversiblement en de multiples endroits, conduisant ainsi à la mort cellulaire. La cytotoxicité de ces composés semble directement liée à

Tableau I - Exemples de médicaments inhibiteurs de topoisomérases.
*DCI : système des dénominations communes internationales.

Classes d'inhibiteurs	Structure chimique d'un exemple représentatif DCI* (nom commercial)	Activité biologique
Camptothécines 	 Topotécan (Hycamtin®)	Anticancéreux (ovaires, colon)
Epipodophyllotoxines 	 Étoposide (VP16®, Vepesid®)	Anticancéreux (sein, poumon, lymphome)
Anthracyclines 	 Doxorubicine (Adriamycin®, Rubex®)	Anticancéreux (leucémie aiguë, lymphome, sein, poumon)
Fluoroquinolones 	 Ciprofloxacine (ex : Ciflox®)	Antibactérien (infections urinaires, respiratoires, oculaires)

l'accumulation des complexes de clivage. La dualité de l'action des topoisomérases, qui selon les circonstances participent à la protection des cellules contre les dommages de l'ADN ou bien induisent des lésions irréversibles sur celui-ci, leur a valu un parallèle avec le célèbre personnage du roman de Robert Louis Stevenson, « Dr Jekyll et Mr Hyde » [12].

La figure 2 illustre comment sont identifiés expérimentalement les poisons de topoisomérase. Il s'agit d'un test de relaxation d'un plasmide surenroulé (forme I), où l'on utilise le fait que les poisons stabilisent les intermédiaires réactionnels fugaces du cycle catalytique de l'enzyme. En présence de topoisomérase, le plasmide surenroulé (forme I) perd ses

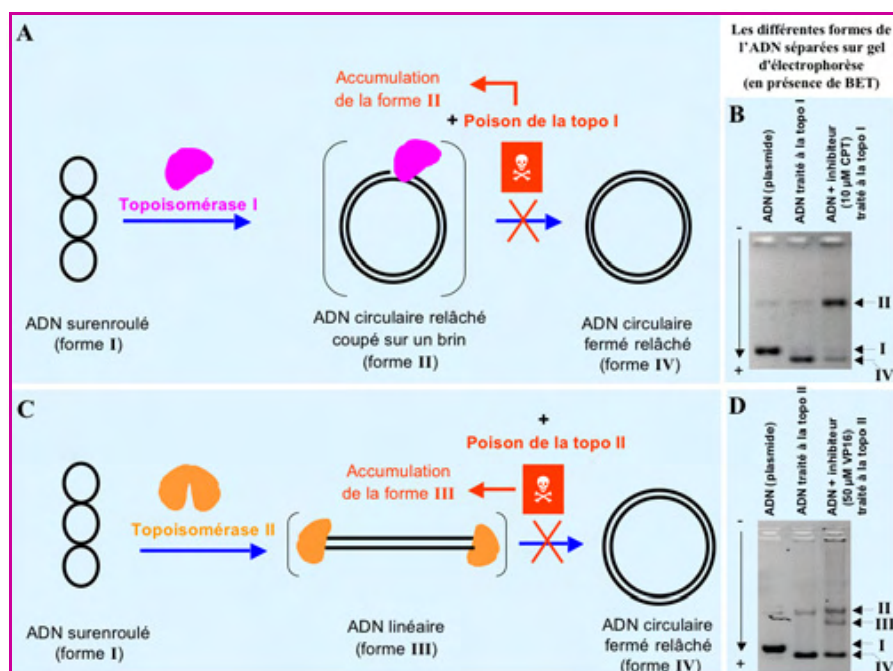


Figure 2 - Représentation schématique du relâchement d'un plasmide d'ADN surenroulé par A) la topoisomérase I et C) la topoisomérase II.

Les formes transitoires clivées (formes II et III), où l'ADN est coupé et lié de façon covalente à l'enzyme, sont stabilisées par un poison des topoisomérases (camptothécine (CPT) pour la topoisomérase I et étoposide (VP16) pour la topoisomérase II). Les différentes formes d'ADN peuvent être séparées dans un gel d'électrophorèse et révélées en présence de bromure d'éthidium. Les figures B et D présentent respectivement un exemple pour chaque topoisomérase. Ce type d'expérience constitue un test simple pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs *in vitro*.

supertours pour donner une forme relâchée (forme IV), et ce *via* le passage par une forme intermédiaire dans laquelle l'ADN est coupé sur un brin (forme II) dans le cas de la topoisomérase I, ou sur les deux brins (forme III) dans le cas de la topoisomérase II. Ces intermédiaires réactionnels transitoires sont stabilisés en présence d'inhibiteur. Les différentes formes de l'ADN plasmidique sont séparables par électrophorèse sur gel d'agarose et peuvent être visualisées en présence de bromure d'éthidium qui fluoresce en s'intercalant dans l'ADN double brin. Les formes II et III n'étant visibles qu'en présence d'inhibiteur, ce test de relaxation de plasmide permet aisément d'identifier et de quantifier l'action de nouveaux inhibiteurs de topoisomérases.

La plupart des inhibiteurs de topoisomérases sont d'origine naturelle et leur activité bactéricide ou cytotoxique a été identifiée bien avant que l'on mette en évidence leur effet sur les topoisomérases. Cette origine naturelle suggère que la nature les a développés et sélectionnés au cours de l'évolution afin de permettre aux organismes de mieux se défendre les uns contre les autres [13].

La **camptothécine** (tableau I), par exemple, est un alcaloïde pentacyclique isolé par Wani et Wall en 1966 à partir d'un arbre originaire de Chine, *Camptotheca acuminata* Decne, dont certains extraits étaient utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise. Ses propriétés antitumorales ont rapidement été mises en évidence et des essais cliniques ont été engagés dès les années 70 [14]. Étant donné la faible solubilité de la camptothécine dans l'eau, l'utilisation d'un sel de sodium de la forme carboxylate soluble avait été envisagée. Cependant, l'apparition d'effets secondaires très sévères (cystites hémorragiques et toxicité myéloïde) liés à l'ouverture du cycle lactone a suspendu le développement

de cette molécule comme anticancéreux potentiel. La découverte de la cible de la camptothécine en 1985, qui s'est avérée être la topoisomérase I, a suscité un regain d'intérêt pour cette molécule, permettant de grandes avancées dans la conception d'analogues plus efficaces [15]. Actuellement, deux dérivés hémisynthétiques hydrosolubles, conservant le cycle lactone intact, le topotécan (Hycamtin™) et l'irinotécan (Camptosar®) sont utilisés en clinique dans le traitement de certains cancers ovariens et du côlon, respectivement.

L'**étoposide** (tableau I), dont l'activité antitumorale est liée à l'inhibition de la topoisomérase II humaine, est un dérivé hémisynthétique d'une substance naturelle, la podophyllotoxine, présente dans les racines de *Podophyllum peltatum* (ou « pomme de Mai »), dont les extraits sont utilisés en médecine traditionnelle depuis des siècles. Après la découverte en 1971 de ses propriétés antitumorales, l'étoposide a été commercialisé en 1983 et constitue l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés dans la chimiothérapie de certains cancers comme celui du poumon, des testicules ou de lymphomes, notamment dans la maladie de Hodgkin [16]. Jusqu'à l'arrivée des taxanes, il s'agissait de la molécule la plus

prescrite dans le monde en chimiothérapie. Néanmoins, plusieurs facteurs viennent limiter l'efficacité clinique de l'étoposide tels que l'impact d'effets secondaires importants (myélosuppression) et le développement de résistances de la part des cellules tumorales liées à une augmentation de l'expulsion cellulaire.

La **daunorubicine** et la **doxorubicine** (tableau I) sont des aminoglycosides naturels possédant un chromophore anthraquinone tétracyclique qui leur confère une couleur rouge caractéristique. Ces composés ont été isolés dans les années 60 à partir d'une bactérie du sol, *Streptomyces peucetius*, contenue dans des échantillons de terrains prélevés dans une région du nord des Pouilles en Italie appelée Daunia (d'où l'origine du nom). Ces molécules ont été approuvées dans les années 70 et sont toujours couramment utilisées dans le traitement de diverses tumeurs (leucémies, lymphomes, cancers du sein, poumon, etc.). Elles agissent en s'intercalant dans l'ADN à côté d'une paire de base G•C, mais leur mécanisme d'action antitumorale n'a pas encore été entièrement élucidé. Il a été montré qu'elles sont aussi capables, entre autres, d'inhiber la topoisomérase II humaine [16]. Un inconvénient majeur de ces molécules est leur cardiotoxicité, elles sont donc administrées avec un cardioprotecteur.

Les topoisomérases des bactéries (ADN gyrase et topoisomérase IV) sont également les cibles d'une famille d'antibiotiques couramment utilisés : les **quinolones** [17]. Contrairement aux autres poisons de topoisomérases cités jusqu'à présent, ces composés sont d'origine purement synthétique. La première quinolone ayant des propriétés antibactériennes a été mise en évidence à la fin des années 50 ; il s'agissait en fait d'un produit secondaire (la 7-chloroquinoline) issu de la synthèse de la chloroquine, un

médicament antipaludique. Très rapidement, un analogue de cette molécule, l'acide nalidixique, a été mis sur le marché pour traiter des infections urinaires à Gram-négatif. Les **fluoroquinolones**, toujours issues de la synthèse totale, sont apparues dans les années 80 et constituent la deuxième génération de cette famille d'antibiotiques (*tableau I*). Outre leur efficacité supérieure et leur excellente biodisponibilité, elles possèdent un spectre antibactérien beaucoup plus large incluant les bactéries à Gram-positif. Parmi ces fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la levofloxacine font partie des cent médicaments les plus prescrits en Amérique du Nord et sont principalement utilisées dans le traitement des infections urinaires, génitales, oculaires et dans certaines infections respiratoires. Par ailleurs, l'utilisation de ciprofloxacine est préconisée comme traitement de premier choix dans le cas d'infections liées à la bactérie *Bacillus anthracis* (responsable de l'anthrax). Lors de leur utilisation initiale comme antibiotique dans les années 60, le mode d'action moléculaire de ces composés n'était pas encore connu. C'est en utilisant l'acide nalidixique que l'ADN gyrase fut mise en évidence [7, 18]. Les fluoroquinolones forment un complexe ternaire avec l'ADN et l'enzyme qui, en interférant avec la transcription, la réplication et la réparation, devient rapidement bactéricide. Malgré des homologues significatives entre les topoisomérases bactériennes et la topoisomérase II humaine, cette dernière n'est pas affectée par ces agents aux doses employées dans les conditions thérapeutiques. L'émergence de bactéries résistantes à ces antibiotiques est lente mais significative. Cette résistance acquise est liée dans certains cas à des mutations chromosomiques qui, modifiant l'enzyme, diminuent l'affinité des quinolones pour le complexe ADN-topoisomérase.

Ciblage de poisons : utilisation des conjugués

Malgré l'intérêt incontestable de ces molécules dans le traitement de certains cancers, de nombreux problèmes liés à leur utilisation subsistent. L'un des problèmes majeur est lié au fait que les coupures induites sont peu spécifiques et ont lieu sur des sites multiples et non identifiés de l'ADN. En s'accumulant, ces coupures peuvent devenir létales pour d'autres cellules que les cellules tumorales ou provoquer des translocations chimio-induites. Ce manque de spécificité peut être responsable d'effets secondaires graves chez les patients suivant un tel traitement. Ainsi, l'utilisation de l'étoposide conduit dans 10 % des cas à l'apparition d'une leucémie secondaire survenant dans les dix ans qui suivent la guérison [19].

L'identification de cibles spécifiques du développement tumorale permet maintenant d'envisager la conception d'inhibiteurs dirigés contre celles-ci. À l'heure post-génomique, le développement d'outils qui permettent d'agir en des sites choisis du génome prend toute son importance. Dans ce contexte, nous avons développé une stratégie qui consiste à lier de façon covalente des inhibiteurs de topoisomérase tels que la camptothécine ou l'étoposide à des ligands de l'ADN capables de reconnaître

une séquence d'ADN comprise entre six et vingt paires de bases, afin de positionner l'inhibiteur spécifiquement au site de fixation du ligand et de diriger ainsi la coupure par la topoisomérase uniquement à ce site (*figure 3*) [20-21]. Le choix de chacune des trois entités qui constituent le conjugué (*i.e.* ligand, inhibiteur et bras de liaison, *figure 3*) est évidemment crucial pour obtenir une activité.

Concernant les ligands de l'ADN, il faut qu'ils se fixent durablement sur leur cible, qu'ils soient spécifiques et sélectifs. Deux types de ligands ont été utilisés qui diffèrent par leur structure chimique (de type carboxyamide ou oligonucléotide) et par leur site de liaison à l'ADN (dans le petit ou le grand sillon). Les oligonucléotides (nommés TFO pour « triplex-forming oligonucleotide ») se fixent de façon spécifique dans le grand sillon de séquences oligopuriques•oligopyrimidiques de l'ADN *via* la formation de liaisons H spécifiques avec les purines de la paire de base Watson-Crick, formant ainsi localement une structure en triple hélice. Les polyamides (nommés MGB pour « minor groove binding ») constitués de *N*-méthylpyrroles et de *N*-méthylimidazoles adoptent une structure en épingle à cheveux en se fixant dans le petit sillon de l'ADN *via* des interactions spécifiques avec les paires de bases. Les TFO permettent de reconnaître des séquences d'ADN d'une vingtaine de paires de bases à condition que ces séquences soient de type oligopyrimidique•oligopuriques. Cette restriction ne s'applique pas aux MGB qui pour leur part ne peuvent pas reconnaître des séquences supérieures à 6-10 paires de bases. Ces ligands ont régulièrement subi des améliorations *via* l'introduction de différentes modifications chimiques, l'objectif étant à terme d'être en mesure de cibler spécifiquement une séquence unique dans le génome humain.

Le bras de liaison entre le ligand et le poison joue également un rôle important : selon le type d'inhibiteur et la chimie de couplage, il faut adapter la nature et la longueur du

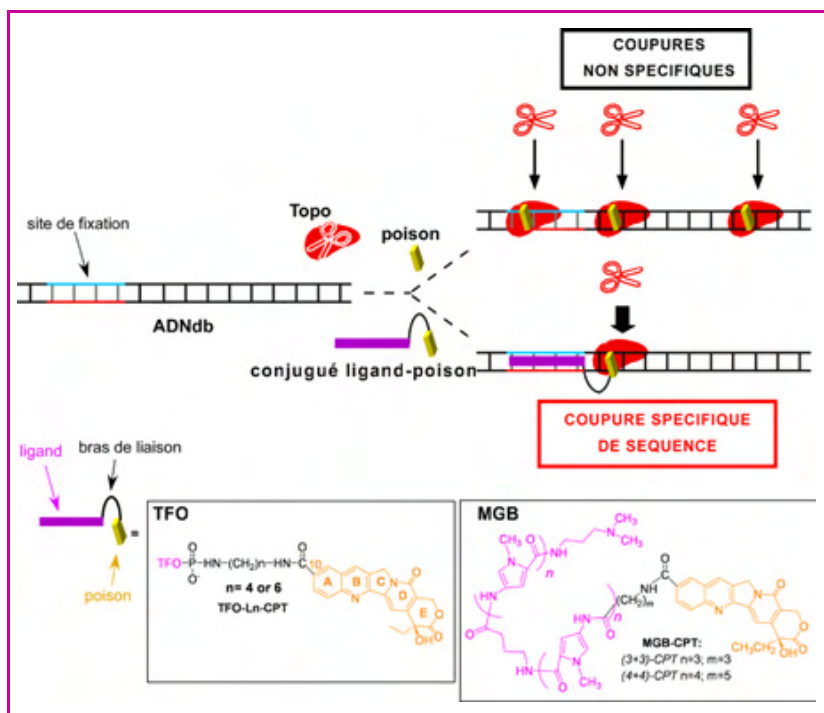


Figure 3 - Ciblage des inhibiteurs de topoisomérase par couplage à des ligands de l'ADN spécifiques de séquence. Exemple de conjugués d'oligonucléotides formant une triple hélice (TFO) et de ligands du petit sillon (MGB) couplés à la camptothécine (CPT).

bras. Un bras trop long conduit à une perte entropique qui diminue l'activité, tandis qu'un bras trop court ne permet pas le positionnement correct de l'inhibiteur dans le complexe ADN/topoisomérase. De la même manière, le point d'attachement du ligand sur l'inhibiteur joue un rôle critique sur l'efficacité du conjugué : il faut en effet que lors de la fixation du ligand sur l'ADN, le poison soit orienté correctement de façon à former un complexe ternaire avec l'enzyme et l'ADN [22].

Enfin, l'efficacité intrinsèque du poison détermine l'efficacité des conjugués : plus l'inhibiteur est puissant et plus le conjugué est efficace [23].

Dans le cas de la topoisomérase I, nous nous sommes intéressés essentiellement à des analogues de la camptothécine (CPT). Les conjugués TFO-CPT ou MGB-CPT ont donné lieu à des résultats très encourageants aussi bien *in vitro* que dans des tests cellulaires (figure 3) [20, 22, 24]. En effet, lorsque l'on compare le profil des sites de coupure de l'ADN en présence d'inhibiteur libre ou conjugué à un ligand, on observe une augmentation des coupures spécifiques au site de fixation du ligand ainsi qu'une diminution des coupures sur les sites éloignés du ligand. De plus, les coupures induites par les conjugués sont plus durables que celles induites par l'inhibiteur libre. La présence du ligand maintient l'inhibiteur dans le complexe ADN/topoisomérase, ce qui rend les conjugués potentiellement plus efficaces. Dans les cellules, les conjugués sont capables d'atteindre leur cible, d'induire des coupures par l'enzyme et d'inhiber l'expression du gène cible. Ces conjugués deviennent donc des ciseaux qui coupent l'ADN et peuvent être dirigés contre des gènes choisis, ce qui leur confère un important potentiel thérapeutique : en les dirigeant contre des gènes impliqués dans le maintien et le développement de certains cancers, ils pourraient permettre d'agir sélectivement sur ces cellules cancéreuses. Actuellement, nous sommes en train de tester l'approche sur le cancer de la prostate.

Dans le cas de la topoisomérase II, nous avons travaillé principalement avec des inhibiteurs de la famille de l'étoposide. Une étude structure-activité de différents analogues de l'étoposide nous a permis de mettre en évidence quelques composés plus efficaces et possédant une fonction chimique compatible avec leur conjugaison à des ligands de l'ADN [25-26]. Les conjugués synthétisés ont été utilisés pour sonder le mécanisme d'inhibition de la topoisomérase II par ces poisons. Nos résultats suggèrent un mécanisme d'inhibition nouveau par rapport à ceux décrits précédemment, dans lequel l'inhibiteur se positionnerait à une articulation de l'enzyme impliquée dans les changements conformationnels qu'elle subit pendant son cycle catalytique. La présence de l'inhibiteur dans l'articulation empêcherait le mouvement des sous-unités de l'enzyme, bloquant ainsi le cycle catalytique [21].

Les conjugués sont donc des agents très puissants qui peuvent être utilisés soit comme outils pour sonder le mécanisme d'action des inhibiteurs et la structure du complexe ternaire ADN/topoisomérase/inhibiteur, soit comme outils thérapeutiques pour développer des chimiothérapies ciblées et plus efficaces. Dans ce cadre, il sera peut-être possible dans l'avenir d'imaginer des médicaments « individualisés », conçus en se basant sur la carte génomique de chaque patient afin de choisir des agents adaptés à une situation pathologique particulière.

Références

- [1] Franklin S.E., Gosling R.G., Molecular configuration in sodium thymonucleate, *Nature*, **1953**, 171(4356), p. 740.
- [2] Watson J.D., Crick F.H., Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **1953**, 171(4356), p. 737.
- [3] Wilkins M.H. *et al.*, Molecular structure of deoxypentose nucleic acids, *Nature*, **1953**, 171(4356), p. 738.
- [4] Wang J.C., Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2002**, 3(6), p. 430.
- [5] Wang J.C., Interaction between DNA and an Escherichia coli protein omega, *J. Mol. Biol.*, **1971**, 55(3), p. 523.
- [6] Champoux J.J., Dulbecco R., An activity from mammalian cells that untwists superhelical DNA - a possible swivel for DNA replication (polyoma-ethidium bromide-mouse-embryo cells-dye binding assay), *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **1972**, 69(1), p. 143.
- [7] Gellert M. *et al.*, DNA gyrase: an enzyme that introduces superhelical turns into DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1976**, 73(11), p. 3872.
- [8] Champoux J.J., DNA topoisomerases: structure, function and mechanism, *Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, 70, p. 369.
- [9] Burden D.A., Osheroff N., Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 1400(1-3), p. 139.
- [10] Meng L.H. *et al.*, Non-camptothecin DNA topoisomerase I inhibitors in cancer therapy, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, 3(3), p. 305.
- [11] Larsen A.K. *et al.*, Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy, *Pharmacol. Ther.*, **2003**, 99(2), p. 167.
- [12] Anderson V.E., Osheroff N., Type II topoisomerases as targets for quinolone antibacterials: turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde, *Curr Pharm Des.*, **2001**, 7(5), p. 337.
- [13] Capranico G. *et al.*, DNA topoisomerase inhibitors, *Cancer Chemother Biol. Response Modif.*, **1996**, 16, p. 68.
- [14] Wall M.E. *et al.*, Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, p. 3888.
- [15] Thomas C.J. *et al.*, Camptothecin: current perspectives, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12(7), p. 1585.
- [16] Baldwin E.L., Osheroff N., Etoposide, topoisomerase II and cancer, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, **2005**, 5(4), p. 363.
- [17] Mitscher L.A., Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents, *Chem. Rev.*, **2005**, 105(2), p. 559.
- [18] Sugino A. *et al.*, Mechanism of action of nalidixic acid: purification of Escherichia coli nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1977**, 74(11), p. 4767.
- [19] Felix C.A., Leukemias related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors, *Med. Pediatr. Oncol.*, **2001**, 36(5), p. 525.
- [20] Arimondo P.B. *et al.*, Exploring the cellular activity of camptothecin-triple-helix-forming oligonucleotide conjugates, *Mol. Cell Biol.*, **2006**, 26(1), p. 324.
- [21] Duca M. *et al.*, Molecular basis of the targeting of topoisomerase II-mediated DNA cleavage by VP16 derivatives conjugated to triplex-forming oligonucleotides, *Nucleic Acids Res.*, **2006**, 34(6), p. 1900.
- [22] Arimondo P.B. *et al.*, Design and optimization of camptothecin conjugates of triple helix-forming oligonucleotides for sequence-specific DNA cleavage by topoisomerase I, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277(5), p. 3132.
- [23] Arimondo P.B. *et al.*, Targeting topoisomerase I cleavage to specific sequences of DNA by triple helix-forming oligonucleotide conjugates. A comparison between a rebeccamycin derivative and camptothecin, *C.R. Acad. Sci. III*, **1999**, 322(9), p. 785.
- [24] Arimondo P.B. *et al.*, Directing topoisomerase I mediated DNA cleavage to specific sites by camptothecin tethered to minor- and major-groove ligands, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, 40(16), p. 3045.
- [25] Guianvarc'h D. *et al.*, Synthesis and biological activity of sulfonamide derivatives of epipodophyllotoxin, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47(9), p. 2365.
- [26] Duca M. *et al.*, Synthesis and biological study of a new series of 4'-demethylepipodophyllotoxin derivatives, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(2), p. 593.



P.B. Arimondo

Paola B. Arimondo

(auteur correspondant)

est chargée de recherche au laboratoire Régulation et dynamique des génomes*.

Dominique Guianvarc'h

est maître de conférences en chimie bioorganique**.



D. Guianvarc'h

* UMR 5153 CNRS, Muséum National d'Histoire Naturelle USM0503, Inserm UR565, Laboratoire Régulation et dynamique des génomes, 43 rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05.

Courriel : arimondo@mnhn.fr

** Synthèse, structure et fonction de molécules bioactives, Université Paris 6, UMR 7613 CNRS, 4 place Jussieu, 75005 Paris.

Polymérisation catalytique

Vers des architectures macromoléculaires à blocs polaires

Franck D'Agosto

Résumé

Les polyoléfines représentent plus de la moitié de la production mondiale des thermoplastiques. La plupart d'entre elles sont obtenues par catalyse de coordination. Les catalyseurs utilisés sont cependant très sensibles aux impuretés et aux fonctionnalités si bien que les polymères résultant sont le plus souvent complètement apolaires, et bien que la grande majorité soit utilisée en tant que polymères de commodités, ces produits souffrent du manque de compatibilité avec de nombreux autres matériaux. La polymérisation catalytique peut néanmoins être mise à profit pour synthétiser des polyoléfines porteuses de groupements d'intérêt, dont la réactivité peut être exploitée dans d'autres techniques de polymérisation moins sensibles. Parmi celles-ci, la polymérisation radicalaire contrôlée apparaît comme un candidat de choix qui permet non seulement le contrôle de l'architecture macromoléculaire, mais également la polymérisation d'une très large gamme de monomères incluant les monomères polaires. Cet article fait un état des lieux des connaissances sur les stratégies employant successivement la polymérisation catalytique et la polymérisation radicalaire contrôlée pour la synthèse de copolymères à blocs inédits incorporant des segments polyoléfines et des segments polaires.

Mots-clés

Polyoléfines, copolymères à blocs, polymérisation radicalaire contrôlée, nitroxydes, polymérisation radicalaire par transfert d'atome, transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation.

Abstract

Catalytic olefin polymerization: toward macromolecular architectures incorporating polar segments

Polyolefins account for more than half of worldwide production of thermoplastics. Most of them are produced *via* catalytic polymerization. The catalysts used are nevertheless highly sensitive to impurity or polar functionality. As a result, obtained polymers are very often completely apolar, and although widely used as commodity polymers, they suffer from lack of compatibility with numerous other materials. Catalytic olefin polymerization can however be employed to produce polyolefins incorporating groups of interest that can serve as building blocks for other successively applied and more function-tolerant polymerization techniques. Among them, the controlled radical polymerization processes appear as very valuable tools to reach well-defined macromolecular architectures while providing one with the freedom of polymerizing a wide range of monomers including polar ones. This article describes the state of the art in strategies employing catalytic olefin polymerization and controlled radical polymerizations to produce block copolymers incorporating polyolefin as well as polar segments.

Keywords

Polyolefins, block copolymers, controlled radical polymerization, nitroxide, atom transfer polymerization, reversible addition-fragmentation chain transfer.

La production mondiale de polyoléfines avoisine les 110 millions de tonnes par an [1]. Essentiellement synthétisés par polymérisation catalytique, ces polymères, aux excellentes propriétés mécaniques, présentent néanmoins une faible adhésion et sont souvent incompatibles avec beaucoup d'autres matériaux, ce qui limite leurs applications dans des domaines où des polymères plus chers sont utilisés, ou nécessite des traitements compliqués et coûteux.

Pour pallier ce problème et pendant près de 50 ans, la modification chimique des polyoléfines a donc constitué un challenge à la fois académique et industriel. En effet, l'introduction de fonctions polaires dans des chaînes de polyoléfines pourrait par exemple faciliter leur utilisation dans des mélanges de polymères ou dans le domaine des matériaux composites [2].

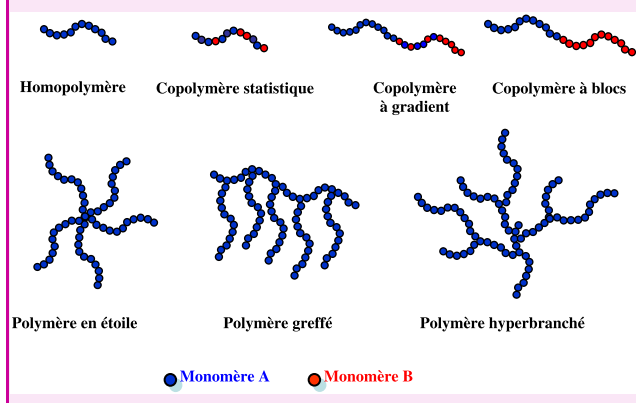
Des polyoléfines porteuses des fonctions polaires peuvent être obtenues selon quatre techniques : la copolymérisation radicalaire de monomères polaires et de l'éthylène dans des procédés haute pression, la modification

chimique d'une polyoléfine préformée par extrusion réactive, la copolymérisation de monomères polaires et d'oléfines par catalyse de coordination, et enfin l'utilisation successive de la polymérisation catalytique et d'une autre technique de polymérisation. Les deux premières stratégies sont utilisées industriellement et permettent d'obtenir différentes gammes de polyoléfines fonctionnelles de première importance (ex : EVA ou EMA, poly(éthylène-co-acétate de vinyle) et poly(éthylène-co-acrylate de méthyle) respectivement). La troisième technique est extrêmement ambitieuse et constitue probablement l'un des derniers verrous scientifiques dans le domaine de la polymérisation par chimie de coordination. En effet, la difficulté réside ici en la cohabitation entre un complexe organométallique et un monomère vinylique porteur d'une fonction polaire susceptible de se lier fortement et irrémédiablement à ce dernier, empêchant ainsi la coordination et l'insertion des oléfines présentes dans le milieu de polymérisation.

La dernière des techniques utilisables est celle que nous avons envisagée et requiert la synthèse par polymérisation

L'architecture macromoléculaire

Les polymères sont des macromolécules formées d'enchaînements d'unités répétitives. Selon les techniques de polymérisation utilisées, les structures de ces macromolécules peuvent être variées. Ainsi, on distingue les homopolymères (formés de la même unité répétitive), des copolymères (formés d'unités répétitives différentes). De plus, à l'intérieur de ces deux grandes familles, se retrouvent des structures à blocs, à gradients, en étoile, greffées, hyperbranchées, etc.



catalytique de polyoléfines potentiellement réactives. La fonction réactive introduite sur la polyoléfine est utilisée dans un second temps pour amorcer une polymérisation plus tolérante aux fonctions portées par un monomère polaire. Cette méthode ouvre donc la voie à l'obtention de polyoléfines – greffées ou à blocs suivant la position de la fonction réactive sur la polyoléfine de départ – comportant des segments polaires [3].

La technique de polymérisation utilisée dans la seconde étape à laquelle nous nous sommes attachés est la polymérisation radicalaire parce que cette méthode de synthèse est d'une part facile à mettre en œuvre, et d'autre part, particulièrement adaptée à la polymérisation de monomères polaires au contraire des autres méthodes comme les polymérisations anionique et cationique. De plus, l'avènement des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée a permis de contrôler chimiquement les imprécisions inhérentes à la polymérisation radicalaire et d'accéder à des architectures macromoléculaires aux caractéristiques semblables à celles des polymères obtenus jusqu'alors par polymérisations ioniques vivantes.

Dans ce contexte, et fort de l'expérience du Laboratoire de chimie et procédés de polymérisation (LCPP) dans le domaine de la polymérisation catalytique des oléfines, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse de copolymères à blocs à base de polyoléfines par passage de la polymérisation catalytique à la polymérisation radicalaire contrôlée. Dans un premier temps, il a fallu analyser les moyens les plus simples et efficaces possibles qui permettaient d'obtenir par catalyse de coordination une polyoléfine portant une fonction d'intérêt à une extrémité. Le but étant d'introduire une fonction capable de contrôler la polymérisation radicalaire d'un monomère polaire, cette analyse a été menée en la confrontant aux prérequis qu'impose la conduite d'une polymérisation radicalaire contrôlée. Cette démarche est détaillée dans une première partie. Dans un second temps, une présentation succincte de la littérature concernant la synthèse de copolymères à blocs par passage de la polymérisation catalytique à

la polymérisation radicalaire contrôlée sera présentée et permettra dans une troisième partie de situer nos travaux dans le contexte international et d'en présenter les premiers résultats.

Commentaires préliminaires

La stratégie adoptée a consisté dans une première étape à synthétiser et isoler de la manière la plus simple et efficace qui soit une polyoléfine portant une fonction terminale qui puisse gouverner, dans un second temps, la polymérisation radicalaire contrôlée de monomères polaires.

Obtention de polyoléfines fonctionnelles par catalyse de coordination

Une polymérisation catalytique d'oléfines a lieu en présence d'un complexe de coordination. Ce complexe est un édifice chimique dans lequel un métal est plus ou moins fortement lié à des molécules organiques appelés ligands. Pour être efficace en catalyse de polymérisation, ce complexe doit de plus posséder une liaison métal-carbone : c'est alors un complexe organométallique. Du bon choix du couple métal/ligands dépendra l'efficacité de la coordination, puis de l'insertion d'une oléfine dans la liaison métal-carbone. La chaîne macromoléculaire croît donc par étapes successives de coordination/insertion d'oléfines.

Il est important d'avoir une idée précise des moyens d'accès par voie catalytique à des polyoléfines qui portent une fonction terminale réactive. Un aperçu des outils disponibles est fourni dans la figure 1.

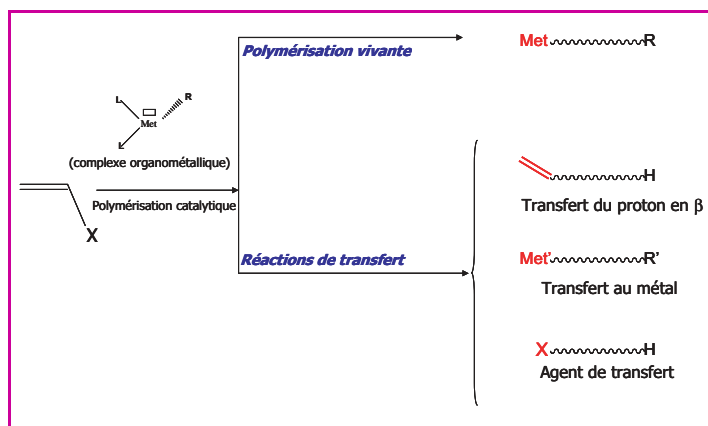


Figure 1 - Synthèse de polyoléfine portant une fonction terminale par polymérisation catalytique.

Polymérisation vivante

Dans ce type particulier de polymérisation utilisant des complexes organométalliques, le terme catalytique est en fait abusif puisque toutes les chaînes sont liées à un complexe métallique qui assure la polymérisation de l'oléfine (Met dans la figure 1). Cette stratégie est très coûteuse en complexe métallique (prix du métal et du ligand).

Réactions de transfert pendant la polymérisation catalytique

- Réaction de transfert du proton en β du centre métallique

Cette réaction intrinsèque au procédé de polymérisation catalytique conduit à la formation de chaînes portant un groupement vinyle ou vinylidène terminal (figure 2a). Une

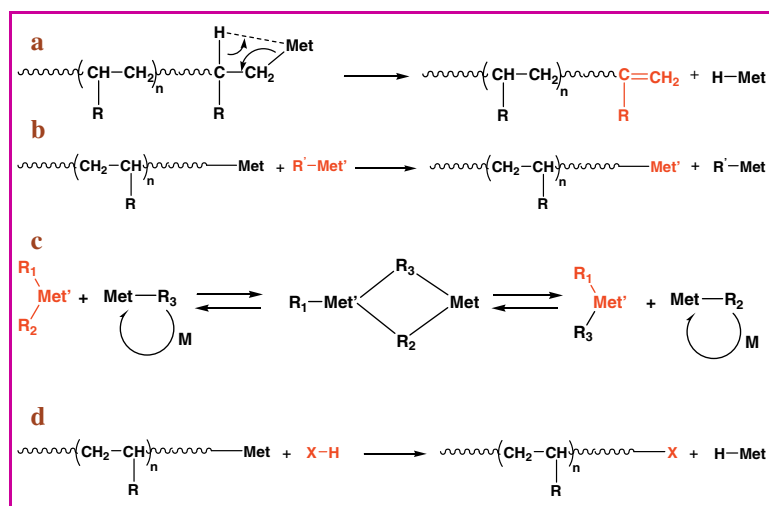


Figure 2 - a) Réaction de transfert du proton en β du centre métallique ; b) Réaction de transfert au métal ; c) Croissance de chaîne catalysée ; d) Utilisation d'un agent de transfert particulier.

chimie basée sur la modification de ces groupements peut alors être entreprise pour introduire des fonctionnalités diverses.

- Réaction de transfert au métal (figure 2b)

Comme nous l'avons déjà mentionné, la polymérisation catalytique requiert l'utilisation d'un complexe organométallique d'un métal de transition possédant une lacune de coordination et une liaison métal-carbone nécessaire aux étapes élémentaires de coordination et d'insertion qui assurent la croissance des chaînes de polymère. Cette liaison est souvent générée *in situ* par l'utilisation d'un alkyle métallique (R'-Met', alkylaluminium, alkylmagnésium, alkylzinc...). Ces composés peuvent parfois être avantageusement utilisés comme agents de transfert. Ainsi, les chaînes une fois produites sur le complexe organométallique sont stockées sur le centre métallique correspondant (Al, Mg, Zn...) (Met' dans la figure 1). Des transformations chimiques basées sur la réactivité de ces liaisons carbone-métal peuvent alors être envisagées pour l'introduction de différentes fonctions terminales. À la différence de la polymérisation vivante, cette stratégie est catalytique par rapport au complexe organométallique utilisé. Si le transfert est lent et irréversible, un mélange de chaînes liées au métal et d'alkyles métalliques n'ayant pas réagi est obtenu en fin de polymérisation. Ainsi, la chimie qui peut être entreprise dans un second temps pour introduire une fonction d'intérêt conduira à un mélange de chaînes de polymères visées et de molécules organiques qu'il faudra éliminer. L'agent de fonctionnalisation devra donc être bon marché (par exemple l'oxygène pour la synthèse de groupements hydroxyle terminaux).

- Croissance catalysée de chaîne (« catalyzed chain growth »)

Il s'agit d'un cas particulier de transfert au métal pour lequel la réaction de transfert est rapide et réversible (figure 2c). Dans un système de polymérisation basée sur une croissance catalysée, toutes les chaînes de polymères sont transférées sur l'alkyle métallique. Tout se passe comme si le centre actif catalysait la croissance de la chaîne polymère sur un autre métal (Al, Mg, Zn). Le centre actif est le lieu où se déroulent les étapes de coordination et d'insertion de l'oléfine. Des polyoléfines présentant une distribution des masses molaires étroites et symétriques sont ainsi obtenues. Cette technique est en fait un outil pertinent pour la synthèse

de polyoléfines liées à un métal. Des groupes fonctionnels peuvent alors être introduits à l'extrémité des chaînes en tirant avantage de la réactivité de la liaison métal-carbone.

- Utilisation d'agents de transfert particuliers (figure 2d)

Des agents d'hydroboration ou hydrosilylation peuvent être utilisés. Néanmoins, ces molécules réagissent également avec les alkyles métalliques utilisés généralement pour alkyler le précurseur catalytique et nettoyer le milieu de polymérisation. Afin d'éviter l'addition de ce type d'espèces organométalliques dans le milieu de polymérisation, cette stratégie nécessite la préparation préalable d'un complexe de coordination alkyle. Ceci pose un certain nombre de problèmes pratiques (synthèse multi-étapes, stabilité des complexes alkylés).

Principe général de la polymérisation radicalaire contrôlée

La polymérisation radicalaire génère chaque année plusieurs millions de tonnes d'homopolymères et copolymères vinyliques. Les raisons de cette adoption à grande échelle par l'industrie résident principalement dans la relative facilité de mise en œuvre de la technique et la tolérance des centres actifs intervenant dans cette technique – les radicaux – envers de nombreux groupes fonctionnels. En contrepartie, ces radicaux sont extrêmement réactifs. Cette réactivité est à l'origine de deux de leurs modes de désactivation, les réactions de transfert et de terminaison, opérant de manière incontrôlable, simultanée et tout au long de la polymérisation, et conduisant à l'arrêt de la croissance des chaînes. Ces réactions parasites ont pour conséquence une double hétérogénéité de masses molaires et de fonctionnalité terminale des chaînes macromoléculaires. Le principe de la polymérisation radicalaire contrôlée repose sur l'addition dans un milieu de polymérisation radicalaire d'un composé (agent de contrôle) qui va réagir de manière prépondérante sur les radicaux en croissance dans une réaction de transfert réversible ou de terminaison réversible (figure 3). Cette réversibilité permet au centre actif radicalaire d'être régénéré et d'ajouter du monomère tant que celui-ci est présent dans le milieu, tout en le préservant des réactions irréversibles de transfert et de terminaison. C'est l'instauration de cet équilibre centre actif/dormant qui permet le contrôle de la polymérisation. Si de plus, toutes les chaînes ont été amorcées de manière simultanée, les chaînes de polymère produites auront toutes la même masse molaire.

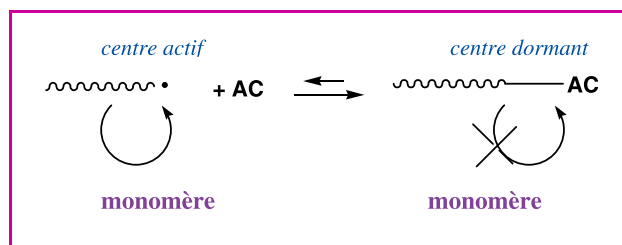


Figure 3 - Équilibre entre centres actifs et centres dormants en polymérisation radicalaire contrôlée.

AC : agent de contrôle.

Les trois techniques de polymérisation radicalaire contrôlée les plus étudiées à ce jour sont la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (« nitroxide mediated polymerization », NMP) [4], par transfert d'atome (« atom transfer radical polymerization, ATRP ») [5-6], par transfert

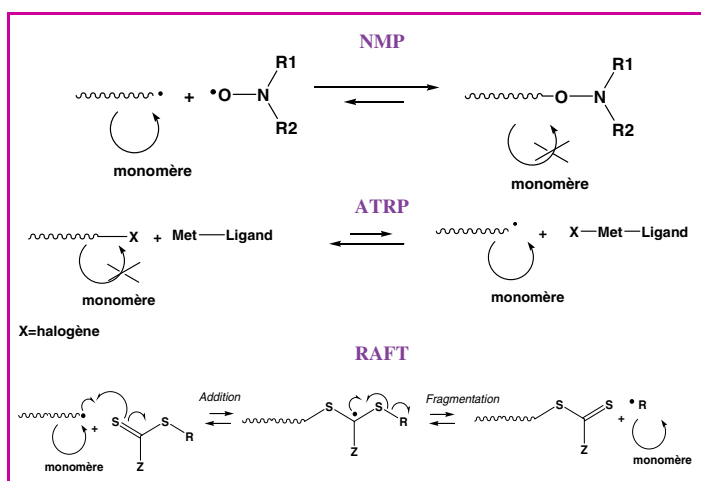


Figure 4 - Les différents types de polymérisations radicalaires contrôlées.

réversible de chaîne par addition-fragmentation (« reversible addition-fragmentation chain transfert, RAFT) [7-9]. Les équilibres mis en jeu dans ces techniques sont très brièvement décrits dans la figure 4.

Les différents types de polymérisation radicalaire contrôlée peuvent être classés suivant la nature de la réaction impliquée entre l'agent de contrôle et les radicaux (figure 4).

- Réaction de terminaison réversible

C'est le cas de la NMP pour laquelle l'agent de contrôle est un nitroxyde, radical stable qui est capable de se combiner de manière réversible avec les radicaux propageants. L'ATRP est elle aussi basée sur un contrôle par terminaison réversible d'après une réaction connue de longue date en chimie organique : l'effet Kharash, plus récemment redéfini sous le terme ATRA (addition radicalaire par transfert d'atome) et qui, dans un premier temps a été transformée en une vraie réaction de polymérisation, certes non vivante [10-11]. L'ATRP utilise une réaction de transfert d'un atome d'halogène par le biais d'un complexe de coordination qui active de manière réversible une chaîne de polymère dormante.

- Réaction de transfert réversible

L'approche est ici différente et se base sur un transfert réversible. La technique RAFT basée sur ce principe requiert l'utilisation d'agents de transfert réversibles de chaînes comportant une fonction thio thiocarbonyle (Z-C(=S)-S-R).

Selon le mode de contrôle de la polymérisation (transfert ou terminaison réversible), les polymères produits sont fonctionnalisés de manière terminale par une alcoxyamine (NMP), un halogène (ATRP), ou un composé thio thiocarbonylé (RAFT), et peuvent donc constituer à leur tour des agents de contrôle pour la polymérisation d'un second monomère, permettant la synthèse de copolymères à blocs.

On comprend alors que l'introduction par voie chimique de ces agents de contrôle à l'extrémité de chaînes de polymère (par exemple de polyoléfines), qui ne peuvent pas être obtenues par polymérisation radicalaire – et encore moins radicalaire contrôlée –, revêt un intérêt de premier plan. En effet, les macromolécules résultantes pourraient alors servir de macro-agent de contrôle pour la polymérisation radicalaire contrôlée d'une large gamme de monomères et conduire à des copolymères à blocs originaux. C'est dans ce contexte, et dans le but de mettre à profit la tolérance de la polymérisation radicalaire vis-à-vis des monomères polaires, que nous avons entrepris d'introduire ces agents de contrôle

à l'extrémité de chaînes de polyoléfines (polyéthylène dans notre cas).

De la littérature...

Pour mieux comprendre les motivations qui nous ont conduits à la stratégie qui sera mentionnée dans le chapitre suivant, nous avons choisi de décrire brièvement les résultats de la littérature concernant l'élaboration des copolymères à blocs par passage de la polymérisation catalytique à la polymérisation radicalaire contrôlée, en classant ces travaux en fonction du mode d'obtention de la polyoléfine de départ. Il s'agit en fait de la classification mentionnée dans le paragraphe des « commentaires préliminaires ». Il est intéressant de remarquer que la stratégie très coûteuse en métal « catalyseur », qui consiste à isoler une polyoléfine portant une fonction terminale d'intérêt en utilisant la polymérisation catalytique vivante, n'a pas été reportée. Les autres stratégies d'obtention de polyoléfines ont été préférées.

Utilisation d'agents de transfert particuliers

Agents de transfert à base de bore

Chung *et al.* ont mis en évidence que les composés à base de bore comme ceux décrits dans la figure 5 étaient des agents de transfert efficaces en polymérisation de l'éthylène ou du propylène par des catalyseurs métallocène [12-13]. Le même constat a été établi pour la copolymérisation de l'éthylène avec le styrène ou l'octène.

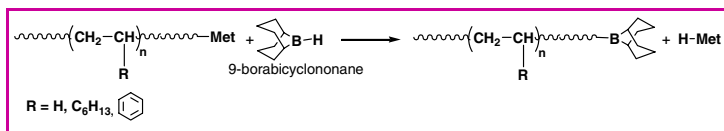


Figure 5 - Utilisation d'agents de transfert à base de bore lors de la copolymérisation de l'éthylène avec le styrène ou l'octène.

Ainsi, des polyoléfines portant un groupe terminal borane ont pu être isolées. Ce groupe terminal présente la particularité de pouvoir s'oxyder en présence d'oxygène (figure 6). Le lien C-O-O-B formé entre la polyoléfine et son extrémité est un lien faible qui peut se rompre de manière réversible sous l'effet de la température et gouverner ainsi une polymérisation radicalaire contrôlée par terminaison réversible. Cette propriété a été mise à profit pour produire des copolymères à blocs poly(éthylène-*b*-méthacrylate de méthyle) [12], poly(propylène-*b*-méthacrylate de méthyle) [13-14], poly(propylène-*b*-acrylate de *n*-butyle) et poly(propylène-*b*-styrène) [15].

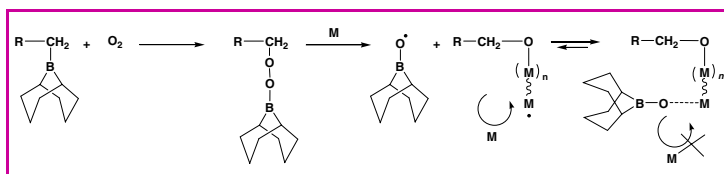


Figure 6 - Polymérisation radicalaire contrôlée par terminaison réversible à l'aide de dérivés à base de bore.

M : monomère, R : alkyle.

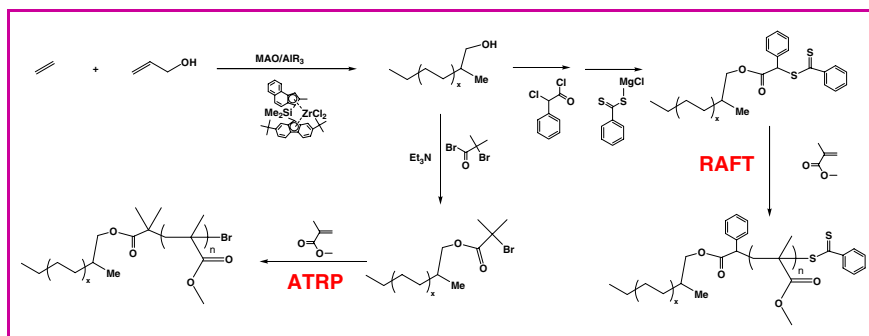


Figure 7 - Utilisation d'alcool vinylique et de trialkylaluminium en tant qu'agents de transfert lors de la polymérisation de l'éthylène. Fonctionnalisation de la polyoléfine résultante en macro-agent de contrôle d'ATRP ou macro-agent de RAFT.

Agents de transfert mixtes (alcool allylique et trialkylaluminium) (figure 7)

L'équipe de Kashiwa s'est intéressée à l'utilisation d'agents de transfert qui permettent de générer des fonctions terminales hydroxyle [16]. En effet, ces dernières peuvent être assez facilement transformées en groupements comportant des halogénures qui sont susceptibles d'être utilisés pour contrôler la polymérisation de type ATRP [17-19].

La polymérisation de l'oléfine par un système catalytique métallocène/méthylaluminoxane (MAO) en présence d'alcool allylique ou d'undécène et d'un trialkylaluminium adéquat permet d'obtenir sélectivement une fonction alcool en bout de chaîne de polyéthylène. Puis la réaction entre le bromure de 2-bromoisobutyryle et les chaînes de polyéthylène portant une fonction hydroxyle terminale en présence de triéthylamine conduit à l'obtention de macro-agents de contrôle à base de polyéthylène efficaces pour l'ATRP du méthacrylate de méthyle [17]. À l'aide de la même polyoléfine hydroxylée, une fonction dithioester a également été très récemment introduite par l'équipe de Kashiwa à l'aide d'une chimie en plusieurs étapes [20]. La polymérisation RAFT du méthacrylate de méthyle a là aussi été entreprise.

Le copolymère à blocs poly(éthylène-*b*-méthacrylate de méthyle) ainsi obtenu a été ajouté à un mélange de polyéthylène et de poly(méthacrylate de méthyle). L'analyse par microscopie électronique à transmission a permis de démontrer les propriétés compatibilisantes dans un mélange de polymères du produit obtenu.

Réaction de transfert du proton en β du centre métallique

Lorsque le propylène se polymérise en présence de catalyseurs métallocène, le mode principal de terminaison des chaînes se fait par élimination du proton en position β du centre actif. Les chaînes de polypropylène qui en résultent sont de ce fait majoritairement fonctionnalisées à une extrémité par un groupe vinyldène (figure 8). Matyjaszewski *et al.* ont mis à profit la réactivité de ce groupement dans une réaction d'hydro-silylation suivie d'une réduction par LiAlH_4 [21]. La fonction SiH ainsi générée peut alors réagir sur le 2-bromoisobutyrate d'allyle pour former un macro-agent de contrôle pour l'ATRP (figure 8A). Des variantes à cette stratégie ont également été développées en synthétisant par exemple un composé, le 1-(2-bromoisobutyryloxy) propyltétraméthylsiloxane (BTDS, figure 8B), capable de fournir directement après réaction avec le groupement vinyldène porté par des chaînes de polypropylène, la fonction 2-bromoisobutyrate nécessaire pour l'ATRP. Cette stratégie requiert la synthèse préalable du BTDS. Dans une seconde étape, le contrôle de la polymérisation du méthacrylate de méthyle ou de l'acrylate de *n*-butyle a permis aux auteurs d'isoler des copolymères à blocs poly(propylène-*b*-méthacrylate de méthyle) ou poly(propylène-*b*-acrylate de *n*-butyle).

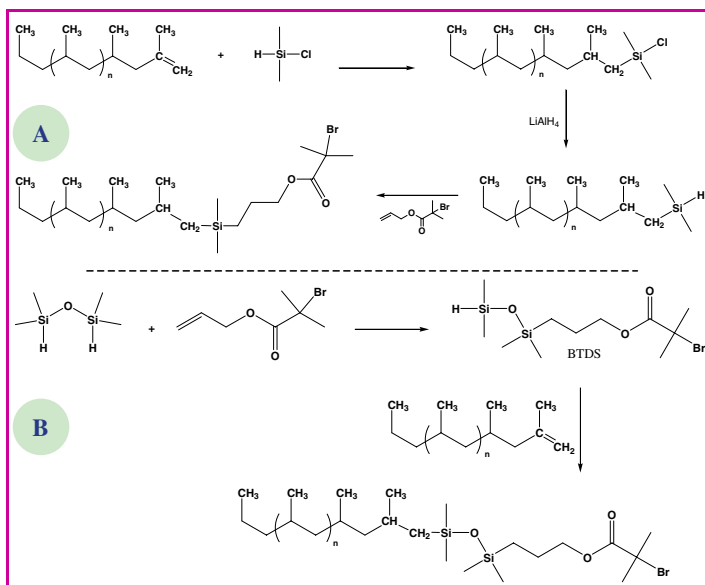


Figure 8 - Différentes voies d'obtention de macro-agents de contrôle d'ATRP à base de polypropylène par chimie sur la double liaison vinyldène terminale.

Matyjaszewski *et al.* ont alors proposé une stratégie plus directe pour fonctionnaliser des chaînes de polyéthylène [22]. À l'instar du propylène, l'éthylène polymérisé à l'aide de catalyseurs phénoxyimine de zirconium conduit principalement à un mode de terminaison de chaîne par transfert de proton en β. Ainsi, des chaînes de polyéthylène portant des doubles liaisons vinyle terminales peuvent être isolées. En présence d'acide trifluorométhanesulfonique et d'acide 2-bromopropanoïque (figure 9), des macro-agents de contrôle d'ATRP sont obtenus et utilisés pour la synthèse de poly(éthylène-*b*-méthacrylate de méthyle), poly(éthylène-*b*-acrylate de *n*-butyle) et poly(éthylène-*b*-styrène). Cette

Copolymère à blocs compatibilisants

Le cliché de microscopie électronique à transmission (A) d'un mélange de polyéthylène et de poly(méthacrylate de méthyle) (ratio massique 4/6) est comparé à un cliché obtenu après addition d'un équivalent massique de copolymère à blocs poly(éthylène-*b*-méthacrylate de méthyle) (B). La morphologie obtenue en B présente une taille de domaines dispersés bien inférieure à celle obtenue en A, confirmant l'effet compatibilisant du copolymère à blocs.

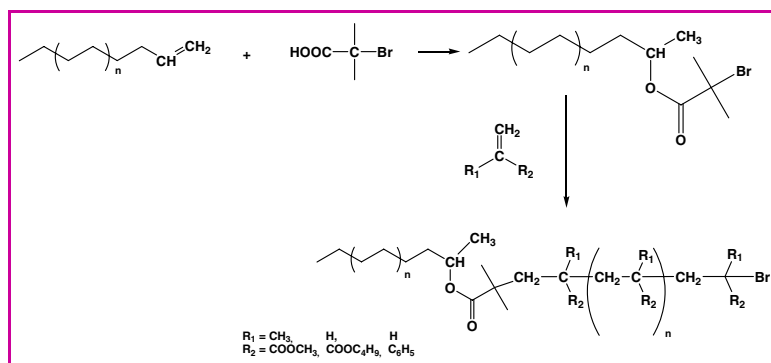


Figure 9 - Synthèse de macro-agents de contrôle d'ATRP à base de polyéthylène par chimie sur la double liaison vinyle terminale.

stratégie, qui conduit à 75 % de fonctionnalisation, permet de réduire le nombre d'étapes de chimie, mais les temps de polymérisation lors de l'étape d'ATRP restent longs.

Croissance de chaîne catalysée

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la croissance de chaîne catalysée est un cas particulier de réaction de transfert au métal qui est rapide et réversible (figure 2c). Ainsi, les chaînes additionnent du monomère un temps sur le centre actif (métal polymérisant) puis sont stockées sur le métal transférant. La réaction de transfert étant réversible, ce cycle croissance/stockage se produit tout au long de la polymérisation sur l'ensemble des chaînes présentes. En fin de polymérisation, les chaînes ont statistiquement vécu la même histoire et présentent donc des masses molaires très proches les unes des autres. Le métal transférant étant utilisé en large excès par rapport au métal polymérisant, cette masse molaire est fixée a priori par le rapport molaire monomère consommé/métal transférant. De plus, l'ensemble des chaînes est fixé par une extrémité au métal transférant, si bien qu'une chimie sur cette liaison carbone-métal peut facilement être réalisée. C'est ce que Matyjaszewski *et al.* ont envisagé en utilisant un système de polymérisation de l'éthylène par un complexe organométallique à base de fer [23]. L'agent de transfert métallique utilisé est le diéthylzinc [24-25]. En fin de polymérisation, les dipolyéthylénylzinc produits sont oxydés à 100 °C avec de l'air sec et hydrolysés avec HCl (figure 10). Les polyéthylènes fonctionnalisés à une extrémité par une fonction hydroxyle sont alors traités par du bromure de 2-bromo-2-méthylpropionyle en présence de triéthylamine. Disposant de ces macro-agents de contrôle d'ATRP, du poly(éthylène-*b*-acrylate de *n*-butyle) et du poly(éthylène-*b*-acrylate de *t*-butyle) ont été obtenus.

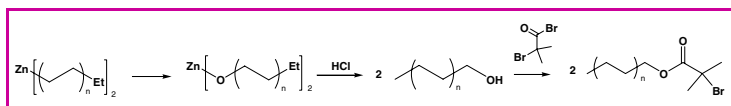


Figure 10 - Synthèse de macro-agents de contrôle d'ATRP à base de polyéthylène obtenu par croissance de chaîne.

... à nos travaux

Développée en parallèle par Matyjaszewski *et al.*, la fonctionnalisation de polyoléfines en utilisant la croissance de chaîne catalysée nous est apparue comme une technique de

choix pour la fonctionnalisation de chaîne de polyéthylène. Elle présente en effet le double avantage de polymériser l'éthylène dans de vraies conditions de polymérisation catalytique – à la différence d'une polymérisation vivante – et de permettre la synthèse de chaînes de polymères dont la masse molaire est fixée a priori. Le système de polymérisation de l'éthylène qui a retenu notre attention est celui décrit par Mortreux *et al.* en 1996, qui utilise des complexes à base de lanthanides (Nd [26], Sm [27]) en combinaison avec un dialkylmagnésium. Par rapport aux complexes de fer utilisés par Matyjaszewski *et al.*, ce système présente l'avantage supplémentaire de ne pas nécessiter l'utilisation d'alkylaluminium. En effet, le complexe est alkylé *in situ* par le dialkylmagnésium. L'expérience du LCPP dans le domaine de la copolymérisation des diènes et des oléfines à l'aide de systèmes de polymérisation

similaires nous a permis de mettre en place la polymérisation de l'éthylène par le complexe à base de néodyme (C₅Me₅)₂NdCl₂Li(OEt)₂ en présence de butyloctylmagnésium et de synthétiser des composés dipolyéthylénylmagnésium (Mg(PE)₂), conformément au mécanisme de transfert réversible présenté plus haut. La liaison carbone-magnésium est particulièrement attractive puisqu'elle est à l'origine de nombreuses réactions chimiques connues impliquant des réactifs de Grignard. C'est ainsi que par exemple, l'une des voies d'accès aux alcoxyamines – agents de contrôle dans la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes – fait appel à des réactions entre un nitroxyde et un réactif de Grignard RMgX [28]. De même, des composés thio thiocarbonylés – agents de contrôle en polymérisation RAFT – peuvent être obtenus en faisant réagir un réactif de Grignard RMgX sur un disulfure (figure 11) [29].

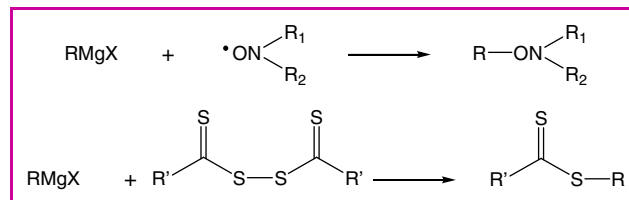


Figure 11 - Utilisation d'organomagnésien pour la synthèse d'alkoxyamines ou de composés thio thiocarbonylés.

Au regard de la littérature décrite plus haut, il s'avère que l'introduction à l'extrémité de polyoléfines de groupements capables de contrôler une polymérisation radicalaire par les nitroxydes ou par le procédé RAFT n'avait pas encore été réalisée. À l'aide du système de polymérisation de l'éthylène mentionné, nous avons donc entrepris d'introduire à l'extrémité de chaînes de polyéthylène des alcoxyamines et des composés thio thiocarbonylés (figure 12).

En transposant simplement les données de la littérature de chimie organique à notre chimie macromoléculaire, très rapidement et à notre agréable surprise, des chaînes de polyéthylène portant une alcoxyamine terminale à base de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-*N*-oxyde (TEMPO) [30] ou de 4-[(2,2-diméthyl-4-(*N*-tert-butyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl)-2,2-diméthylpropyl)aminoxyle (DEPN) (nitroxydes commerciaux) ont pu être isolées. De même, l'introduction de fonction dithiocarbamate, dithiocarbonate, dithioester (-R' = -N(Et)₂, -O(Et)₂, -Ph, dans la figure 12 respectivement) s'est avérée possible [31].

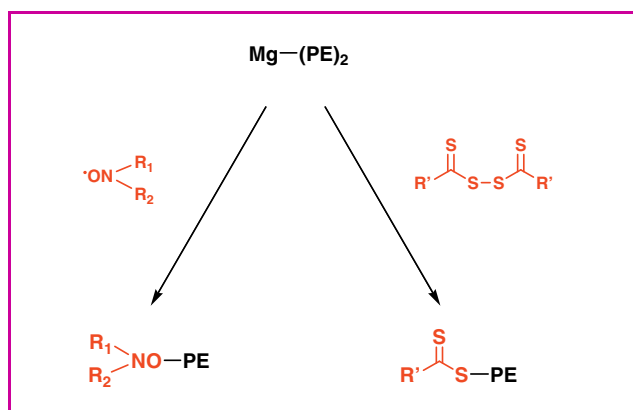


Figure 12 - Stratégies d'introduction d'alkoxyamine et de composés thio thiocarbonylés à l'extrémité de chaînes de polyéthylène.

Cependant, cette première série de composés ne présente pas les critères requis pour constituer des agents de contrôle efficaces en polymérisation radicalaire contrôlée. Pour les deux macroalkoxyamines à base de polyéthylène (PE-TEMPO et PE-DEPN), la liaison *n*-alkyl-oxygène qui doit se rompre homolytiquement sous l'effet de la température et de manière réversible pour assurer un bon contrôle de la polymérisation radicalaire (figure 4) est extrêmement forte et une coupure concomitante de la liaison oxygène-azote est souvent observée. Cependant, la simplicité de la technique de fonctionnalisation qui ne requiert que l'addition au moment voulu de l'agent de fonctionnalisation dans le milieu de polymérisation de l'éthylène nous a conduits à adapter cette chimie pour obtenir des agents de contrôle efficaces. C'est ainsi que les nitroxydes originaux DD1 et DD2 (figure 13) ont été imaginés et synthétisés par l'équipe « Chimie radicalaire organique et polymères de spécialité » (Marseille) à l'aide d'une chimie simple et ne recourant qu'à des produits commerciaux (hydroxy-TEMPO, BlocBuilder®, acrylate de *n*-butyle, styrène).

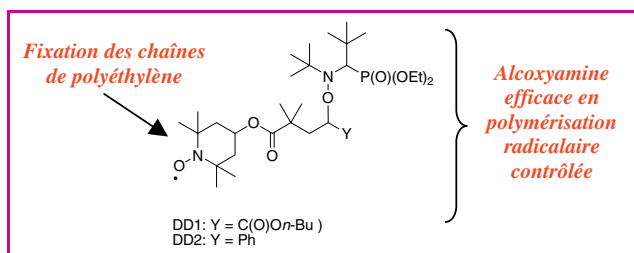


Figure 13 - Nitroxydes synthétisés et utilisés pour fonctionnaliser des chaînes de polyéthylène.

L'utilisation de ces composés nous a permis d'ancrer à l'aide du fragment TEMPO des chaînes de polyéthylène par un lien fort et de mettre à profit l'efficacité reconnue en polymérisation radicalaire contrôlée de l'alkoxyamine à base de DEPN située à l'autre extrémité de la molécule.

L'utilisation de composés thio thiocarbonylés (Z-C(=S)-S-R) en polymérisation RAFT impose certaines conditions quant à la nature chimique et électronique des substituants Z et R. Z doit activer la double liaison C=S vis-à-vis de l'attaque de radicaux et stabiliser le radical intermédiaire formé pour favoriser l'étape d'addition. Par ailleurs, le groupement R doit conduire à un fragment radical qui puisse réamorcer la

polymérisation de manière efficace (figure 4). Ces critères n'étant pas (ou partiellement) remplis pour les polyéthylènes synthétisés, ils ne constituaient pas des candidats de choix pour la synthèse de copolymères à blocs. En se basant sur la littérature existante des composés thio thiocarbonylés efficaces en polymérisation RAFT, nous avons tenté de synthétiser un composé qui comporte un groupement polyéthylénylthio en tant que groupement Z. Ainsi, en adaptant notre chimie, un disulfure avec un groupement R' tertio-butylthio (figure 12) a été synthétisé et utilisé pour réagir avec du dipolyéthylénylmagnésium. Le polyéthylène-trithiocarbonate obtenu (figure 14) présentait alors toutes les caractéristiques d'un bon agent de contrôle pour la polymérisation de type RAFT.

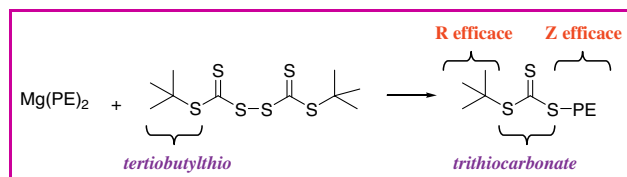


Figure 14 - Disulfure synthétisé et utilisé pour fonctionnaliser des chaînes de polyéthylène.

Enfin, la stratégie a été complètement validée en polymérisant l'acrylate de *n*-butyle par polymérisation contrôlée, soit par les nitroxydes, soit par le procédé RAFT, en présence de PE-DD2 ou PE-trithiocarbonate respectivement. Des copolymères à blocs poly(éthylène-*b*-acrylate de *n*-butyle) ont ainsi été préparés [32]. Le suivi par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) de la polymérisation de l'acrylate de *n*-butyle en présence de PE-DD2 ou de PE-trithiocarbonate a permis de montrer que les masses molaires augmentaient de façon linéaire avec la conversion (figure 15) et l'absence de quantité détectable de poly(acrylate de *n*-butyle).

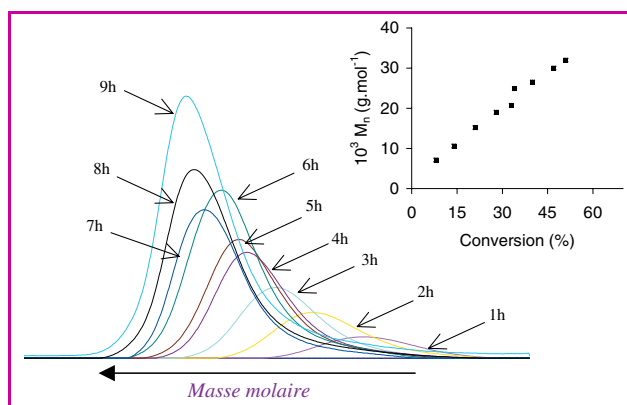


Figure 15 - Analyse par chromatographie d'exclusion stérique (éluant THF) d'échantillons prélevés à différents temps lors de la polymérisation de l'acrylate de *n*-butyle en présence de PE-DD2 et évolution correspondante de la masse molaire moyenne en nombre (M_n) en fonction de la conversion.

De plus, le copolymère final a pu être extrait dans le THF grâce à une solubilité accrue apportée par le bloc poly(acrylate de *n*-butyle). Après cette extraction, la présence d'une seule population a été démontrée par l'analyse SEC. L'analyse par RMN ^1H a non seulement mis en évidence la présence de résonances du polyéthylène et du poly(acrylate de *n*-butyle), mais a également permis de calculer la masse

molaire du bloc poly(acrylate de *n*-butyle) à l'aide de l'intégration de signaux caractéristiques, valeur en bon accord avec la masse molaire calculée a priori.

L'ensemble de ces résultats a permis de confirmer le caractère contrôlé de la polymérisation et la formation d'un copolymère à blocs dont la masse molaire du bloc de poly(acrylate de *n*-butyle) peut être comprise entre 3 000 et 100 000 g.mol⁻¹. Si la taille du bloc polyéthylène reste encore limitée (500 < M_n < 2 000 g.mol⁻¹)⁽¹⁾, des mesures d'analyse thermique ont permis de montrer qu'elle est suffisante pour conférer au copolymère à blocs une phase cristalline, laissant entrevoir une utilisation en tant que compatibilisant dans des mélanges de polymères.

Conclusions

La difficulté à faire coexister des polymères polaires et des polyoléfines complètement apolaires constitue un frein à une utilisation plus large de ces derniers matériaux aux propriétés multiples reconnues. Les techniques de synthèse qui permettent d'obtenir ces deux types de polymères – la polymérisation radicalaire et la polymérisation catalytique – ne peuvent pas à ce jour être utilisées de manière simultanée dans un même réacteur. En effet, l'extrême sensibilité de l'une à toute impureté polaire est incompatible avec la grande tolérance de l'autre à une multitude de fonctionnalités. L'idée d'une utilisation successive de ces deux techniques, permettant ainsi d'en utiliser les meilleurs attributs, pour *attacher* polymères polaires et polyoléfines apparaît alors comme une alternative intéressante dont le succès peut conduire à des matériaux aux propriétés étendues.

Cet état des connaissances est dédié à la synthèse de copolymères à blocs par utilisation successive de la polymérisation catalytique et de la polymérisation radicalaire contrôlée. Il a pour objectif de décrire les outils de synthèses

chimiques disponibles à ce jour pour désigner dans un premier temps par polymérisation catalytique et de manière précise des polyoléfines utilisables dans un deuxième temps pour gouverner une polymérisation radicalaire contrôlée (tableau I).

L'utilisation d'agents de transfert, la réaction d'abstraction du proton en β et la croissance de chaîne catalysée ont été mises à profit en polymérisation catalytique pour synthétiser des polyoléfines qui portent une fonction d'intérêt à une extrémité. La modification chimique de cette dernière a permis l'introduction de fonctionnalités plus élaborées, indispensables au contrôle d'une polymérisation radicalaire.

L'originalité de nos travaux s'est inscrite dans une double optique : l'utilisation d'un système de polymérisation catalytique qui permette d'obtenir des polyoléfines aux caractéristiques macromoléculaires bien définies – *croissance de chaînes de polyéthylène sur du magnésium catalysée par un complexe à base de néodyme* –, et la mise en place d'une chimie de fonctionnalisation de l'extrémité des chaînes simple et efficace, permettant le contrôle de la polymérisation radicalaire par des procédés non encore explorés dans ce cadre – *les polymérisations radicalaires contrôlées par les nitroxydes et par le procédé RAFT*. La stratégie est validée puisque des copolymères à blocs poly(éthylène-*b*-acrylate de *n*-butyle) ont pu être obtenus. Nos efforts sont désormais concentrés sur l'exploitation de cette stratégie, notamment en polymérisant une gamme de monomères variés et en portant un regard plus prononcé sur les propriétés des matériaux résultants.

Remerciements

D'après le CNRS, « la médaille de bronze récompense le premier travail d'un chercheur, qui fait de lui un spécialiste de talent dans son domaine. Cette récompense représente un

Tableau I -Récapitulatif des outils de synthèse disponibles pour l'introduction par polymérisation catalytique de groupements d'intérêts à l'extrémité des polyoléfines. Application à l'introduction de fonctionnalités pour la polymérisation radicalaire contrôlée.

^a PRC = polymérisation radicalaire contrôlée ; ^b E = éthylène, P = propylène, MMA = méthacrylate de méthyle, ABu = acrylate de *n*-butyle, A^tBu = acrylate de *t*-butyle, S = styrène.

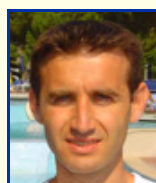
Technique de fonctionnalisation de la polyoléfine						
	Agent de transfert	Réaction de transfert du proton en β		Croissance de chaîne catalysée		
Après polymérisation catalytique						
Mode d'introduction de la fonction d'intérêt pour la PRC ^a	Chimie	Chimie	Chimie	Chimie	Chimie	In situ
Polyoléfine résultante						
Technique de PRC	Terminaison réversible	ATRP et RAFT		ATRP	ATRP	NMP et RAFT
Après PRC ^b	poly(E- <i>b</i> -MMA), poly(P- <i>b</i> -MMA), poly(P- <i>b</i> -ABu), poly(P- <i>b</i> -S)	poly(E- <i>b</i> -MMA)		poly(P- <i>b</i> -ABu), poly(P- <i>b</i> -MMA)	poly(E- <i>b</i> -MMA), poly(E- <i>b</i> -ABu), poly(E- <i>b</i> -S)	poly(E- <i>b</i> -ABu), poly(E- <i>b</i> -A ^t Bu)
Références	[12-14]	[17, 20]		[21]	[22]	[23]

encouragement du CNRS à poursuivre des recherches bien engagées et déjà fécondes. »

Une telle récompense ne s'obtient pas sans un environnement de travail unique et une interaction avec des personnes aux compétences variées, ce dont je bénéficie au jour le jour au LCPP. Il serait injuste de ne pas associer à cet encouragement du CNRS mes collègues de laboratoire et particulièrement son directeur, Roger Spitz, ainsi que Christophe Boisson pour la collaboration sur la thématique présentée dans cet article. Que tous trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

Note et références

- (1) De récents résultats obtenus au laboratoire nous permettent d'accéder à des masses molaires de l'ordre de $5\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ tout en conservant les caractéristiques d'une polymérisation de l'éthylène par croissance de chaîne catalysée.
- [1] Ittel S.D., Johnson L.K., Brookhart M., Late-metal catalysts for ethylene homo- and copolymerization, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 1169.
 - [2] Chung T.C., Synthesis of functional polyolefin copolymers with graft and block structures, *Prog. Polym. Sci.*, **2001**, *27*, p. 39.
 - [3] Godoy Lopez R., D'Agosto F., Boisson C., Synthesis of well-defined polymer architectures by successive catalytic olefin polymerization and living/controlled polymerization reactions, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, p. 419.
 - [4] Hawker C.J., Bosman A.W., Harth E., New polymer synthesis by nitroxide mediated living radical polymerizations, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 3661.
 - [5] Matyjaszewski K., Xia J., Atom transfer radical polymerization, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 2921.
 - [6] Kamigaito M., Ando T., Sawamoto M., Metal-catalyzed living radical polymerization, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 3689.
 - [7] Favier A., Charreyre M.-T., Experimental requirements for an efficient control of free-radical polymerizations via the reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) process, *Macromol. Rapid Commun.*, **2006**, *27*, p. 653.
 - [8] Perrier S., Takolpuckdee P., Macromolecular design via reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT)/xanthates (MADIX) polymerization, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2005**, *43*, p. 5347.
 - [9] Moad G., Rizzardo E., Thang S.H., Living radical polymerization by the RAFT process, *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, p. 379.
 - [10] Boutevin B., From telomerization to living radical polymerization, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2000**, *38*, p. 3235.
 - [11] Asscher M., Vofsi D., Redox transfer. V. Elementary steps. The oxidation of ferrous and cuprous chloride by carbon tetrachloride, *J. Chem. Soc. Section B: Phys. Org.*, **1968**, p. 947.
 - [12] Xu G., Chung T.C., Borane chain transfer agent in metallocene-mediated olefin polymerization. Synthesis of borane-terminated polyethylene and diblock copolymers containing polyethylene and polar polymer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 6763.
 - [13] Chung T.C., Xu G., Lu Y., Hu Y., Metallocene-mediated olefin polymerization with β -H chain transfer agents: synthesis of chain-end functionalized polyolefins and diblock copolymers, *Macromolecules*, **2001**, *34*, p. 8040.
 - [14] Chung T.C., Lu H.L., Janvikul W., A novel synthesis of PP-*b*-PMMA copolymers via metallocene catalysis and borane chemistry, *Polymer*, **1997**, *38*, p. 1495.
 - [15] Chung T.C., Lu H.L., Ding R.D., Synthesis of polyethylene-*g*-polystyrene and polyethylene-*g*-poly(*p*-methylstyrene) graft copolymers, *Macromolecules*, **1997**, *30*, p. 1272.
 - [16] Imuta J.-I., Kashiwa N., Toda Y., Catalytic regioselective introduction of allyl alcohol into the nonpolar polyolefins: development of one-pot synthesis of hydroxyl-capped polyolefins mediated by a new metallocene if catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 1176.
 - [17] Matsugi T., Kojoh S.-I., Kawahara N., Matsuo S., Kaneko H., Kashiwa N., Synthesis and morphology of polyethylene-block-poly(methyl methacrylate) through the combination of metallocene catalysis with living radical polymerization, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2003**, *41*, p. 3965.
 - [18] Imuta J.-I., Toda Y., Kashiwa N., New metallocene catalyst having an indenyl group and a fluorenyl group for ethylene-polar monomer copolymerization, *Chem. Lett.*, **2001**, p. 710.
 - [19] Okrasa L., Pakula T., Inoue Y., Matyjaszewski K., Morphology and thermomechanical properties of well-defined polyethylene-graft-poly(*n*-butyl acrylate) prepared by atom transfer radical polymerization, *Colloid Polym. Sci.*, **2004**, *282*, p. 844.
 - [20] Kawahara N., Kojoh S.-I., Matsuo S., Kaneko H., Matsugi T., Saito J., Kashiwa N., Synthetic method of polyethylene-poly(methyl methacrylate) (PE-PMMA) polymer hybrid via reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization with functionalized polyethylene, *Polym. Bull.*, **2006**, *57*, p. 805.
 - [21] Matyjaszewski K., Saget J., Pyun J., Schlogl M., Rieger B., Synthesis of polypropylene-poly(meth)acrylate block copolymers using metallocene catalyzed processes and subsequent atom transfer radical polymerization, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **2002**, *A39*, p. 901.
 - [22] Inoue Y., Matyjaszewski K., Preparation of polyethylene block copolymers by a combination of postmetallocene catalysis of ethylene polymerization and atom transfer radical polymerization, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2004**, *42*, p. 496.
 - [23] Kaneyoshi H., Inoue Y., Matyjaszewski K., Synthesis of block and graft copolymers with linear polyethylene segments by combination of degenerative transfer coordination polymerization and atom transfer radical polymerization, *Macromolecules*, **2005**, *38*, p. 5425.
 - [24] Britovsek G.J.P., Cohen S.A., Gibson V.C., van Meurs M., Iron catalyzed polyethylene chain growth on zinc: a study of the factors delineating chain transfer versus catalyzed chain growth in zinc and related metal alkyl systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 10701.
 - [25] Van Meurs M., Britovsek G.J.P., Gibson V.C., Cohen S.A., Polyethylene chain growth on zinc catalyzed by olefin polymerization catalysts: a comparative investigation of highly active catalyst systems across the transition series, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 9913.
 - [26] Bogaert S., Chenal T., Mortreux A., Carpentier J.-F., Unusual product distribution in ethylene oligomerization promoted by in situ ansa-chloroneodymium-dialkylmagnesium systems, *J. Mol. Cat.*, **2002**, *190*, p. 207.
 - [27] Pelletier J.-F., Mortreux A., Olonde X., Bujadoux K., Synthesis of new dialkylmagnesium compounds by living transfer ethylene oligo- and polymerization with lanthanocene catalyst, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, p. 1854.
 - [28] Nagashima T., Curran D.P., Reactions of TEMPO with alkylsamarium and other organometallic reagents, *Synlett*, **1996**, p. 330.
 - [29] Grunwell J.R., Reaction of Grignard reagents with tetramethylthiuram disulfide [yielding dithiocarbamates], *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, p. 1500.
 - [30] Godoy Lopez R., Boisson C., D'Agosto F., Spitz R., Boisson F., Bertin D., Tordo P., Synthesis and characterization of macroalkoxyamines based on polyethylene, *Macromolecules*, **2004**, *37*, p. 3540.
 - [31] Lopez R.G., Boisson C., D'Agosto F., Spitz R., Boisson F., Gigmes D., Bertin D., New functional polyolefins: towards a bridge between catalytic and RAFT polymerizations?, *Macromol. Rapid Commun.*, **2006**, *27*, p. 173.
 - [32] Godoy Lopez R., Boisson C., D'Agosto F., Spitz R., Gigmes D., Bertin D., Catalyzed chain growth of polyethylene on magnesium for the synthesis of macroalkoxyamines. Application to the production of block copolymers using controlled radical polymerization, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2007**, *45*, p. 2705.



Franck D'Agosto

est chargé de recherche CNRS au Laboratoire de chimie et procédés de polymérisation (LCPP)*.

* LCPP, « Chimie, catalyse, polymère et procédés » (C2P2), UMR 5265 CNRS/ ESCPE, Bât. 308 F, 43 bd du 11 Novembre 1918, BP 2077, 69616 Villeurbanne Cedex.
Courriel : dagosto@lcpp.cpe.fr
www.lcpp-cpe.com

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.

Microscopie électrochimique

Des microélectrodes pour étudier et modifier les interfaces

Frédéric Kanoufi

- Résumé** Depuis vingt ans l'électrochimie s'est dotée d'un nouvel outil basé sur les propriétés remarquables des microélectrodes (électrodes de taille micrométriques) : le microscope électrochimique (SECM). Cet outil permet de sonder localement les propriétés électrochimiques de surfaces ou de modifier leur structure chimique. Cet article illustre les potentialités du microscope électrochimique au travers d'exemples récents choisis parmi ceux développés par les équipes qui l'utilisent en France et dans le monde.
- Mots-clés** **Microélectrodes, électrochimie, interfaces, sonde locale, microfabrication.**
- Abstract** **Scanning electrochemical microscopy: microelectrodes to investigate and etch interfaces**
For twenty years, electrochemistry has been performed with a new device based on the outstanding properties of microelectrodes (micron-sized electrodes): the scanning electrochemical microscope (SECM). This tool allows to probe local electrochemical properties of surfaces but also to locally modify their chemical structure. This paper presents some of the potentialities of the SECM from chosen current examples from teams that contribute strongly to its development worldwide and particularly from France.
- Keywords** **Microelectrodes, electrochemistry, interfaces, local probe, microfabrication.**

L' électrochimie consiste à étudier les processus de transport de matière, de transfert de charge et de réactions (électro)chimiques qui ont lieu à une électrode lorsque celle-ci est placée dans un électrolyte (solution ou matériau conducteur ionique) et soumise à un potentiel. L'approche expérimentale la plus couramment utilisée consiste à solliciter électriquement l'électrode et à observer sa réponse. Typiquement, on fait varier le potentiel de l'électrode et on observe sa réponse en courant. Les électrochimistes ont développé un grand nombre de stratégies et de techniques électrochimiques pour décrire au mieux les processus survenant à l'interface entre l'électrode et l'électrolyte à partir de cette « simple » réponse de l'électrode. Il est remarquable de constater que ces mesures macroscopiques (sur quelques mm² d'une électrode) permettent d'obtenir des informations sur des processus se produisant à l'échelle moléculaire, par exemple la transformation d'une espèce chimique en une autre, ou encore la structure de la couche nanométrique d'électrolyte en contact avec l'électrode (appelée double couche).

Ces techniques électrochimiques classiques sont pourtant assez inopérantes lorsqu'il s'agit d'obtenir des informations microscopiques locales sur la structure de l'électrode. En 1982, l'invention du microscope à effet tunnel (STM, pour « scanning tunneling microscopy ») a permis l'observation de surfaces avec une résolution nanométrique. Le principe de cette « nouvelle » microscopie consiste à mesurer l'interaction représentée par le courant tunnel qui passe entre une pointe métallique, dont l'extrémité est atomique, et une surface métallique. Cette interaction est appréciable seulement lorsque la pointe et la surface sont distantes de quelques nanomètres au plus. Si l'on déplace la pointe au-dessus de la surface, on obtient alors son relief avec une résolution nanométrique, voire atomique.

Depuis lors, diverses microscopies se sont développées, utilisant les interactions particulières que des « pointes » peuvent sonder au voisinage d'une surface. On les appelle les microscopies à sonde locale, dont la microscopie à force atomique (AFM pour « atomic force microscopy ») est une autre illustration. L'avantage de ces techniques microscopiques est qu'elles permettent l'observation *in situ* de surfaces à l'échelle submicroscopique (sans avoir recours à des faisceaux d'électrons ou de photons nécessitant une mesure sous vide). La microscopie électrochimique, aussi appelée SECM (« scanning electrochemical microscopy »), fait partie de ces nouvelles techniques microscopiques à sonde locale. Elle permet de sonder les réactions électrochimiques qui se produisent localement et à une échelle microscopique sur une surface. Dans ce cas, la pointe que l'on utilise doit détecter une réaction électrochimique ou une espèce électroactive, c'est-à-dire oxydable ou réductible : il s'agit donc d'une électrode. Elle doit être de dimension micro- ou nanométrique si l'on veut observer la surface avec une telle résolution : c'est une microélectrode. Peu de temps après l'invention du STM, Bard [1] et Engstrom [2] ont inventé, séparément en 1986, ce nouvel outil qui permet d'étudier, d'observer et de modifier localement des interfaces *in situ*, c'est-à-dire dans une solution, avec une résolution au moins micrométrique.

Avant d'explorer plus avant le potentiel et les multiples domaines d'étude de la microscopie électrochimique, son principe de fonctionnement et notamment le rôle et les propriétés des microélectrodes seront abordés.

Principe de fonctionnement

Du point de vue expérimental, le microscope électrochimique, schématisé sur la *figure 1*, se compose de trois platines micrométriques motorisées qui maintiennent le support d'une microélectrode et qui permettent de la

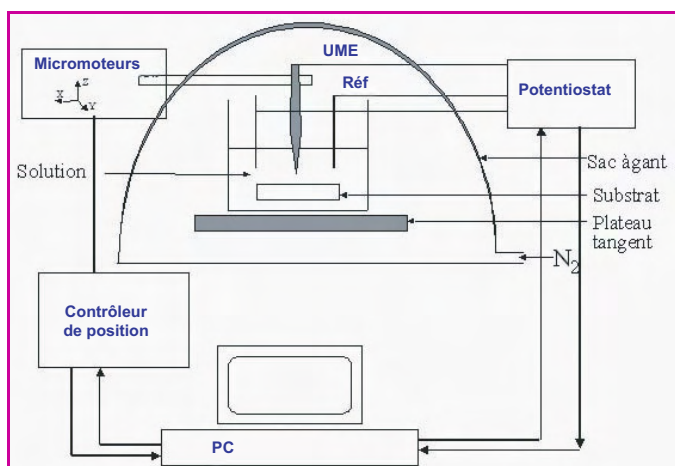


Figure 1 - Schéma de fonctionnement du microscope électrochimique.

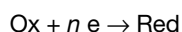
déplacer dans les trois directions de l'espace, à l'échelle submicrométrique, grâce à des moteurs piézoélectriques. Comme pour toute expérience électrochimique, on utilise une cellule électrochimique qui comprend la microélectrode (ou ultramicroélectrode, UME), appelée électrode de travail, une contre-électrode (CE) et/ou une électrode de référence (Réf). Ces électrodes plongent dans la solution électrolytique dans laquelle est immergée la surface du substrat que l'on désire étudier. La cellule électrochimique est connectée à un potentiostat ou bipotentiostat qui permet de contrôler le potentiel de la microélectrode et, si nécessaire, celui du substrat par rapport à l'électrode de référence.

L'observation et la caractérisation du substrat par microscopie électrochimique consistent donc à mesurer le courant qui traverse la microélectrode lorsqu'elle entre en interaction avec le substrat.

Les microélectrodes

Avant d'aborder la microscopie électrochimique, il est primordial de présenter brièvement les microélectrodes et d'en rappeler quelques atouts fondamentaux. Les ultramicroélectrodes, que nous appellerons dans la suite microélectrodes, recouvrent par convention l'ensemble des électrodes dont au moins une des dimensions caractéristiques, notée a , est au maximum de l'ordre de quelques dizaines de micromètres. La *figure 2* rassemble les différentes géométries décrites dans la littérature. Les microélectrodes sont largement utilisées depuis leur invention au cours des années 1970-80, dès lors que le développement technologique de la microélectronique a permis de mesurer des courants très faibles (de l'ordre du nanoampère, 10^{-9} A).

Plaçons une électrode de mesure, aussi appelée électrode de travail, dans une solution électrolytique contenant une espèce oxydante Ox , à une concentration C^0 , réductible par un transfert de n électrons en une espèce Red selon :



Si l'on applique brusquement à cette électrode de travail un potentiel E , voisin ou inférieur au potentiel normal apparent E^0 du couple redox Ox/Red , à la surface de l'électrode, Ox ne peut plus être l'espèce prédominante, il y est alors réduit en Red. Cette transformation chimique s'accompagne d'un transfert d'électron à l'interface électrode-solution et se

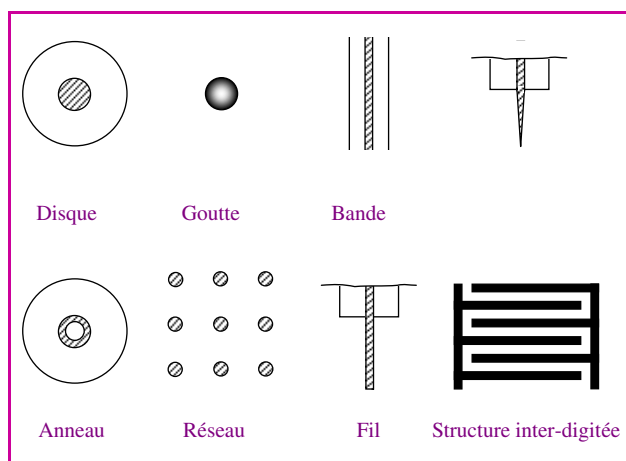


Figure 2 - Configurations typiques de microélectrodes ampérométriques.

Les parties hachurées ou sombres sont les parties actives des électrodes.

traduit par l'apparition d'un courant dans le circuit formé par l'électrode de travail et la contre-électrode. Si le potentiel est suffisamment négatif ($E - E^0 < -0,06$ V), Ox est totalement converti en Red à la surface de l'électrode de travail et la réduction est contrôlée par le transport par diffusion de Ox de la solution vers sa surface. Cet apport de Ox se fait principalement au travers d'une couche de diffusion dont l'épaisseur δ augmente avec le temps ($\delta \sim (Dt)^{1/2}$, où D est le coefficient de diffusion de l'espèce Ox et t le temps écoulé depuis le début de la transformation de Ox en Red). Ainsi, plus le temps passe et plus la couche dans laquelle l'électrode consomme Ox s'étend profondément vers le sein de la solution. Comme Ox provient de zones de plus en plus éloignées de l'électrode, celle-ci consomme de moins en moins de Ox par unité de temps (le gradient de concentration de Ox à l'électrode diminue) ; ainsi le courant qui la traverse diminue comme $t^{-1/2}$ au cours de l'expérience.

L'exemple de la géométrie d'électrode disque permet de comprendre l'effet de la taille d'électrode sur la nature de la diffusion. Supposons que l'expérience précédemment décrite dure 1 s, l'espèce Ox diffuse sur ce temps sur une distance $\delta \sim D^{1/2}$, soit pour une espèce en solution de coefficient de diffusion $D \approx 10^{-5}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$, une distance d'à peu près 0,03 mm (30 μm). Si cette distance est relativement négligeable devant la taille d'une électrode de quelques millimètres de diamètre, elle ne l'est plus pour une microélectrode de quelques micromètres de diamètre. Cette situation est représentée sur la *figure 3* pour un temps

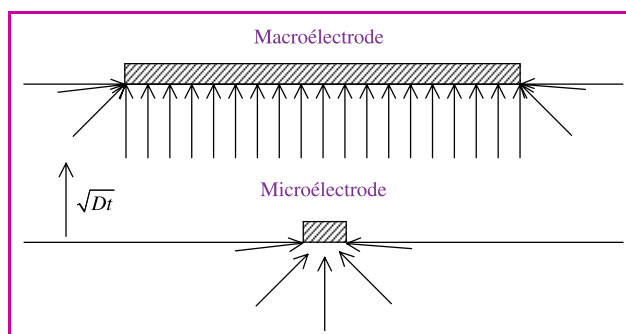


Figure 3 - Représentation schématique de la diffusion d'une espèce au niveau d'une macroélectrode (en haut) et d'une microélectrode (en bas).

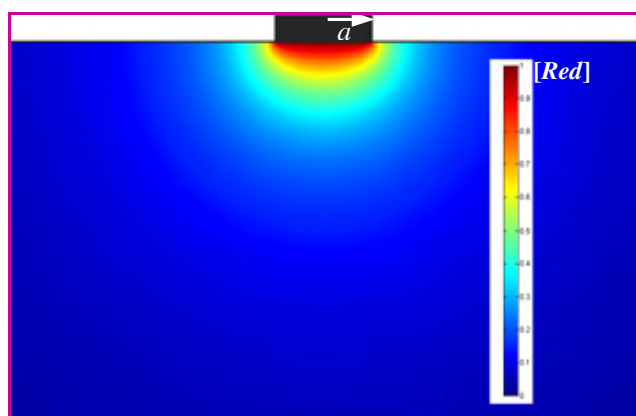


Figure 4 - Profil de concentration stationnaire de Red généré à une microélectrode de rayon a plongeant dans une solution de Ox.

d'expérience t donné, la contribution au courant de la diffusion latérale (diffusion sur les bords) est négligeable pour la macroélectrode, alors qu'elle est équivalente dans toutes les directions de l'espace pour la microélectrode. Ceci explique pourquoi dans le cas d'une macroélectrode la diffusion est quasi plane, alors qu'elle est hémisphérique dans le cas d'une microélectrode (figure 3).

On montre ainsi que pour une microélectrode de dimension micrométrique a , au bout d'un certain temps τ , l'épaisseur de la couche de diffusion $\delta = (D\tau)^{1/2}$ est de dimension comparable à a . Pour des temps inférieurs à τ , la diffusion à la microélectrode est plane et son comportement est similaire à celui d'une macroélectrode (figure 3, haut) ; tandis que pour les temps supérieurs à τ , le transport de Ox depuis les bords de la microélectrode vers son centre deviendra prépondérant. La diffusion n'est plus plane, mais est décrite par un régime de diffusion dépendant de la géométrie de la microélectrode : il est de géométrie hémisphérique pour une électrode disque (figure 3, bas), hémicylindrique pour une microélectrode bande, sphérique pour une microélectrode sphérique, etc. Par la suite, nous considérerons principalement le cas des microélectrodes disques.

Ainsi, au cours de l'expérience de réduction de Ox en Red, l'arrivée de Ox à cette microélectrode disque provient de couches de diffusion plane dont l'épaisseur augmente avec t et tend, aux temps plus longs, vers une couche de diffusion hémisphérique dont l'épaisseur est constante (figure 4) et de l'ordre de grandeur de a , le rayon micrométrique de la microélectrode disque. Le profil de concentration des espèces Ox et Red au voisinage de la microélectrode devient, aux temps longs, indépendant du temps ; sa valeur stationnaire est représentée dans le cas de Red sur la figure 4. La conséquence principale de ceci est que le courant de réduction de Ox à la microélectrode disque diminue comme $t^{-1/2}$ aux temps courts pour tendre rapidement vers une valeur stationnaire, notée i_{∞} dont l'expression est :

$$i_{\infty} = 4nFC^0Da$$

En fait, toutes les électrodes sont susceptibles d'atteindre un état stationnaire, mais dans un temps plus ou moins long. Une microélectrode de $1 \mu\text{m}$ par exemple met $0,01 \text{ s}$ pour atteindre son état stationnaire alors que le même processus pour une macroélectrode de 1 cm prendrait environ 360 h . Dans une expérience réelle, le courant stationnaire d'une macroélectrode n'est jamais atteint. La convection naturelle

homogénéise la solution et limite la taille de l'espace (couche de diffusion) dans lequel les espèces sont susceptibles de diffuser en un temps aussi long. La convection assure alors un courant stationnaire, mais qui n'a pas la même origine physique.

Pour résumer et schématiser un peu, lorsque l'on applique un potentiel suffisamment négatif à une microélectrode disque plongeant dans une solution d'une espèce Ox réductible, quasi instantanément, on transforme majoritairement Ox en Red seulement (voir figure 4) dans une hémisphère dont le rayon est de l'ordre de grandeur de a , la dimension micrométrique de la microélectrode. Manipuler une microélectrode revient donc à manipuler une source micrométrique d'un réactif électrogénéré, la taille de cette source étant contrôlée par la taille de la microélectrode.

Modes d'opérations du SECM

Interaction interface-microélectrode

On comprend alors aisément que lorsque l'on place cette source de réactif au « voisinage » d'une interface, celle-ci et la microélectrode peuvent interagir.

Pour observer cette interaction, il faut que l'interface perturbe la source de réactif, c'est-à-dire la couche de diffusion de la microélectrode. Autrement dit, pour établir une interaction entre la microélectrode et l'interface à étudier, il faut qu'elles soient distantes de quelques fractions à quelques fois a , la dimension micrométrique de la microélectrode. C'est ainsi qu'est définie la notion de « voisinage » entre la microélectrode et l'interface à étudier.

La perturbation par l'interface de la source de réactif générée par la microélectrode se traduit alors par un changement du courant à la microélectrode. Plus la perturbation est importante, c'est-à-dire par exemple plus interface et microélectrode sont proches, et plus le courant est affecté. Autrement dit, plus l'interface pénètre dans le champ de diffusion de la microélectrode, plus l'interface est détectée. C'est le principe de base de la microscopie électrochimique.

Différents modes d'opérations sont envisageables selon que la microélectrode génère et/ou détecte des espèces électroactives et selon qu'on la déplace ou non pendant la mesure électrochimique. La figure 5 présente les modes les plus couramment utilisés, à savoir le mode de régénération et le mode génération-collection.

Mode génération-collection

C'est historiquement le premier mode d'utilisation de microélectrodes pour sonder des propriétés de surfaces. Dans ces premières expériences [2], la microélectrode était

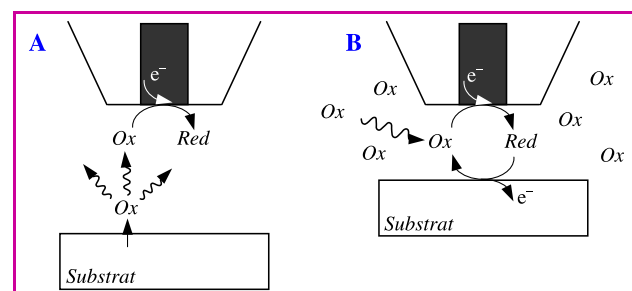


Figure 5 - Modes principaux d'opération du SECM.

A : mode génération-collection, ici représenté SG-TC (génération au substrat-collection à la microélectrode, (tip)) ; B : mode de régénération.

immobile et détectait une espèce électroactive générée par une électrode. Ce mode d'opération est appelé SG/TC (pour « substrate generator/tip collector ») (figure 5A) ; le substrat génère une espèce chimique que la microélectrode détecte (collecte).

De l'évolution temporelle du signal collecté à la microélectrode, on accède aux processus de transport de matière et de transfert de charge qui opèrent en solution et au substrat. Ceci requiert la résolution numérique des équations temporelles du transport des espèces impliquées. Ce mode d'opération est par essence plus riche en informations que celui de régénération et aussi plus sensible – il permet d'explorer des cinétiques de réactions plus lentes –, mais il est aussi plus complexe à modéliser puisque la réponse attendue peut dépendre du temps.

On peut également envisager la configuration expérimentale inverse, (TG/SC), où la microélectrode génère une espèce électroactive qui est collectée par le substrat.

Mode de régénération

• Principe

Le mode de fonctionnement du microscope électrochimique le plus utilisé est certainement le mode de régénération (« feedback mode », figure 5B), dans lequel la microélectrode génère une espèce chimique électroactive (ici Red par réduction d'une solution de Ox) et, en même temps, collecte des informations sur les interactions entre cette espèce électrogénérée et le substrat qui lui fait face. En général, la microélectrode approche la surface d'un substrat pendant la génération électrochimique d'un réactif aussi appelé sonde redox, et l'on enregistre l'évolution du courant i qui la traverse avec la distance microélectrode-substrat, d . La présence du substrat perturbe le transport de matière à la microélectrode et donc le courant qui la traverse. La courbe $i = f(d)$, appelée courbe d'approche, traduit la perturbation induite par le substrat et permet de caractériser ses propriétés électrochimiques.

Examinons plus précisément sur la figure 6 ce qui se produit avec une microélectrode disque, constituée d'un fil conducteur de rayon a entouré d'un isolant (du verre par exemple). Red est généré à la surface de la microélectrode par réduction de Ox présent en solution et par ailleurs, la microélectrode est déplacée vers la surface d'un substrat isolant ou conducteur. Loin de la surface du substrat (figure 6A), la microélectrode transforme Ox en Red dans une hémisphère micrométrique centrée sur la partie métallique de rayon a . À la microélectrode, le courant de réduction est stationnaire et vaut $i_{\infty} = 4nFC^0Da$.

Dans un premier cas, on approche la microélectrode d'une surface d'un substrat isolant (figure 6B). On qualifie d'isolante une surface telle qu'aucun transfert de charge n'est

possible entre l'espèce Red formée à l'électrode et le substrat. La surface gêne donc l'arrivée par diffusion de Ox à la microélectrode et « aplatis » la source hémisphérique de Red générée par la microélectrode. Cette modification du régime de diffusion vers la microélectrode se traduit par une modification du courant qui la traverse. Le courant $i_{iso}(d)$, où d est la distance entre la pointe de la microélectrode et le substrat isolant, diminue en raison de cette gêne occasionnée ($i_{iso}(d) < i_{\infty}$). Finalement, le courant $i_{iso}(d)$ s'annule quand d tend vers zéro : on parle de régénération négative.

Que se passe-t-il maintenant si le substrat (figure 6C) peut réoxyder Red en Ox ? Ceci peut être une surface métallique conductrice, semi-conductrice, mais aussi toute interface oxydante ou réductrice pouvant être le siège d'une réaction de type redox, c'est-à-dire une interface qui peut être oxydée ou réduite. Lorsqu'une telle surface entre dans le champ de diffusion de la microélectrode, c'est-à-dire la source hémisphérique de Red générée par la microélectrode, une partie de Red est réoxydée en Ox au substrat. Ce dernier est donc réduit, comme indiqué sur la figure 6C. Les espèces Ox régénérées par le substrat sont produites au voisinage de la microélectrode et peuvent y être à leur tour collectées (c'est-à-dire réduites à nouveau en Red). Même si, comme le substrat isolant, le substrat gêne la diffusion de Ox venant de la solution, il se comporte comme une source supplémentaire de Ox. Ainsi, par rapport au cas du substrat isolant et pour une distance donnée d , une plus grande quantité de Ox atteint la microélectrode ; on y observe donc un courant $i(d)$ plus grand : ($i(d) > i_{iso}(d)$). Le courant est d'autant plus grand que le substrat peut oxyder efficacement Red en Ox, c'est-à-dire que le substrat peut être réduit. Sa valeur dépendra donc de la cinétique de l'oxydation de Red en Ox à la surface du substrat (soit sa cinétique de réduction). Pour des cinétiques très rapides, la réoxydation de Red en Ox est néanmoins contrôlée par l'apport de Red au substrat, c'est-à-dire par la diffusion de Red (et Ox) entre la microélectrode et le substrat conducteur. Dans ce cas limite appelé cas conducteur, on montre que $i_{cond}(d) \rightarrow \infty$ lorsque $d \rightarrow 0$. On parle alors de régénération positive.

• Courbes d'approche

Le courant qui traverse la microélectrode dépend donc à la fois de la distance qui la sépare du substrat et de la réactivité électrochimique de ce dernier.

Ainsi, établir la courbe d'approche d'un substrat donné permet de caractériser sa réactivité électrochimique, d'un point de vue thermodynamique et cinétique. Les courbes d'approche sont généralement présentées sous une forme adimensionnelle, c'est-à-dire avec un courant I normalisé par rapport au courant i_{∞} mesuré lorsque la microélectrode est loin du substrat, $I = i(d)/i_{\infty}$, et la distance est normalisée, L , par rapport à la taille caractéristique de la microélectrode utilisée, $L = d/a$ (dans le cas d'une microélectrode disque, a est le rayon du disque).

Les courbes des cas limites de la régénération négative (substrat isolant) et positive (substrat conducteur) sous leur forme adimensionnelle dans le cas d'une microélectrode disque sont représentées en trait plein sur la figure 7.

L'allure théorique de ces courbes peut être obtenue par la résolution des équations de diffusion des espèces mises en jeu dans la configuration expérimentale utilisée (forme et dimensions de la microélectrode, forme et nature du substrat). Elles ne dépendent pas de la concentration, ni du coefficient de diffusion de l'espèce qui est transformée à la

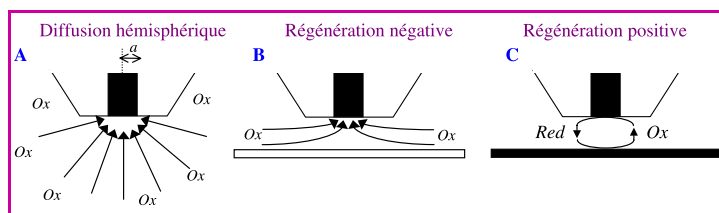


Figure 6 - Principe de base de la microscopie électrochimique en mode de régénération avec une microélectrode A) loin du substrat, B) proche (à une distance d) d'un substrat isolant, C) proche (à une distance d) d'un substrat conducteur.

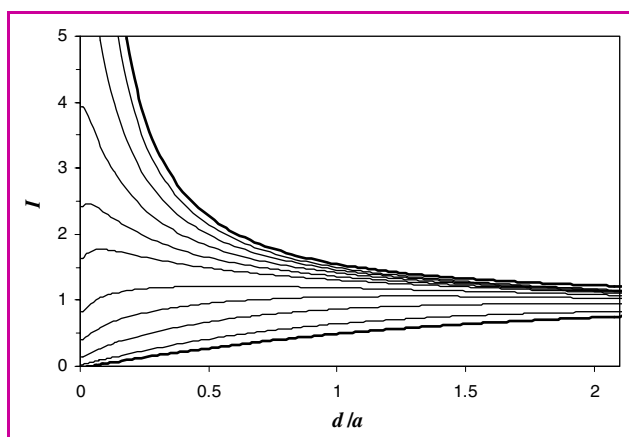


Figure 7 - Courbes d'approches d'une microélectrode disque de rayon $a = 12,5 \mu\text{m}$ d'un substrat dont la vitesse de transfert d'électron k_s en $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ vaut, de bas en haut : 0 (substrat isolant) ; 0,0005 ; 0,002 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,02 ; 0,03 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,3 ; > 3 (substrat conducteur).

microélectrode (et le cas échéant au substrat). Elles dépendent évidemment de la géométrie de la microélectrode utilisée, et un traitement théorique *ad hoc* a été développé pour chacune d'elles. Le cas de la microélectrode disque est le plus fourni et il existe des expressions analytiques approchées de ces courbes limites théoriques.

Ces courbes d'approche théoriques des cas limites des substrats isolants ou conducteurs sont extrêmement utiles à l'utilisateur pour évaluer expérimentalement la distance d qui la sépare du substrat, pour une microélectrode donnée, à partir de la valeur du courant i qui traverse cette microélectrode et de sa taille caractéristique a . L'utilisateur devra se placer dans des conditions telles que le substrat se comporte comme un isolant ou un conducteur vis-à-vis de l'espèce générée à la microélectrode. Cela signifie que le substrat devra être inerte (donc non réductible ou non oxydable) ou très réactif (donc réductible ou oxydable) vis-à-vis du réducteur ou de l'oxydant électrogénéré à la microélectrode.

Ceci implique des conditions pas toujours accessibles expérimentalement. Par exemple, le substrat peut présenter une réactivité intermédiaire vis-à-vis de l'espèce électrogénérée. On peut caractériser la réactivité du substrat par la vitesse k_s ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$) de la réaction de transfert d'électron pour la transformation de Red en Ox à l'interface substrat-solution. Les cas limites du substrat isolant ou conducteur correspondent à des valeurs de k_s qui tendent respectivement vers 0 ou ∞ . Pour des valeurs de k_s finies intermédiaires, les courbes d'approche se situent entre les deux cas limites. Plus k_s est grand, plus la régénération de Ox est grande et donc plus la courbe d'approche tend vers celle du cas conducteur ; plus k_s est petit, moins la régénération est importante et plus la courbe d'approche tend vers la régénération négative du substrat isolant. Le traitement théorique correspondant à ces cas de cinétique finie au substrat a été établi. Des exemples de ces courbes d'approche théoriques sont représentés, sous leur forme adimensionnelle, en trait fin sur la figure 7. Elles dépendent bien sûr de la valeur de k_s , mais aussi de celle du coefficient de diffusion de l'espèce utilisée, D , et de la taille de la microélectrode, a . Ce traitement théorique est très intéressant puisqu'il permet à l'utilisateur de quantifier la

réactivité électrochimique d'une interface à partir de l'établissement expérimental de sa courbe d'approche.

L'utilisation du microscope électrochimique en mode de régénération permet donc de décrire quantitativement un très grand nombre de processus de transports aux interfaces. La proximité entre la microélectrode émettrice et l'interface permet de soumettre cette dernière à de très forts flux de matière et d'atteindre ainsi des vitesses de réaction très grandes. Elle est toutefois limitée à des vitesses de réactions comprises entre environ $3\cdot 10^{-4}$ et $0,3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ pour une microélectrode de $25 \mu\text{m}$ de diamètre. Des vitesses plus grandes sont accessibles en diminuant la taille de la microélectrode. C'est un atout certain pour la détermination de constantes de transfert d'électron rapides à des électrodes ($k_s > 10 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$) vis-à-vis des techniques électrochimiques classiques qui nécessitent des mesures plus délicates à de très hautes fréquences.

Applications

Le champ d'application de la microscopie électrochimique est extrêmement vaste puisque depuis ses débuts, il y a vingt ans, plus de 900 publications, un livre [3] et quelques dizaines de revues contribuent de près ou de loin à son développement. Il ne s'agit pas de faire ici une revue des potentialités de la technique, mais plutôt d'illustrer les possibilités du SECM au travers d'exemples choisis parmi ceux développés par les équipes qui l'utilisent en France et dans le monde. Pour une revue détaillée, on renverra le lecteur aux revues les plus récentes écrites par G. Wittstock [4] et M.V. Mirkin [5].

Le microscope électrochimique s'avère être un outil de choix pour la compréhension de mécanismes réactionnels, de processus de transports, ou de réactivité redox de diverses interfaces physico-chimiques ou biologiques. La description quantitative de ces processus locaux peut être obtenue à l'aide de simples courbes d'approche d'une microélectrode de l'interface à étudier, comme décrit précédemment. Lorsque l'on balaye la microélectrode au-dessus de l'interface d'étude, on obtient alors une image, plus qualitative, mais qui rend compte des hétérogénéités de réactivité de l'interface. Sémantiquement, obtenir des images de réactivités chimiques des surfaces est la fonction principale du microscope électrochimique. Enfin, on peut utiliser la microélectrode pour induire une réaction chimique locale à l'interface étudiée, le microscope électrochimique est alors un outil de modification localisée de surfaces.

Compréhension fondamentale de mécanismes de réactions ou de processus de transports

Avant d'utiliser le microscope pour imager ou modifier une surface, il est important de comprendre les caractéristiques et le comportement local de cette surface. Le microscope électrochimique permet de caractériser quantitativement la réactivité électrochimique des surfaces et donc leur capacité à transférer des charges. La figure 8 regroupe schématiquement quelques-uns des cas de figure qui ont été étudiés.

Profil de concentrations et cinétique de réactions

Dans le cas où l'interface est un conducteur, le SECM peut rendre compte de la stabilité chimique du réactif généré à la microélectrode ou des processus de transport en solution. Le mode d'opération basé sur la génération-collection permet

d'établir la structure de la couche dans laquelle diffusent les espèces générées par un substrat conducteur (une électrode). Par exemple, une microélectrode de dimension nanométrique peut sonder quantitativement les profils de concentration d'espèces générées à une électrode sans la perturber. On met ainsi en évidence l'importance de la convection naturelle et la stabilité chimique des sondes redox utilisées [6].

On peut également s'intéresser à l'importance de la stabilité chimique des sondes redox utilisées en microscopie électrochimique dans le mode régénération. Si l'espèce Red générée à la microélectrode a une durée de vie $\tau \sim 1/k_c$ limitée (figure 8A), la régénération de Ox au substrat est d'autant plus efficace que Red est stable chimiquement. On peut ainsi élucider, à partir de la courbe d'approche d'un conducteur, le mécanisme réactionnel du devenir de l'espèce générée à la microélectrode [7]. La technique est toutefois moins performante que les techniques électrochimiques classiques (catalyse redox, voltamétrie cyclique à haute vitesse de balayage). On définit par contre la durée de vie minimale de l'espèce électrogénérée Red si on veut l'utiliser en microscopie électrochimique ; elle dépend de la vitesse à laquelle Ox est régénérée au substrat k_s et est de l'ordre de 100 ms [7].

Transfert de charge à des interfaces classiques

Dans la majorité des cas étudiés, on préfère utiliser une sonde redox chimiquement stable. La microscopie électrochimique est alors très avantageuse pour caractériser des transferts de charge à des interfaces. On caractérise ainsi la conductivité de diverses surfaces d'électrodes conductrices ou semi-conductrices, en fonction par exemple du potentiel auquel elles sont polarisées. La technique est plus particulièrement avantageuse pour l'étude des interfaces qui sont, par nature, difficiles à polariser, telles que l'interface entre un gaz et un liquide, celle délimitant deux liquides immiscibles, ou celle délimitant une monocouche auto-assemblée et un liquide.

À l'interface gaz-liquide, on évalue par exemple la cinétique du transfert de O_2 de la phase gaz vers la phase liquide par détection de la réduction de O_2 à la microélectrode placée dans la phase liquide.

Dans les systèmes liquide-liquide, on caractérise les réactions de transfert de charge à l'interface entre les deux

liquides immiscibles mis en contact. Il peut s'agir d'ions dont on peut estimer des cinétiques d'extraction qui sont nécessaires pour optimiser les procédés de retraitement ou de dépollution. Pour cela, on quantifie la cinétique d'extraction d'un ion qui est détecté à une microélectrode [8] ou bien, plus originalement, on crée une interface liquide-liquide à l'extrémité d'une micropipette (pipette de verre dont l'ouverture est de dimension micrométrique) et on utilise un chélatant pour favoriser l'extraction liquide-liquide d'un ion non électroactif [9-10].

On peut aussi étudier des réactions de transfert d'électron entre les deux phases liquides (figure 8B). Par exemple, la microélectrode génère dans le liquide 1 une source microscopique d'un oxydant qui est susceptible d'oxyder un réducteur placé dans le liquide 2, à condition que la microélectrode soit au voisinage de l'interface entre les deux liquides. On estime ainsi les cinétiques de réactions de transfert d'électron rapides, voire exothermiques, soit lors d'échanges d'électrons entre couples redox réversibles [11], soit qui mettent en jeu des mécanismes réactionnels plus complexes [7]. Ces études sont utiles tant pour l'exploration expérimentale des théories du transfert d'électron que pour la catalyse de réactions en milieu biphasique.

Interfaces auto-assemblées

Le microscope électrochimique permet également l'étude du transfert de charge ou de matière à travers diverses couches organiques auto-assemblées (figure 8C). Il peut s'agir de couches lipidiques adsorbées à une interface liquide-liquide ou assemblées en un film de type Langmuir-Blodgett à une interface gaz-liquide. Par exemple, l'étude du transfert d'électron entre une espèce électrogénérée à une microélectrode et une monocouche plus ou moins dense de nanoparticules métalliques permet de mettre en évidence le phénomène de conduction électronique entre nanoparticules [12].

Plus classiquement, des couches organiques isolantes peuvent être auto-assemblées sur des électrodes. On observe alors la diminution de conductivité de l'électrode ainsi recouverte. L'avantage de la microscopie électrochimique sur les techniques électrochimiques classiques (voltampérométrie cyclique) est que seule une zone micrométrique de la surface organique est sollicitée par l'analyse électrochimique et que cette zone n'est pas soumise à une grande variation de potentiel qui la fragiliserait. Par contre, comme la microélectrode induit de forts flux de matière, la technique peut difficilement caractériser des surfaces d'électrodes recouvertes de couches compactes qui sont en général parfaitement isolantes (on dit aussi bloquantes) lorsqu'elles ont une épaisseur supérieure à 1 nm (c'est typiquement le cas d'une couche organique d'un alcane contenant plus de dix atomes de carbone et dont le taux de couverture est supérieur à 99,999 %). Ceci peut toutefois être mis à profit pour mettre en évidence des défauts d'assemblage de ces couches organiques ainsi que divers phénomènes physico-chimiques qui exaltent le transport de matière ou de charge à travers ces assemblages moléculaires.

Les travaux concernent plutôt les assemblages classiques de thiols sur une électrode d'or sur laquelle ont été étudiées : la cinétique d'adsorption de thioalcanes, les différentes possibilités de transfert électronique à travers ces monocouches [13], la perméation d'une espèce électroactive hydrophobe dans la couche auto-assemblée hydrophobe [14]. La caractérisation des assemblages moléculaires sur

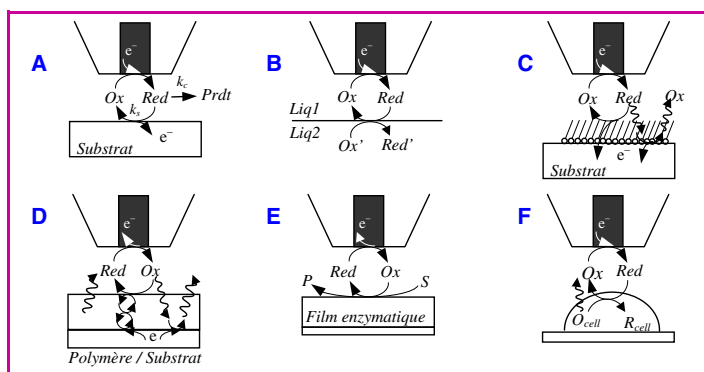


Figure 8 - Représentations schématiques d'études mécanistiques à diverses interfaces.

A : interface classique et cinétique de décomposition de Red ; B : transfert d'électron à l'interface liquide-liquide ; C : transferts de charge à une électrode recouverte d'une couche auto-assemblée ; D : transferts de charge et de matière dans un film de polymère ; E : étude de réaction enzymatique, Ox est un cofacteur réductible par l'enzyme en présence du substrat S (e.g. glucose dans le cas de la glucose oxydase) ; F : transferts de charge et matière sur cellules vivantes.

d'autres matériaux d'électrodes est aussi envisageable, par exemple dans le cas de couches de silanes aliphatiques greffés sur des surfaces de verre conducteur (ITO) [15], ou d'alcanes greffés sur des surfaces semi-conductrices de silicium dopé *p* [16]. Hormis le cas des chaînes perfluorées [15], les monocouches greffées sont souvent bien moins passivantes et couvrantes que celles de thiols chemisorbées sur or.

On peut aussi s'intéresser à des assemblages moléculaires plus complexes comme des chaînes flexibles de polymères greffés sur des électrodes d'or ou des couches auto-assemblées incorporant ou se rapprochant d'objets biologiques. Dans le cas d'assemblages mimant des objets biologiques, on met en évidence la formation d'une bicouche lipidique sur une électrode d'or préalablement recouverte d'une monocouche de thiol ; on détecte des flux d'ions émanant de canaux ioniques de type gramicidine incorporés dans des mono- ou bicouches lipidiques [10]. Les préfacteurs redox contenus dans un centre photosynthétique assemblé dans un liposome peuvent aussi être caractérisés [17].

Une microélectrode de dimension nanométrique a été utilisée, dans une configuration combinant AFM et microscopie électrochimique, pour étudier la flexibilité de chaînes polymériques greffées sur une électrode d'or [18]. La chaîne de polymère est rendue électroactive par attachement covalent d'un groupement électroactif (ferrocène) à son extrémité libre. Les courbes d'approches de telles surfaces reflètent la flexibilité des chaînes, ce qui permet d'appréhender le mouvement d'au plus quelques centaines de chaînes, tout en caractérisant la structure des brosses de polymères greffées à l'aide de l'AFM.

Films de polymères

Dans le cas de films de polymères plus denses et plus épais, le microscope électrochimique a été employé pour caractériser le transport de charge et de matière (*figure 8D*). Il peut s'agir de transport électronique et/ou d'ions dans des polymères conducteurs [19], déposés ou non sur des électrodes. De façon générale, on détermine la conductivité ionique et/ou électronique locale du polymère conducteur. L'échange d'ions qui accompagne la charge ou décharge de polymères conducteurs est suivi à l'aide d'une microélectrode ampérométrique pour des ions électroactifs ; on mesure alors le courant lié à la détection électrochimique de l'ion électroactif. Si l'on veut suivre l'échange d'ions non électroactifs, on préfère l'utilisation de microélectrodes potentiométriques [20] qui ont l'avantage de moins perturber le champ de diffusion des espèces.

La modélisation du transport d'ions dans des membranes poreuses conductrices ioniques de polyélectrolytes [21] déposées ou non sur des électrodes a pu être étendue à la description du transport de matière à travers les pores de membranes biologiques (peau, dentine, cartilage) [22-23].

Interfaces biologiques

Il semble assez naturel de transposer cette technique aux systèmes biologiques. Les premières études ont concerné la caractérisation de l'activité enzymatique d'enzymes immobilisées sur des surfaces. Le mode de régénération, moins sensible mais plus simple à utiliser, permet seulement de caractériser des enzymes immobilisées sur des surfaces isolantes présentant soit une forte concentration d'enzyme, soit une forte activité enzymatique [24]. Il consiste à transformer un médiateur redox en un cofacteur actif d'une enzyme. La régénération du médiateur redox par la réaction enzymatique

du cofacteur électrogénéré à la microélectrode rend compte de l'activité enzymatique de la surface (*figure 8E*). Le mode génération-collection consiste quant à lui à détecter des flux de matière électroactives engendrées lors du processus enzymatique. Ce mode est mieux adapté notamment pour la détection d'enzymes immobilisées sur des supports conducteurs [24-25].

Du fait de la dimension micrométrique des microélectrodes, ces outils sont particulièrement bien adaptés à l'étude de processus cellulaires et plus particulièrement au niveau de cellules uniques (*figure 8F*). La microscopie électrochimique, à proprement parler, permet de quantifier la production d'oxygène par les cellules stomatales de plantes lors d'un événement photosynthétique [26] ou sa consommation par des cellules isolées, de détecter en temps réel les changements morphologiques de neurones [27], de suivre, grâce à des microélectrodes spécifiques, l'émission des messagers d'une cellule [28], ou de caractériser et de situer les centres redox présents dans des bactéries photosynthétiques [17] et des cellules mammifères [29], permettant ainsi de différencier cellules saines et cellules cancéreuses [30]. Un grand nombre d'autres études qui ne se définissent pas comme de la microscopie électrochimique (car pas de déplacement latéral *a priori* de la microélectrode) utilisent des microélectrodes pour quantifier des processus cellulaires [31]. On peut détecter le transport de différents messagers vers l'extérieur d'une cellule unique (phénomène d'exocytose) [32-33], et remonter aussi bien à la description fondamentale physico-chimique du mécanisme d'ouverture vésiculaire associé à ce processus qu'à l'appréhension du stress cellulaire, ou au rôle joué par les amphétamines au cours du processus de transmission neuronale.

Mode imagerie

Principe et limitations

Par définition, la fonction principale du microscope électrochimique consiste à établir des images de l'activité redox ou électrochimique d'une interface. Toutefois, la compréhension du signal obtenu sur l'image SECM requiert la compréhension des processus de transport et de transfert de charge explicités dans la section précédente. La connaissance du comportement de la surface en un point $M(x,y)$ donné, par l'établissement de la courbe d'approche par exemple, est donc nécessaire.

Le fait qu'un courant stationnaire soit obtenu quasi instantanément à la microélectrode indique que ce courant sera peu sensible à des mouvements. Pour obtenir une image de la réactivité électrochimique d'une interface on va déplacer la microélectrode dans le plan (x,y) tout en enregistrant le courant qui la traverse.

En général, les courbes d'approche sont effectuées à de faibles vitesses de déplacement de la microélectrode ($< 1 \mu\text{m/s}$). À ces vitesses, la formation complète de l'image peut être très longue ; on utilise alors des vitesses de balayage de la surface par la microélectrode plus grandes. La résolution de l'image obtenue est évidemment de l'ordre de grandeur de la dimension de la microélectrode utilisée. Toutefois, augmenter la vitesse de balayage peut atténuer considérablement la résolution de l'image obtenue. En effet, le déplacement de la microélectrode au-dessus d'une surface immobile provoque le cisaillement de la solution comprise entre la microélectrode et le substrat. Physiquement, tout se passe comme si la microélectrode et le substrat étaient immobiles et que la solution s'écoulait entre

eux. Cet écoulement (de type Couette) affecte le transport de matière entre la microélectrode et le substrat qui fait intervenir en plus de la contribution diffusive précédemment décrite, une contribution d'origine convective. Schématiquement, ceci a pour effet de réduire la couche dans laquelle s'effectue le transport de matière : plus la vitesse de déplacement est grande, plus cette couche est « aplatie » contre la microélectrode et moins celle-ci peut interagir avec le substrat. La description théorique et expérimentale de la perturbation du transport de matière induite par le balayage d'une surface par une microélectrode a été établie [34]. On peut définir trois régimes de fonctionnement qui dépendent des dimensions de la microélectrode (son rayon a , le rayon de la partie isolante qui l'entoure), de son éloignement au substrat, d , de la vitesse à laquelle elle balaie le substrat pour l'imager, du coefficient de diffusion des espèces mises en jeu et de la nature du substrat (isolant ou conducteur, l'électrode est plus sensible au mouvement au-dessus d'un isolant). Dans ce premier régime, la réponse de la microélectrode est insensible au balayage pour les vitesses suffisamment faibles ($v_{\min} < 3\text{-}5 \mu\text{m/s}$ pour une électrode de $10 \mu\text{m}$ de rayon située entre 3 et $7 \mu\text{m}$ du substrat isolant à imager), le balayage n'altère pas l'image obtenue. Pour les vitesses très grandes ($v_{\max} > 2\text{-}6 \text{mm/s}$ pour les mêmes conditions expérimentales), la couche dans laquelle a lieu le transport de matière n'intercepte jamais le substrat, il est donc impossible de l'imager. Entre ces vitesses limites, on est dans un régime intermédiaire pour lequel le balayage altère la résolution de l'image puisque l'on distingue moins facilement une zone isolante d'une conductrice. Dans ce régime de fonctionnement, il devient délicat, sans tenir compte des phénomènes convectifs, de tirer des images plus d'informations que des renseignements semi-quantitatifs, voire qualitatifs sur le transfert de charge au substrat.

Découpler relief et information chimique

La microscopie électrochimique, utilisée en mode imagerie, permet de mettre en évidence des phénomènes se produisant sur des domaines de dimensions micrométriques. La résolution latérale de l'image obtenue est liée à la dimension de la microélectrode utilisée. La résolution selon l'axe z dépend de la taille de la microélectrode utilisée et également du mode de fonctionnement adopté.

L'image la plus basique et la plus couramment effectuée est obtenue en enregistrant le courant de la microélectrode au cours du balayage de la surface à hauteur constante, c'est-à-dire dans le même plan (x,y). L'évolution en courant rend alors compte de la topographie de la surface (variation de l'éloignement microélectrode-substrat) et aussi de la variation de réactivité de la surface. Ce mode d'imagerie est le moins performant, plus particulièrement dans le cas d'objets très texturés présentant des reliefs importants, comme par exemple les cellules biologiques.

Pour augmenter la profondeur de champ, il est préférable d'imager le substrat à distance microélectrode-substrat constante. Ceci peut être obtenu sur un substrat de réactivité homogène mais texturé en effectuant une image à courant constant. On asservit le déplacement en hauteur de la microélectrode au courant qui la traverse. On obtient ainsi une image topographique du substrat. La résolution est en général assez faible comparée aux techniques de microscopie en champ proche (AFM).

Pour obtenir une image électrochimique de la surface d'un substrat, il est préférable de découpler la mesure de sa

réactivité de la mesure de la distance qui le sépare de la microélectrode.

On peut utiliser deux sondes redox : M_1 , qui n'interagit pas avec le substrat, et M_2 , qui interagit avec le substrat. La première sonde, M_1 , aura un comportement de régénération négative, cela suppose de savoir *a priori* que cette sonde n'interagit avec aucun domaine de la surface du substrat. En chaque point, on ajuste d'abord, à l'aide de M_1 , la hauteur de la microélectrode de telle sorte que le courant y soit constant ; puis, à l'aide de la deuxième sonde M_2 , on effectue la mesure qui renseigne sur la réactivité à hauteur constante.

On peut aussi coupler la mesure électrochimique à la microélectrode à un signal d'une autre nature. Il peut s'agir de la mesure de la résistance de l'électrolyte qui dépend, elle aussi, de la distance de séparation d . Cette mesure est effectuée à haute fréquence (10-100 kHz) et ne nécessite pas de sonde redox car elle correspond à la charge de l'interface entre la microélectrode et la solution électrolytique. Elle ne perturbe donc pas la mesure de la réactivité électrochimique du substrat qui est effectuée à basse fréquence par oxydation ou réduction de la sonde redox [35].

On peut enfin coupler la mesure électrochimique à une détection indépendante. On fait vibrer la microélectrode, tel un diapason, à sa fréquence de vibration résonnante grâce à un élément vibrant (piézoélectrique). Lorsque la microélectrode est au voisinage du substrat, la fréquence de vibration de ce diapason est amortie ; on estime ainsi la distance microélectrode-substrat. On effectue alors une image de la réactivité chimique à distance constante [20]. Une autre solution, basée sur le même principe, consiste à utiliser une pointe AFM métallisée comme microélectrode. On obtient alors en configuration AFM en mode vibrant une image topographique du substrat, tandis que l'image électrochimique est obtenue en balayant la surface avec la pointe utilisée comme microélectrode en mode régénération [36]. La combinaison de la microscopie électrochimique et de la microscopie à force atomique est de plus en plus courante, même si la fabrication de pointes AFM métalliques est encore une étape limitante [37].

Images chimiques

La microscopie électrochimique n'est certainement pas la technique de champ proche la mieux adaptée à la détermination de la topographie de surfaces texturées. Par contre, elle permet d'imager des assemblages d'électrodes obtenus par des techniques de microfabrication. On peut par exemple cartographier les régions de ces électrodes qui présentent des activités électrochimiques ou des conductivités différentes, c'est-à-dire identifier des défauts de fabrication (mauvaise isolation des électrodes, des connexions, etc.) [38]. On met en évidence des phénomènes de corrosion et/ou de passivation d'électrodes. Le SECM a été par exemple utilisé pour déceler des processus locaux de passivation ou de corrosion [39] de surface en distinguant par imagerie les zones où démarre la corrosion (mesure de flux locaux d'ions Fe dans le cas de la corrosion de l'acier, de O_2 , mesure d'impédance locale...), ou en la provoquant par génération localisée d'espèces qui la promeuvent. De la même façon, on image des surfaces d'électrodes présentant des domaines micrométriques d'activité électrocatalytique différente, ou de conductivité de surface différente [40]. Ceci peut être utile pour la caractérisation de matériaux d'électrodes pour piles à combustible.

Évidemment, le microscope électrochimique permet d'imager les différentes interfaces présentées dans la section

précédente et ainsi de visualiser *in situ* le transport d'espèces électroactives ou ioniques au travers de pores de membranes ioniques, de membranes lipidiques [41], biologiques, de neurones...

Plus particulièrement, la microscopie électrochimique devient un outil de choix pour caractériser les biocapteurs de dimensions micrométriques. Le microscope électrochimique a été utilisé aussi bien pour former localement le biocapteur que pour imager son activité biologique locale. Différents types de supports, conducteurs ou non conducteurs, microstructurés, sur lesquels sont immobilisées des enzymes ont ainsi été caractérisés. Ceci permet d'envisager l'utilisation de la microscopie électrochimique comme outil d'imagerie d'activité enzymatique [24] dans les immunoessais [42] (voir figure 9) ou les tests d'ADN [43-44], ou comme outil de détection dans les biocapteurs ou les biopuces à protéines [45]. Même si la formation d'une image est beaucoup plus rapide par les techniques classiques de microscopie optique (fluorescence, confocale...), la SECM a l'avantage de donner une image de l'activité biologique du matériel immobilisé.

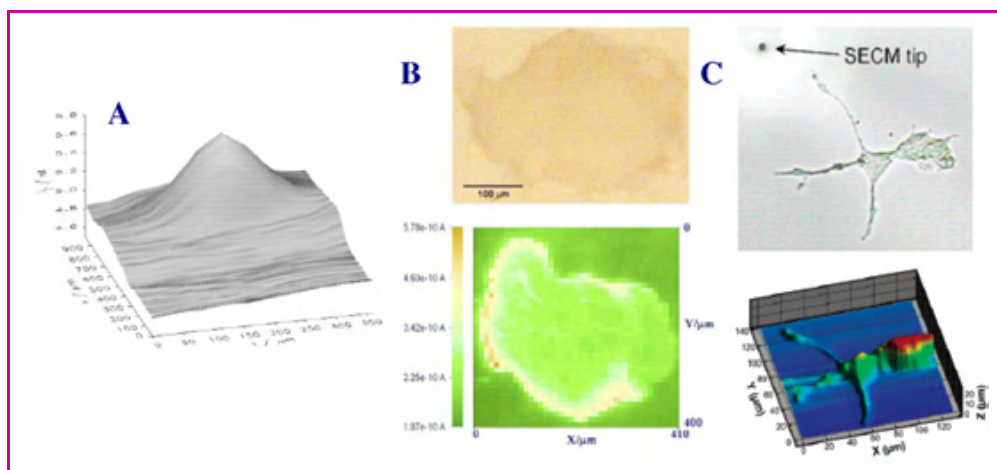


Figure 9 - Exemples d'images de surfaces biologiques obtenues par SECM.

A : image en mode génération-collection par SECM de l'activité enzymatique d'un micro-dépôt de glucose déshydrogénase (selon [24]) ; (B) images d'un plot de protéine (haut) optique ou (bas) en mode régénération par SECM (selon [45]) ; (c) images d'un neurone (haut) optique ou (bas) en mode régénération par SECM (selon [27]).

Microfabrication

Principe, avantages et limitations

Dans les applications précédentes, la microélectrode était considérée comme une sonde, bien souvent non destructive, des propriétés physico-chimiques locales d'une interface. On peut également envisager de la faire participer à la modification chimique localisée de l'interface. Le principe consiste à générer à la surface de la microélectrode placée au voisinage de la surface d'un substrat, une quantité spatialement contrôlée de réactifs chimiques. On se sert alors de la microélectrode comme outil de microgravure ou de microfabrication de surfaces.

L'avantage principal de cet outil est qu'il autorise en principe n'importe quel type de transformation chimique d'une surface pour peu que les réactifs nécessaires puissent être générés électrochimiquement. Au vu des bases de connaissances de l'électrochimie organique, ses potentialités sont considérables.

La limitation principale de la microscopie électrochimique à son essor comme outil de microfabrication de surfaces est sa lenteur d'écriture, c'est-à-dire la lenteur du balayage de la

surface par la microélectrode disque. En effet, la vitesse d'écriture est dictée par les processus de transformation chimique du substrat. Or ces processus sont par exemple limités par des phénomènes de diffusion en phase solide, beaucoup plus lents que la diffusion des espèces mises en jeu en solution. Ainsi, la gravure électrochimique requiert des vitesses d'écriture lentes pour être efficace au niveau du substrat. Comme le temps d'écriture sur le substrat est long, on ne peut empêcher une diffusion importante des réactifs électrogénérés en solution. Ceci se traduit par une expansion latérale importante de l'écriture à la surface du substrat. Dans ces conditions, la gravure électrochimique locale par microscopie électrochimique à balayage est clairement trop lente et de trop faible résolution latérale par rapport aux méthodes concurrentes de lithographie dérivées de la microélectronique telles que la lithographie douce utilisant l'impression par micro-contact ou les lithographies employant des masques et des rayonnements. On peut néanmoins proposer des alternatives pour améliorer tant la vitesse d'écriture que la résolution de la lithographie par microscopie électrochimique.

Une alternative à la lenteur de gravure, adaptée des techniques de microélectronique, consiste à utiliser une microélectrode « tampon » dont la forme correspond à celle que l'on désire « imprimer » sur la surface. En effet, une microélectrode en forme de bande (de largeur micrométrique et de longueur centimétrique) peut être utilisée dans la configuration du microscope électrochimique puisque l'on y observe, en mode régénération, les mêmes comportements de régénération positive ou négative lorsqu'on l'approche respectivement d'un substrat conducteur ou isolant [46]. On peut alors utiliser ce type d'électrode pour lithographier électrochimiquement un

trait sur une surface en des temps très courts. Il devrait en être de même pour n'importe quel motif bidimensionnel de microélectrode, ce qui rend la microscopie électrochimique tout à fait compétitive vis-à-vis des procédés lithographiques concurrents. Cependant, une microélectrode présentant un motif compliqué nécessite d'être fabriquée par des méthodes de lithographie électronique. Une autre alternative consisterait à utiliser un réseau de microélectrodes pouvant être déplacées et contrôlées indépendamment. Si besoin est, un tel dispositif de pointes multiples AFM, le « Millipede », a été développé par IBM.

L'amélioration de la résolution d'écriture dépend du mode d'opération utilisé pour modifier chimiquement la surface d'un substrat. Il existe principalement deux modes de modification de surface, représentés sur la figure 10 : le mode direct, pour les substrats, conducteurs, et le mode de régénération (ou mode indirect).

Mode direct

Le mode direct (figure 10B) consiste à utiliser la microélectrode comme une contre-électrode microscopique que l'on place au voisinage du substrat conducteur sur lequel on

effectue la modification électrochimique. Lorsque l'on applique une différence de potentiel entre le substrat et la microélectrode, on focalise les lignes de champ électrique sur un domaine du substrat restreint par la dimension de la microélectrode. On focalise ainsi la réaction électrochimique que l'on désire y produire sur un domaine de dimension micro ou submicrométrique. Si l'on réduit le substrat (il fonctionne comme une cathode), on oxyde la microélectrode (elle fonctionne comme une anode). A priori, on se place dans des conditions telles que les produits de la réaction électrochimique qui a lieu à la microélectrode ne perturbent pas la transformation électrochimique du substrat. Cette approche a été envisagée pour déposer des métaux sur différents substrats (conducteurs ioniques ou électroniques), pour graver des métaux ou y faire croître localement une couche d'oxyde [47]. Le mode direct permet de construire des (bio)capteurs électrochimiques de dimensions micrométriques. Pour cela, il est notamment possible de désorber localement, par réduction ou oxydation, une monocouche organique auto-assemblée d'un thiol sur une électrode d'or et réadsorber sélectivement dans le défaut ainsi créé une enzyme telle que la glucose oxydase [48]. On peut aussi électropolymériser localement, en mode direct, un monomère du pyrrole biotinylé qui permettra l'ancrage de la glucose oxydase [25]. C'est un moyen original pour à la fois construire à façon des puces biologiques et aussi pour en permettre l'imagerie par détection électrochimique.

Comme ce mode d'opération consiste à focaliser le champ électrique entre la microélectrode et le substrat, la résolution du motif que l'on grave au substrat est fonction de la taille de la microélectrode et de son éloignement au substrat. On augmente la résolution de l'écriture en diminuant à la fois la taille de la microélectrode et la distance microélectrode-substrat. Ce mode de gravure permet, par définition, une bonne résolution de la modification de surface du substrat. Malheureusement, il est restreint principalement aux substrats conducteurs.

Mode indirect

Le mode de régénération ou mode indirect (*figure 10A*) permet de modifier indifféremment toute nature de substrat. Il consiste à mettre en œuvre la réaction de modification localisée du substrat par l'intermédiaire d'une espèce chimique qui est électrogénérée à la microélectrode. On effectue alors la micro-modification de surface dans une solution contenant un médiateur redox. Par oxydation à la microélectrode du médiateur redox, on peut électrogénérer une espèce réactive oxydante (voire un acide électrogénéré), tandis que la réduction à la microélectrode du médiateur

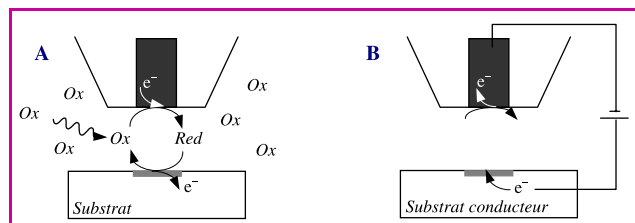


Figure 10 - Modes d'opérations du microscope électrochimique pour la modification localisée de surface, dans le cas où l'on désire une surface (en grisé : partie modifiée).

A : mode indirect ou de régénération : le réactif (un réducteur) est généré à la microélectrode et réduit le substrat ; B : mode direct : la microélectrode est utilisée comme contre-électrode (anode) de la réduction du substrat (cathode).

redox génère localement une espèce réductrice (voire une base électrogénérée).

On peut ainsi former des oxydants puissants (comme par exemple Br_2 par oxydation de Br^-) pour graver (abraser) localement des surfaces de Cu, GaAs ou Si [49]. La même stratégie permet aussi d'oxyder (et donc de détruire) localement des monocouches organiques assemblées sur du verre [50] et ainsi de créer des environnements protégés de taille micrométrique sur lesquels on fixe ensuite des entités biologiques (cellules, enzymes protéines...).

On peut aussi déposer des métaux sur des surfaces par réduction localisée [51]. Par exemple, la réduction localisée d'un film d'AgCl en Ag à l'aide d'hydroquinone électrogénérée à une microélectrode conduit au développement électrochimique d'une « électrographie » argentique, c'est-à-dire la transposition du développement d'une « photographie » argentique dans lequel l'induction optique est substituée par une induction électrochimique. Plus originalement, on peut dissoudre par oxydation la microélectrode pour générer un cation métallique (d'or ou de cobalt) qui sera réduit au substrat et donc y formera localement un dépôt métallique [52]. On peut également déposer localement des polymères conducteurs de type polythiophène ou polyaniline par oxydation [53] localisée du monomère correspondant. Une alternative originale consiste à utiliser une microélectrode pour acidifier localement (par oxydation de NO_2^-) une région d'un substrat conducteur afin d'y faciliter l'oxydation d'aniline pour l'y polymériser localement [54].

La modification de surface par microscopie électrochimique utilise largement des réactions de la chimie analytique en solution aqueuse. Pour l'essor de cette technique comme moyen de lithographier des surfaces, il est important d'étendre son champ d'application au vaste domaine de l'électrochimie organique. Ce domaine est largement moins abordé, certainement parce qu'il requiert des conditions expérimentales plus contraignantes (utilisation de solvants organiques anhydres, atmosphère contrôlée...) et met en jeu des mécanismes réactionnels parfois plus complexes.

Cet aspect est illustré dans le cas de la réduction localisée de matériaux organiques halogénés. C'est par exemple le cas de la réduction localisée de polymères fluorés (le Téflon[®], polytétrafluoroéthylène, ou le polychlorotrifluoroéthylène) ou de surfaces auto-assemblées de molécules organiques fluorées. Il s'agit de développer un outil de lithographie de ces surfaces réputées non mouillantes et chimiquement inertes afin de les rendre localement mouillantes, mais aussi chimiquement actives en y introduisant, à volonté, de nouvelles fonctionnalités chimiques. Cette réduction est difficile car elle conduit à la fragmentation d'une des liaisons covalentes les plus fortes, celle entre un atome de carbone et un atome de fluor ($E_{\text{L-C-F}} > 4 \text{ eV}$). Elle nécessite l'utilisation de réducteurs puissants, des radicaux-anions, $\text{M}^{\bullet-}$, obtenus comme sur la *figure 11A*, par réduction de médiateurs redox aromatiques M (comme le naphthalène avec un $E^0 < -2 \text{ V}$ /électrode au calomel), voire dans le cas des couches auto-assemblées fluorées du réducteur le plus puissant connu, l'électron solvaté (*figure 12A*) [15]. La microscopie électrochimique offre un moyen de lithographier sur des surfaces organiques fluorées hydrophobes non mouillantes des motifs hydrophiles mouillants. Il est intéressant de savoir fabriquer de telles surfaces présentant des contrastes de mouillage locaux, tout d'abord d'un point de vue fondamental pour la compréhension des mécanismes de mouillage sur surfaces chimiquement texturées [55]. Les expériences basées sur le concept de contraste de mouillage sont aussi

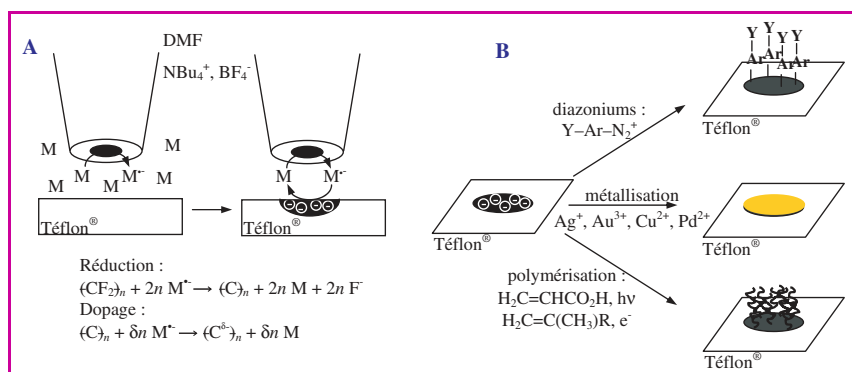


Figure 11 - A : processus de formation de couches carbonées dopées par réduction localisée du Téflon® par le radical anion d'un médiateur redox M, électrogénéré à une microélectrode plongeant dans une solution de M dans le diméthylformamide + 0,1 M NBu₄BF₄ ; B : fonctionnalisations sélectives par des synthons organiques, des métaux et des polymères, des couches carbonées obtenues par réduction localisée du Téflon®.

La réaction a lieu par mise en contact de la couche carbonée dopée avec une goutte d'une solution du précurseur *ad hoc*.

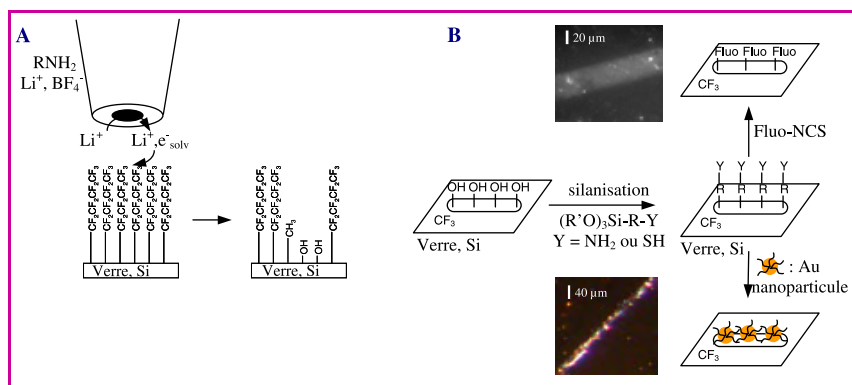


Figure 12 - A : réduction localisée de surfaces perfluorées par l'électron solvété électrogénéré à une microélectrode plongeant dans une solution d'éthylène diamine + 0,1 M LiBF₄ ; B : fonctionnalisation sélective de la zone réduite par silanisation spécifique, puis greffage de fluorescéineisothiocyanate (FITC : Fluo-N=C=S) ou immobilisation de nanoparticules d'or.

très intéressantes puisqu'elles permettent de visualiser très simplement et de caractériser l'énergie de surface des zones mouillantes de dimensions micrométriques obtenues par microscopie électrochimique. On révèle ainsi sur la *figure 13A* différents plots mouillants tracés par réduction localisée d'une surface de verre fluoré par SECM en trempant la surface traitée dans un liquide : les plots mouillants retiennent plus facilement le liquide. On peut également mettre en évidence sur la *figure 13B* un trait mouillant tracé par SECM par observation de condensation d'eau ou d'alcool sur la surface refroidie de l'échantillon : la condensation de liquide est plus facile sur les zones mouillantes. Ces propriétés des surfaces texturées par SECM pourraient être mise à profit pour une utilisation possible dans des dispositifs microfluidiques.

Dans le cas des polymères fluorés, la réduction localisée conduit à la formation d'un matériau carboné dopé, c'est-à-dire qui accumule des espèces réductrices pendant plusieurs minutes après la fin de sa formation. Le SECM permet d'appréhender le mécanisme de transformation du Téflon® en matériau carboné. On forme ainsi des micro-batteries carbonées de couleur noire (réservoir de charges négatives de volume < 200 pL) de dimensions micrométriques sur une surface blanche, isolante et inerte de Téflon®. On utilise les

propriétés conductrices et réductrices de ces micro-batteries pour les fonctionnaliser spécifiquement à l'aide de réactions chimiques qui ne peuvent avoir lieu sur le Téflon® inerte environnant. On peut par exemple faire réagir ces zones carbonées chargées et réductrices avec des réactifs réductibles. Comme indiqué sur la *figure 10B*, il est alors possible d'introduire localement diverses fonctionnalités chimiques sur une surface de Téflon® [56].

On métallise ces zones localement modifiées de Téflon® par mise en contact avec une solution d'un cation métallique. On fabrique ainsi des supports de Téflon® recouverts de palladium qui peuvent être utilisés (et recyclés) pour catalyser des réactions d'hydrogénation d'oléfines. La réduction d'ions aryldiazonium à une électrode conduit au greffage covalent d'un radical aryle à la surface de l'électrode [57]. Ce type de greffage est mis à profit pour immobiliser des groupements organiques choisis à la surface des zones modifiées de Téflon®.

On peut également engager ces zones localement modifiées de Téflon® pour y déposer sélectivement (sans affecter le Téflon® non modifié environnant) des polymères échangeurs d'ions. L'immobilisation d'un polymère ionique (acide polyacrylique, polymétacrylate-diméthylaminoéthyle, polyvinyl pyridine) s'opère en solution, soit par la polymérisation anionique initiée par réduction du monomère vinylique correspondant *via* la micro-batterie formée par réduction du Téflon®, soit par la polymérisation photo-assistée du monomère [56]. La microscopie électrochimique, dans le mode génération-collection, est indispensable pour mettre en évidence le greffage de ces films de polymères, alors que les techniques spectroscopiques classiques (UV, fluorescence) sont inopérantes. Elle permet de caractériser localement le processus d'extraction d'ions électroactifs de ces films échangeurs d'ions.

Dans le cas des surfaces fluorées auto-assemblées, obtenues par exemple par silanisation par des silanes perfluorés de surfaces de verre, de silicium ou de verres conducteurs en ITO, la réduction localisée conduit à la défluoruration partielle de la surface (> 60 %), son hydrogénation et sa réoxygénation. Dans le cas des surfaces de verre et silicium, il s'interprète par le dégreffage de silanes mais aussi la restauration de sites silanols (Si-OH) de surface. Ceux-ci permettent l'immobilisation spécifique de groupements fluorescents ou de nanoparticules d'or (*figure 12B*).

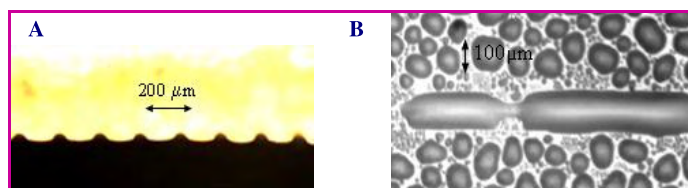


Figure 13 - Visualisation de zones mouillantes formées par réduction localisée de surfaces fluorées non mouillantes par SECM.

A : observation de l'accroche préférentielle d'un liquide (partie sombre) sur les plots mouillants ; B : observation de condensation préférentielle d'éthanol sur un trait mouillant.

L'avantage du mode de microfabrication par régénération est qu'il peut s'appliquer à n'importe quel type de substrat : isolant semi-conducteur ou conducteur, pourvu qu'il soit réductible ou oxydable. De plus, si la réaction entre l'espèce électrogénérée et le substrat régénère assez efficacement le médiateur redox de départ, on peut suivre quantitativement l'étendue de la modification du substrat grâce à l'évolution du courant qui traverse la microélectrode. On accède ainsi aux mécanismes impliqués dans les processus de transformation localisée du substrat. Par exemple, dans le cas de la réduction de polymères fluorés, on caractérise l'étape de nucléation et de croissance de la phase carbonée obtenue par réduction localisée de polymères fluorés, ce qui permet par la suite de cibler les paramètres expérimentaux qui contrôlent la microfabrication de ces substrats par microscopie électrochimique [56].

Plus la régénération est efficace et plus la réaction a lieu sur une zone restreinte du substrat et donc meilleure sera la résolution de la lithographie. Toutefois, cette condition n'est pas toujours assurée et la diffusion latérale des réactifs électrogénérés limite la résolution de la technique.

Une façon de limiter la diffusion latérale, et donc d'augmenter la résolution de la modification, consiste à augmenter la vitesse de balayage, v , de la microélectrode lors de la gravure de surface (figure 14B). Effectivement, comme indiqué précédemment, la convection induite par le mouvement de la microélectrode restreint le champ de concentration des espèces électrogénérées et focalise leur action sur une région plus petite du substrat. Pour des réactions de surface lentes, on devra maintenir la microélectrode pendant un temps de réaction suffisant au dessus de chaque point du substrat. Pour ne pas perdre en résolution et concilier temps de réaction suffisamment long et grande vitesse de balayage, on augmentera le nombre de balayages de la surface par la microélectrode.

Une autre stratégie utilise une « lentille chimique » pour focaliser la réaction de surface (figure 14C) [51]. On choisit alors un réactif électrogénéré chimiquement « instable » ou on le rend « instable » en le faisant réagir chimiquement en solution. Sa faible durée de vie l'empêche de diffuser en solution et confine sa réaction sur une zone du substrat de la dimension de la microélectrode.

Par exemple, pour déposer des lignes fines d'Ag sur un substrat immergé dans une solution de $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$, on électrogénère un acide à la microélectrode afin de dissocier localement le complexe d'argent en ion Ag^+ qui sera réduit spécifiquement au substrat [51]. Dans le cas de la modification de surface du Téflon[®], on peut effectuer la

réduction localisée en présence d'un monomère de type vinylique réductible par le radical anion qui engage la réduction du Téflon[®]. On focalise ainsi la réduction du substrat et sa polymérisation avec le monomère vinylique sur une zone qui peut être restreinte à la seule région du matériau en vis-à-vis du pourtour de la microélectrode, c'est-à-dire la zone de la microélectrode où le flux d'électrogénération du réducteur est maximal [56].

Conclusion et perspectives

L'essor de la microscopie électrochimique provient des développements conjoints des connaissances sur les microélectrodes comme outil d'analyse et des microscopies en champ proche comme outil d'imagerie de surface. Depuis lors, la SECM est devenu un outil indispensable pour la caractérisation de processus chimiques et électrochimiques locaux intervenant à des interfaces.

Elle permet ainsi de visualiser des zones chimiquement actives (électroactives, mais aussi électro-inactives) de surfaces. Son champ d'application est très vaste et s'étend de la science des matériaux (catalyse, corrosion...) à l'étude de systèmes biologiques. Dans le mode imagerie, l'utilisation du SECM est particulièrement prometteuse dans le domaine des biotechnologies. Ceci est notamment illustré par l'étude de cellules vivantes ou la caractérisation de biopuces fonctionnant sur le principe de détection par réactions enzymatiques.

Enfin, le SECM permet également la modification locale de surfaces de matériaux à partir de réactifs électrogénérés. Comparativement aux techniques conventionnelles de modification de surface telles que la photolithographie ou l'impression par contact, le SECM possède l'avantage de pouvoir initier un grand nombre de réactions chimiques et électrochimiques sur divers types de matériaux. L'émergence de sondes nanométriques performantes et « faciles » à produire, ou encore le développement de dispositifs à sondes multiples, devraient rendre cette technique fortement attractive dans le domaine des nano- et biotechnologies, tant pour la fabrication que pour la visualisation et la caractérisation chimique de nano-objets.

Références

- [1] Liu H., Fan F.-R.F., Lin C.W., Bard A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 3838.
- [2] Engstrom R.C., Weber M., Wunder D.J., Burgess R., Winquis S., *Anal. Chem.*, **1986**, *58*, p. 844.
- [3] *Scanning Electrochemical Microscopy*, A.J. Bard, M.V. Mirkin (eds), Marcel Dekker, New York, **2001**.
- [4] Wittstock G., Burchardt M., Pust S.E., Shen Y., Zhao C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1584.
- [5] Sun P., Laforge F.O., Mirkin M.V., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, *9*, p. 802.
- [6] Balthes N., Thouin L., Amatore C., Heinze J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 1431.
- [7] Kanoufi F., Cannes C., Zu Y., Bard A.J., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 8951.
- [8] Barker A.L., Unwin P.R., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 12019.
- [9] Shao Y., Mirkin M.V., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, p. 9915.
- [10] Amemiya S., Bard A.J., *Anal. Chem.*, **2000**, *72*, p. 4940.
- [11] Barker A.L., Unwin P.R., Amemiya S., Zhou J., Bard A.J., *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, p. 7260.
- [12] Liljeroth P., Vanmaekelbergh D., Ruiz V., Kontturi K., Jiang H., Kauppinen E., Quinn B.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 7126.
- [13] Liu B., Bard A.J., Mirkin M.V., Creager S.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 1485.
- [14] Kanoufi F., Cannes C., Bard A.J., *Langmuir*, **2002**, *18*, p. 8134.
- [15] Combellas C., Fuchs A., Kanoufi F., Brevet français, **2005**, N° 05 05704, extension internationale du 06/06/2006.
- [16] Ghilane J., Hauquier F., Fabre B., Hapiot P., *Anal. Chem.*, **2006**, *78*, p. 6019.

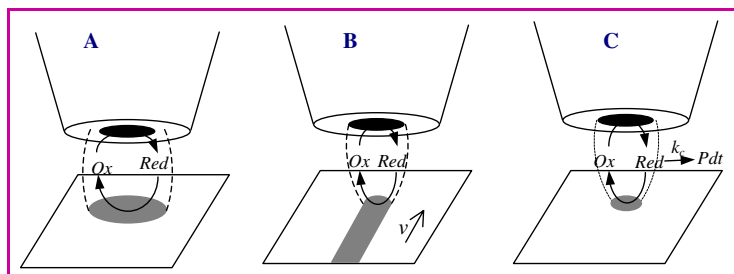


Figure 14 - Amélioration de la résolution d'écriture par SECM en mode indirect.

A : sans amélioration ; B : focalisation des espèces électrogénérées par augmentation de la convection générée par le déplacement à grande vitesse v de la microélectrode ; C : focalisation des espèces par réaction chimique de Red en solution : « lentille chimique ».

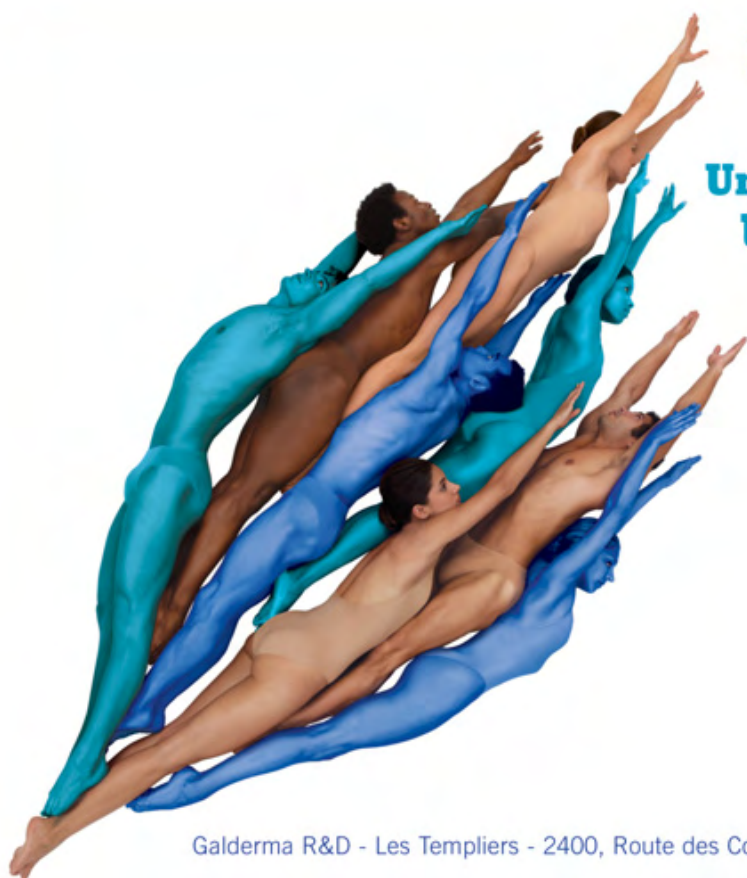
- [17] Longobardi F., Cosma P., Milano F., Agostiano A., Mauzeroll J., Bard A.J., *Anal. Chem.*, **2006**, *78*, p. 5046.
- [18] Abbou J., Anne A., Demaille C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 10095.
- [19] Quinto M., Jenekhe S.A., Bard A.J., *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, p. 2824.
- [20] Etienne M., Schulte A., Mann S., Jordan G., Dietzel I.D., Schuhmann W., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, p. 3682.
- [21] Bertocello P., Ciani I., Li F., Unwin P.R., *Langmuir*, **2006**, *22*, p. 10380.
- [22] Scott E.R., White H.S., Phipps J.B., *Anal. Chem.*, **1993**, *65*, p. 1537.
- [23] Kueng A., Kranz C., Lugstein A., Bertagnolli E., Mizaikoff B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, p. 3238.
- [24] Zhao C., Wittstock G., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, p. 3145.
- [25] Evans S.A.G., Elliott J.M., Andrews L.M., Bartlett P.N., Doyle P.J., Denuault G., *Anal. Chem.*, **2002**, *74*, p. 1322.
- [26] Zhu R., Macfie S.M., Ding Z., *J. Exp. Bot.*, **2005**, *56*, p. 2831.
- [27] Kurulugama R.T., Wipf D.O., Takacs S.A., Pongmayteegul S., Garris P.A., Baur J.E., *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 1111.
- [28] Pailleret A., Oni J., Reiter S., Isik S., Etienne M., Bedioui F., Schuhmann W., *Electrochem. Comm.*, **2005**, *5*, p. 847.
- [29] Guo J., Amemiya S., *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 2147.
- [30] Feng W., Rotenberg S.A., Mirkin M.V., *Anal. Chem.*, **2003**, *75*, p. 4148.
- [31] Wightman R.M., *Science*, **2006**, *311*, p. 1570.
- [32] Amatore C., *L'Act. Chim.*, oct. **1998**, p. 87.
- [33] Amatore C., Arbault S., Bonifas I., Bouret Y., Erard M., Guille M., *Chem. Phys. Chem.*, **2003**, *4*, p. 147.
- [34] Combellas C., Fermigier M., Fuchs A., Kanoufi F., *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 7966.
- [35] Gabrielli C., Huet F., Keddad M., Rousseau P., Vivier V., *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, p. 11620.
- [36] Macpherson J.V., Unwin P.R., *Anal. Chem.*, **2001**, *73*, p. 550.
- [37] Burt D.P., Wilson N.R., Weaver J.M.R., Dobson P.S., Macpherson J.V., *Nano Lett.*, **2005**, *5*, p. 639.
- [38] Zoski C.G., Simjee N., Guenat O., Koudelka-Hep M., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, p. 62.
- [39] Völker E., González Inchauspe C., Calvo E.J., *Electrochem. Comm.*, **2006**, *8*, p. 179.
- [40] Jayaraman S., Hillier A.C., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 5221.
- [41] Wilburn J.P., Wright D.W., Cliffl D.E., *Analyst*, **2006**, *131*, p. 311.
- [42] Kasai S., Yokota A., Zhou H., Nishizawa M., Niwa K., Onouchi T., Matsue T., *Anal. Chem.*, **2000**, *72*, p. 5761.
- [43] Fortin E., Mailley P., Lacroix L., Szunerits S., *Analyst*, **2006**, *131*, p. 186.
- [44] Wang J., Zhou F., *J. Electroanal. Chem.*, **2002**, *537*, p. 95.
- [45] Carano M., Lion N., Abid J.P., Girault H.H., *Electrochem. Comm.*, **2004**, *6*, p. 1217.
- [46] Combellas C., Fuchs A., Kanoufi F., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, p. 3612.
- [47] Tenent R.C., Wipf D.O., *J. Electrochem. Soc.*, **2003**, *150*, p. E131.
- [48] Kranz C., Ludwig M., Graub H.E., Schuhmann W., *Adv. Mater.*, **1995**, *7*, p. 38.
- [49] Zu Y., Xie L., Mao B., Tian Z., *Electrochim. Acta*, **1998**, *43*, p. 1683.
- [50] Kaji H., Tsukidate K., Matsue T., Nishizawa M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 15026.
- [51] Hess C., Borgwarth K., Ricken C., Ebling D.G., Heinze J., *Electrochim. Acta*, **1997**, *42*, p. 3065.
- [52] Ammann E., Mandler D., *J. Electrochem. Soc.*, **2001**, *148*, p. C533.
- [53] Borgwarth K., Rohde N., Ricken C., Hallensleben M.L., Mandler D., Heinze J., *Adv. Mater.*, **1999**, *11*, p. 1221.
- [54] Zhou J., Wipf D.O., *J. Electrochem. Soc.*, **1997**, *144*, p. 1202.
- [55] Voir références citées dans : Fuchs A., Kanoufi F., Combellas C., Shanahan M.E.R., *Coll. Surf. A : Physicochem. Eng. Aspects*, **2007**, *307*, p. 7.
- [56] Voir références citées dans : Combellas C., Nunige S., Kanoufi F., *Chem. Mat.*, **2007**, *19*, p. 3830.
- [57] Pinson J., Podvorica F.I., *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, p. 429.



Frédéric Kanoufi

est chargé de recherche au Laboratoire Environnement et Chimie Analytique, ESPCI*.

* Laboratoire Environnement et Chimie Analytique, CNRS UMR 7121, ESPCI, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05.
Courriel : frederic.kanoufi@espci.fr



Imaginatif. Innovant.

Un laboratoire de dermatologie unique en son genre.

- Un investisseur de tout premier plan en recherche dermatologique
- Une R&D de pointe à vocation internationale
- Exclusivement dédié à l'innovation thérapeutique, correctrice et esthétique

Leader mondial en dermatologie, Galderma va plus loin pour offrir des solutions thérapeutiques innovantes permettant aux médecins d'améliorer la santé des patients.

Galderma R&D - Les Templiers - 2400, Route des Colles - 06410 BIOT

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



www.galderma.com

Réactions à économie d'atome

Cycloisomérisations d'alcynes catalysées par des métaux de transition

Véronique Michelet

Résumé

Cet article décrit quelques exemples récents issus des réactions de cycloisomérisation des alcynes. Les versions intramoléculaires d'addition de nucléophiles oxygénés sur des alcynes sont présentées. Selon le métal et les conditions réactionnelles, les processus de cyclisation sont de type *endo* ou *exo* et permettent d'accéder à des structures cycliques de type cétales ou lactones fonctionnalisés. L'utilisation de métaux comme l'iridium ou l'or a permis de mettre en évidence de nouvelles sélectivités et réactivités des alcynes, conduisant ainsi à des précurseurs de produits naturels ou d'intérêt biologique. L'addition de nucléophiles carbonés a également été largement étudiée. Dans le cas des énynes, l'utilisation récente des complexes de platine et d'or a permis de découvrir de nouveaux réarrangements et réactions en tandem à économie d'atome.

Mots-clés

Catalyse, cycloisomérisation, alcynes fonctionnalisés, économie d'atome, réaction tandem.

Abstract

Metal-catalyzed cycloisomerization reactions of functionalized alkynes

This article describes some recent examples concerning the metal-catalyzed cycloisomerization reactions of functionalized alkynes. The intramolecular addition of oxygen-containing nucleophiles to alkynes leads to ketals or lactones. The addition occurs through an *exo* or *endo* process depending on the metal and conditions. The use of iridium or gold catalysts had allowed the discovery of novel selectivity affording an easy access to some important building blocks for organic synthesis. The addition of carbon-nucleophile has been widely performed in the presence of transition metal. In the case of enynes, some very peculiar reactivity may be found, especially novel tandem reactions have been discovered and exemplified in the presence of platinum and gold.

Keywords

Catalysis, cycloisomerization, functionalized alkynes, atom economy, tandem reactions.

La gestion des ressources énergétiques, des matières premières, et les problèmes d'environnement ont été analysés lors de sommets mondiaux sous l'égide des Nations-Unies à Rio de Janeiro en 1992, puis à Johannesburg en 2002 [1]. Des priorités politiques dans des domaines variés tels que l'économie, la recherche, la santé, le développement industriel ou encore l'éducation ont été établies pour favoriser un développement dit durable dans les années à venir.

Dans le domaine de la chimie, et en étroite collaboration avec l'agence américaine pour la protection de l'environnement (« US Environmental Protection Agency »), Paul Anastas et John Warner ont introduit le concept de « chimie verte » et placé la catalyse parmi les douze principes énoncés [2]. La catalyse représente ainsi l'un des points centraux d'une chimie moderne : elle permet en effet de limiter les quantités de réactifs utilisées, d'économiser l'énergie en augmentant l'efficacité des procédés et de faciliter les séparations en augmentant les sélectivités.

Parmi les nombreuses réactions catalytiques développées dans la littérature, un intérêt particulier a été accordé aux réactions de cycloisomérisation qui répondent également au souci d'économie d'atome puisque l'ensemble du squelette de départ d'une molécule se retrouve en fin de réaction, sans production de déchets. Les alcynes sont des éléments fonctionnels susceptibles de participer à des réactions de cycloisomérisation lorsqu'ils sont complexés à des acides de Lewis, et de subir des additions nucléophiles d'hétéroatomes ou de dérivés carbonés [3]. L'addition intramoléculaire de

nucléophiles oxygénés permet d'accéder aisément à des hétérocycles, précurseurs de produits naturels ou d'intérêt biologique. Lorsque le nucléophile est un alcène, il est possible d'observer des réarrangements originaux en présence de métaux de transition (figure 1). Les énynes ont une place

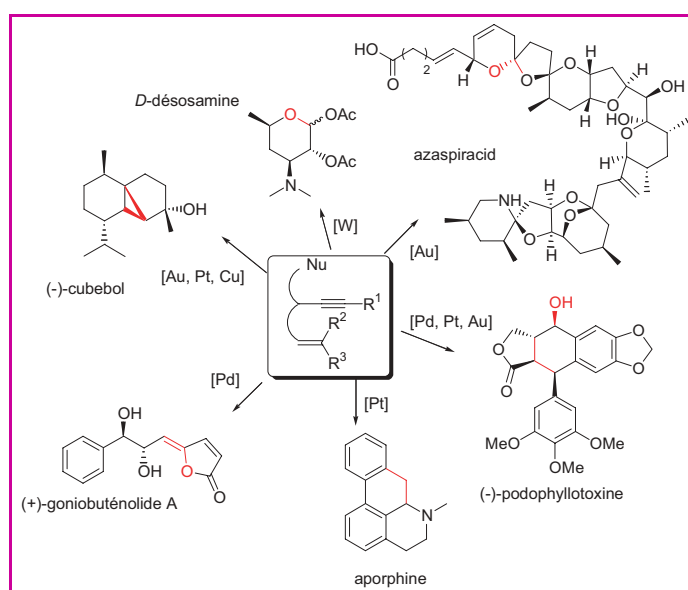


Figure 1 - Quelques exemples d'accès à des molécules naturelles et d'intérêt biologique.

tout à fait spéciale en catalyse et leur réactivité permet d'envisager la découverte de nouvelles réactions.

Parmi les métaux de transition les plus utilisés, le palladium reste le maître incontestable à la fois pour la mise au point des réactions et pour la diversité des structures obtenues. La percée de métaux comme le platine ou plus récemment l'or en catalyse a permis de découvrir de nouveaux réarrangements ainsi que de nouvelles réactivités [4].

Addition de nucléophiles oxygénés

La synthèse d'hétérocycles fait l'objet de nombreuses études [3] et les processus intramoléculaires permettent de réaliser la construction de squelettes précurseurs de molécules d'intérêt biologique [5]. Le palladium est de loin le métal le plus utilisé et a permis de concevoir des processus en tandem [6] et d'augmenter la complexité des structures formées. L'accès aux unités furaniques et pyraniques, intermédiaires clés en synthèse, a été développé en mettant à profit les réactions d'hydroalkoxylation intramoléculaire catalysées par des métaux de transition (figure 2) [7]. La cyclisation d'alcools ou de dérivés carbonylés conduit aux unités furaniques selon des processus totalement stéréo- et régiosélectifs. Dans le cas des dérivés carbonylés de types cétones ou aldéhydes, ce sont les formes énols ou hémiacétals qui réagissent pour conduire aux dérivés désirés. La synthèse de furanes, de pyranes et de benzofuranes hautement fonctionnalisés peut alors être effectuée par des séquences d'hydroalkoxylation suivies d'un couplage avec un dérivé halogéné ou allylique, ou d'une réaction de carbonylation [3, 5-6].

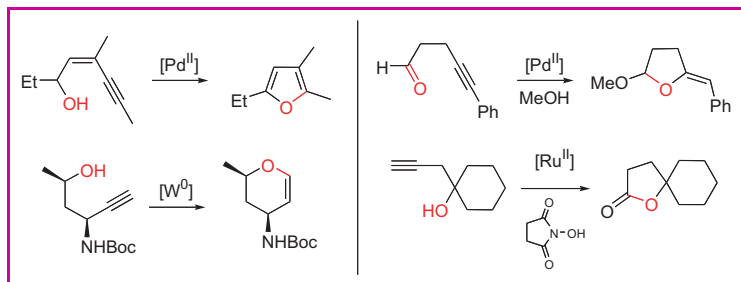


Figure 2 - Cycloisomérisation des alcools catalysées par divers complexes organométalliques.

D'autres métaux que le palladium ont également été utilisés avec succès comme catalyseurs de type acide de Lewis dans la réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire [3]. Dans la majorité des cas, les mêmes intermédiaires réactionnels sont observés et les cyclisations ont lieu selon un processus *exo*. Néanmoins, dans le cas du tungstène, du rhodium et du ruthénium, des cyclisations de type *endo* sont observées [8]. Le piégeage d'intermédiaire réactionnel a permis de développer une réaction de cycloisomérisation/oxydation en présence de *N*-hydroxysuccinimide conduisant à la formation de γ -butyrolactones [9].

Dans ce domaine, nous avons récemment étudié la cyclisation d'alcools bis-homopropargyliques en présence de complexes d'iridium et d'or. Les alcools et diols de départ ont été préparés selon des méthodes classiques d'alkylation, de réduction et de protection. Les complexes d'iridium se sont avérés particulièrement intéressants puisqu'une nouvelle réactivité a été observée dans des conditions très douces, à température ambiante, pour les diols et alcools protégés (figure 3) [10].

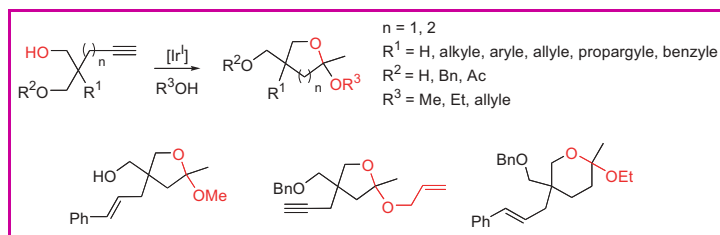


Figure 3 - Réaction tandem cycloisomérisation/hydroalkoxylation des alcools.

L'addition intramoléculaire d'un alcool s'accompagne d'une addition tandem intermoléculaire du solvant utilisé. En particulier, le méthanol, l'éthanol ou l'alcool allylique ont été introduits efficacement sur des structures furaniques ou pyraniques fonctionnalisées. Les complexes d'or ont présenté une sélectivité différente. En particulier, dans le cas des diols, le deuxième alcool participe cette fois à la réaction et des dérivés de type acétals bicycliques [2.2.1], [2.2.2] ou [3.2.1] sont isolés avec d'excellents rendements (figure 4) [11]. D'autres travaux concernant ces réactions de cyclisation d'alcool en présence de complexes d'or sont apparus depuis dans la littérature et ont permis l'application de cette méthodologie à la synthèse de produits naturels [12].

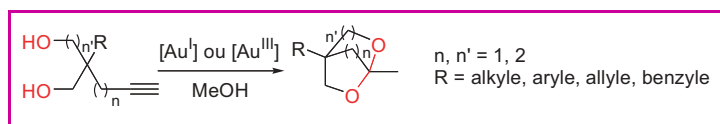


Figure 4 - Cycloisomérisation d'alcools bis-homopropargyliques.

L'addition d'acides carboxyliques sur les alcynes a également été étudiée en présence de métaux de transition. Historiquement, ce sont le mercure et les sels d'argent qui ont été utilisés comme catalyseurs de cette réaction mais, pour des raisons de toxicité du métal ou du solvant utilisé, l'efficacité d'autres métaux a été étudiée [3, 5-6]. La mise au point de réactions tandem couplage/cyclisation catalysées par des complexes de palladium ou de nickel a été décrite. Le piégeage d'intermédiaire réactionnel par des dérivés halogénés, des dérivés carbonylés α,β -insaturés ou des acétates propargyliques a conduit à des lactones hautement fonctionnalisées de stéréochimie (*E*) (figure 5) [6, 13].

Ayant démontré l'efficacité des complexes d'or pour la cyclisation d'alcools, nous avons envisagé d'étudier leur implication dans la formation de lactones. La cyclisation d'acides carboxyliques a été optimisée et est réalisée dans des conditions très douces pour conduire aux lactones fonctionnalisées [14]. De nombreux groupements fonctionnels sont compatibles avec les conditions réactionnelles. La sélectivité est majoritairement en faveur d'une cyclisation *exo*, avec une addition en *anti* du nucléophile par rapport au complexe alcyne-métal. D'une

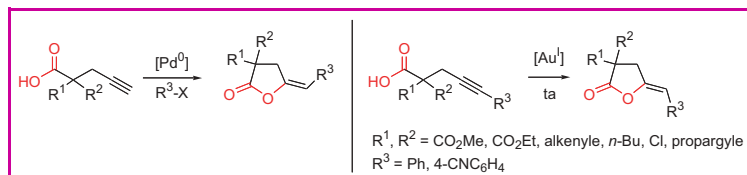


Figure 5 - Cycloisomérisations d'acides carboxyliques acétyléniques catalysées par des complexes de palladium et d'or.

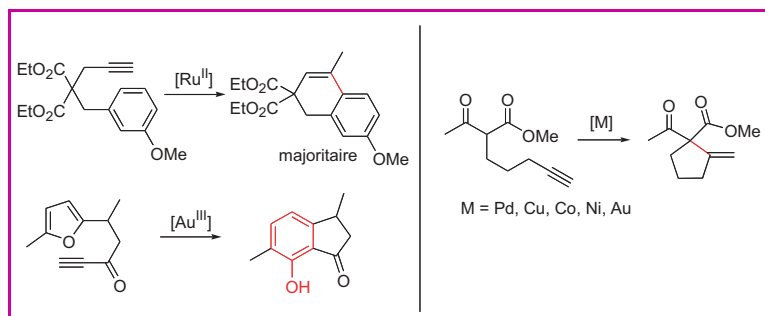


Figure 6 - Formations de liaisons C-C catalysées par des complexes organométalliques.

façon tout à fait complémentaire avec les méthodologies développées en présence de palladium [6, 13], les lactones de stéréochimie (*Z*) sont ici obtenues.

Addition de nucléophiles carbonés

L'efficacité des métaux de transition s'est également illustrée pour la formation de liaison carbone-carbone par addition intramoléculaire de composés insaturés ou de dérivés carbonyles sur les alcynes. Les réactions de cycloisomérisation d'arylalcynes en présence de Ru(II), de Pt(II), d'In(III), de Ga(III) ou d' Au(III) permettent d'accéder par exemple à des squelettes de type dihydronaphtalènes, dihydrobenzocycloheptènes ou phénanthrènes (figure 6) [15]. Cette méthode a été appliquée avec succès à la synthèse d'alkaloïdes naturels de la famille de l'aporphine. Une nouvelle réaction a été découverte lors de l'étude de la cycloisomérisation de furanes acétyléniques en présence d' AuCl₃ [16] conduisant à la formation exclusive d'indanones, qui sont des intermédiaires clés dans la synthèse de produits naturels comme le sesquiterpène jungianol. La réaction de Conia-ène est également une méthode moderne et générale de formation de carbocycles fonctionnalisés [17] (figure 6).

Dans le cas où le nucléophile carboné est un alcène, c'est-à-dire pour des molécules de type ényne, des réactivités et sélectivités tout à fait particulières sont observées. La chimie des énynes est en effet extrêmement riche et permet la préparation d'hétéro- et de carbocycles variés en fonction du métal choisi (Pd, Ir, Ru, Ni, Ti, Co, Rh, Pt, Au) et de l'ényne [4b]. L'équipe de Barry Trost (Université de Stanford) a sans nul doute été pionnière dans l'étude et le développement de ces réactions de cycloisomérisation de type « Alder-ene » et a démontré son grand intérêt dans la synthèse totale de produits naturels [18]. Les développements les plus récents utilisent des catalyseurs d'or et de platine [4]. La présence de fonctions nucléophiles et électrophiles dans la molécule autorise la formation en tandem de plusieurs liaisons, créant ainsi des structures polycycliques complexes à partir de précurseurs simples d'accès (figure 7) [19]. Ces réarrangements catalysés par des complexes d'or ou de platine représentent une voie d'accès rapide aux produits naturels de la famille des terpènes et des caranes [4].

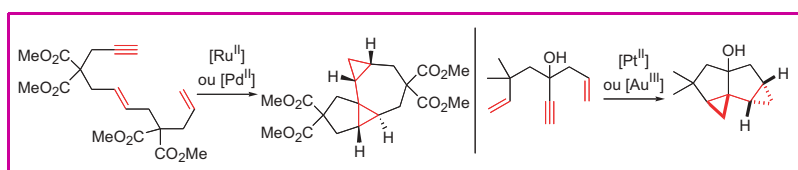


Figure 7 - Réactions tandem - Cycloisomérisation d'énynes.

Nous nous intéressons aux réactions de cycloisomérisation d'ényne-1,6 en présence de divers nucléophiles extérieurs (oxygénés, azotés ou carbonés). L'addition d'eau suivie de la cyclisation d'éthers propargyliques avait été découverte en présence de complexes hydrosolubles du palladium [20]. Cette réaction totalement diastéréosélective et donc idéale en terme d'économie d'atome a été étudiée d'un point de vue mécanistique et a permis de proposer une nouvelle voie d'accès à des lignanes de la famille de la podophyllotoxine aux propriétés cytotoxiques (figure 8) [21].

Les travaux les plus récents dans le domaine ont montré l'efficacité des complexes du mercure, du platine et d'or, et sont développés par notre groupe et d'autres équipes [22-23]. La première version asymétrique a été décrite en présence d'un complexe de Pt(II) associé à une monophosphine atropoisomère Ph-BINEPINE, et conduit à des alcools et éthers avec de bons excès énantiomériques (figure 9) [22]. Nous avons également récemment mis au point un système catalytique efficace et général à base d' Au(III) [24]. L'utilisation d'autres nucléophiles que l'eau ou des alcools est possible : en particulier, la découverte de la réaction tandem de type Friedel-Crafts/cyclisation permet d'introduire des aromatiques riches en électrons et de cycliser tous les énynes-1,6 de façon totalement diastéréosélective [25] (figure 8).

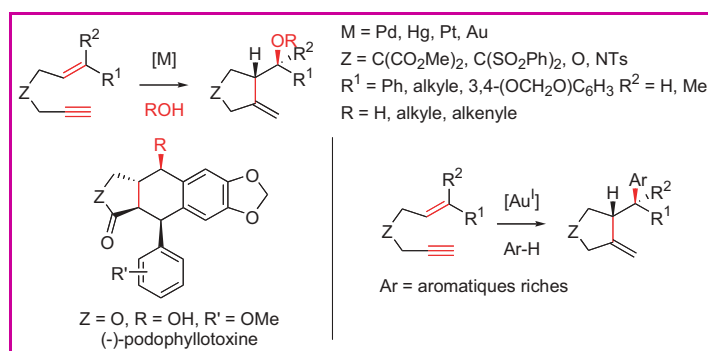


Figure 8 - Réactions d'alkoxycyclisation et de type Friedel-Crafts/cyclisation.

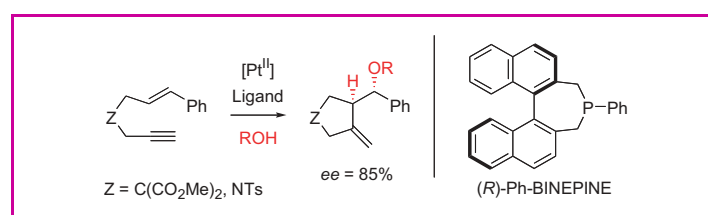


Figure 9 - Réaction d'alkoxycyclisation asymétrique.

Conclusion

La catalyse permet donc d'accéder à des structures cycliques fonctionnalisées dans des conditions douces. Les additions de nucléophiles oxygénés ou carbonés sur les alcynes catalysées par des métaux de transition ont donc connu des développements récents, en particulier en présence de métaux comme le platine ou l'or. Selon le métal utilisé et le substrat, la découverte de nouvelles sélectivités et de nouvelles réactions permet la préparation de molécules complexes, aux squelettes élaborés à partir de précurseurs très simples à préparer.

Les développements futurs sont nombreux et permettront sans doute, grâce à une compréhension plus précise de certains mécanismes réactionnels, d'accéder à des molécules encore plus diversifiées, précurseurs de produits naturels et d'intérêt biologique.

Les exemples de réactions en tandem et idéales en terme d'économie d'atome en version chirale permettant de contrôler plusieurs centres stéréogènes au cours du même processus restent encore peu nombreux [4, 22, 26] ; ils feront probablement l'objet des recherches futures dans le domaine des réactions de cycloisomérisation.

Références

- Eissen M.E., Metzger J.O., Schmidt E., Schneidewind U., 10 years after Rio - Concepts on the contribution of chemistry to a sustainable development, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 414.
- Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- Alonso F., Beletskaya I.P., Yus M., Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom-hydrogen bonds to alkynes, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 3079.
- a) Fürstner A., Davies P.W., Catalytic carbophilic activation: catalysis by platinum and gold π acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 3410 ; b) Hashmi A.S.H., Hutchings G.J., Gold catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 7896.
- Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E.-I. Negishi (ed), John Wiley & Sons, **2002** ; Balme G., Monteiro N., Bouyssi D., p. 2245 ; Hosokawa T., Murahashi S.-I., p. 2169 ; Xu C., Negishi E.-I., p. 2289.
- Balme G., Bouyssi D., Monteiro N., Palladium-mediated cascade or multicomponent reactions: a new route to carbo- and heterocyclic compounds, *Pure & Appl. Chem.*, **2006**, *78*, p. 231.
- a) Qing F.-L., Gao W.-Z., Ying J., Synthesis of 3-trifluoroethylfurans by palladium-catalyzed cyclization-isomerization of (Z)-2-alkynyl-3-trifluoromethyl allylic alcohols, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 2003 ; b) Asao N., Nogami T., Takahashi K., Yamamoto Y., Pd(II) acts simultaneously as a Lewis acid and as a transition-metal catalyst: synthesis of cyclic alkenyl ethers from acetylenic aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 764.
- a) McDonald F.E., Alkynol endo-cycloisomerizations and conceptually related transformations, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, p. 3103 ; b) Trost B.M., Rhee Y.H., A Rh(I)-catalyzed cycloisomerization of homo- and bis-homopropargylic alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, p. 7482 ; c) Bruneau C., Dixneuf P.H., Selective transformations of alkynes with ruthenium catalysts, *Chem. Commun.*, **1997**, p. 507.
- Trost B.M., Rhee Y.H., Ruthenium-catalyzed cycloisomerization-oxidation of homopropargyl alcohols. A new access to γ -butyrolactones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 11680.
- Genin E., Antoniotti S., Michelet V., Genêt J.-P., An Ir^I-catalyzed exo-selective tandem cycloisomerization/hydroalkoxylation of bis-homopropargylic alcohols at room temperature, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4949.
- Antoniotti S., Genin E., Michelet V., Genêt J.-P., Highly efficient access to strained bicyclic ketals via gold-catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 9976.
- a) Belting V., Krause N., Gold-catalyzed tandem cycloisomerization-hydroalkoxylation of homopropargylic alcohols, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 4489 ; b) Nolan S.P., Catalytic gold rush, *Nature*, **2007**, *445*, p. 496 ; c) Li Y., Zhou F., Forsyth C.J., Gold(I)-catalyzed bis-spiroketalization: synthesis of the trioxadispiroketal-containing A-D rings of azaspiracid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 279.
- a) Cavicchioli M., Bouyssi D., Goré J., Balme G., Palladium-mediated intramolecular cyclization of substituted pentynoic acids. A new route to γ -arylidenebutyrolactones, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 1429 ; b) Bouyssi D., Goré J., Balme G., Easy access to 5-(E)-alkynylidene tetrahydro-2 furanones by a palladium catalyzed process, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, p. 2811 ; c) Arcadi A., Burini A., Cacchi S., Delmastro M., Marinelli F., Pietroni B.R., Palladium-catalyzed reaction of vinyl triflates and vinyl/aryl halides with 4-alkynoic acids: regio- and stereoselective synthesis of (E)-delta.-vinyl/aryl-gamma.-methylene-gamma.-butyrolactones, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, p. 967.
- Genin E., Toullec P.Y., Antoniotti S., Brancour C., Genêt J.-P., Michelet V., Room temperature Au(I)-catalyzed exo-selective cycloisomerization of acetylenic acids - An entry to functionalized γ -lactones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 3112.
- a) Chatani N., Inoue H., Ikeda T., Murai S., Ru(II)- and Pt(II)-catalyzed cycloisomerization of ω -aryl-1-alkynes. Generation of carbocationic species from alkynes and transition metal halides and its interception by an aromatic ring, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 4913 ; b) Inoue H., Chatani N., Murai S., Cycloisomerization of ω -aryl-1-alkynes: GaCl₃ as a highly electrophilic catalyst for alkyne activation, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 1414 ; c) Mamame V., Hannen P., Fürstner A., Synthesis of phenanthrenes and polycyclic heteroarenes by transition-metal catalyzed cycloisomerization reactions, *Chem. Eur. J.*, **2004**, p. 4556.
- a) Hashmi A.S.K., Frost T.M., Bats J.W., Highly selective gold-catalyzed arene synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 11553 ; b) Hashmi A.S.K., Dings L., Bats J.W., Fisher P., Frey W., Gold catalysis: efficient synthesis and structural assignment of jungianol and epi-jungianol, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, p. 4339.
- a) Bouyssi D., Monteiro N., Balme G., Intramolecular carbocupration reaction of unactivated alkynes bearing a stabilized nucleophile: application to the synthesis of iridoid monoterpenes, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 1297 ; b) Cruciani P., Stammler R., Aubert C., Malacria M., New cobalt-catalyzed cycloisomerization of ε -acetylenic β -keto esters. Application to a powerful cyclization reactions cascade, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 2699 ; c) Kennedy-Smith J.J., Staben S.T., Toste F.D., Gold(I)-catalyzed conia-ene reaction of β -ketoesters with alkynes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 4526 ; d) Corkey B.K., Toste F.D., Catalytic enantioselective conia-ene reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 17168.
- a) Trost B.M., On inventing reactions for atom economy, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, p. 695 ; b) Trost B.M., Toste F.D., Pinkerton A.B., Non-metathesis ruthenium-catalyzed C-C bond formation, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 2067 ; c) Aubert C., Buisine O., Malacria M., The behavior of 1,*n*-enynes in the presence of transition metals, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 813 ; d) Bruneau C., electrophilic activation and cycloisomerization of enynes: a new route to functional cyclopropanes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44*, p. 2328.
- a) Chatani N., Kataoka K., Murai S., Construction of novel polycyclic ring systems by transition-metal-catalyzed cycloisomerization of ene-enynes. Interception of a carbenoid intermediate in skeletal reorganization of enynes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 9104 ; b) Mainetti E., Mouriès V., Fensterbank L., Malacria M., Marco-Contelles J., The Effect of a hydroxy protecting group on the PtCl₂-catalyzed cyclization of dienyne. A novel, efficient, and selective synthesis of carbocycles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2132 ; c) Gagosz F., Unusual Gold(I)-catalyzed isomerization of 3-hydroxylated 1,5-enynes: highly substrate-dependent reaction manifolds, *Org. Lett.*, **2006**, *7*, p. 4129.
- Galland J.-C., Savignac M., Genêt J.-P., Carbohydroxypalladation reactions in aqueous medium: an efficient route to 3-(1-hydroxyaryl)tetrahydrofurans, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 8695.
- a) Nevado C., Charruault L., Michelet V., Nieto-Oberhuber C., Muñoz M.P., Méndez M., Rager M.-N., Genêt J.-P., Echavarren A.M., On the mechanism of carbohydroxypalladation of enynes. Additional insights on the cyclization of enynes with electrophilic metal complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, p. 706 ; b) Charruault L., Michelet V., Genêt J.-P., Pd-catalyzed route to (\pm)-podophyllotoxin skeleton. Synthesis of the aryltetralin derivative, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 4757.
- a) Charruault L., Michelet V., Taras R., Gladioli S., Genêt J.-P., Functionalized carbo- and heterocycles via Pt-catalyzed asymmetric alkoxylation of 1,6-enynes, *Chem. Commun.*, **2004**, p. 850 ; b) Michelet V., Charruault L., Gladioli S., Genêt J.-P., Alkoxy- and hydroxycyclization of enynes catalyzed by Pd(II) and Pt(II) catalysts, *Pure and Appl. Chem.*, **2006**, *78*, p. 397.
- a) Nieto-Oberhuber C., Muñoz M.P., Lopez S., Jimenez-Nunez E., Nevado C., Herrero-Gomez E., Raducan M., Echavarren A.M., Gold(I)-catalyzed cyclizations of 1,6-enynes: alkoxylation and exo/endo skeletal rearrangements, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, p. 1677 et réf. citées ; b) Buzas A.K., Istrate F.M., Gagosz F., Gold(I)-catalyzed 5-endo hydroxy- and alkoxylation of 1,5-enynes: efficient access to functionalized cyclopentenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1141 ; c) Nishizawa M., Yadav V.K., Skwarczynski M., Takao H., Imagawa H., Sugihara T., Mercuric triflate catalyzed hydroxylation carbocyclization of 1,6-enynes, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, p. 1609.
- Genin E., Leseurre L., Toullec P.Y., Genêt J.-P., Michelet V., Gold-catalyzed hydroxy- and alkoxylation of functionalized enynes, *Synlett*, **2007**, p. 1780.
- Toullec P.Y., Genin E., Leseurre L., Genêt J.-P., Michelet V., Room temperature Au(I)-catalyzed C-C bond formations via a tandem Friedel-Crafts' type addition/carbocyclization reaction process, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 7427.
- Fairlamb I.J.S., Asymmetric cycloisomerization of 1,6- and 1,7-enynes by transition-metal catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 1048.



Véronique Michelet

est directeur de recherche CNRS au Laboratoire de synthèse sélective organique et produits naturels, ENSCP*.

* Laboratoire de synthèse sélective organique et produits naturels, UMR 7573, École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

Courriel : veronique-michelet@enscp.fr

Quand Raymond Queneau rencontre Primo Levi

Jean-Claude Bollinger

Résumé	Partant des interférences entre chimie et littérature générale, l'auteur compare quelques aspects des œuvres de Raymond Queneau (1903-1976) et de Primo Levi (1919-1987). Sont en particulier évoqués les textes à propos de la classification périodique des éléments et de la synthèse des polymères.
Mots-clés	Raymond Queneau, Primo Levi, classification périodique, polymères.
Abstract	When Raymond Queneau meets Primo Levi A study is made about many appearances of chemistry in poems and books by Raymond Queneau (1903-1976). Some similarities with the works of Primo Levi (1919-1987) are pointed, mainly concerning the periodic table of elements and polymer synthesis.
Keywords	Raymond Queneau, Primo Levi, periodic table, polymer synthesis.

Science et littérature sont deux sœurs pas si ennemies que l'on pourrait se l'imaginer *a priori* [1 et réf. citées]. Mon propos sera de mettre en valeur certaines correspondances entre ces deux contemporains que sont Raymond Queneau (1903-1976) et Primo Levi (1919-1987), en particulier en ce qui concerne deux thèmes : la classification périodique des éléments et les matières plastiques.

Chimie et littérature

Une anthologie pour enfants et adolescents présente *La science en poésie* [2], où l'on rencontre pêle-mêle Albert Einstein, Voltaire, Johannes Kepler, Pierre Dac, Victor Hugo, Alfred Jarry, Lewis Carroll, Pierre Auger, Jean Rostand... et Raymond Queneau. Par ailleurs, une très sérieuse revue de chimie a fait profiter ses lecteurs des florilèges rassemblés par deux chercheurs d'Orsay [3].

La « singularité épistémologique » de la chimie a été notée : « étude rationnelle de la différence, de la variation [...] la chimie est d'abord une représentation en forme de langage » [4] ; « la chimie est création, au sens étymologique du terme [...] dès lors que la chimie est langage, son acte est poésie. » D'où la proposition selon laquelle « la chimie est une technopoièse, une poésie rigoureuse » [4].

Parmi les chimistes contemporains de renom qui s'intéressent de près à la littérature, on citera tout d'abord Roald Hoffmann, prix Nobel de chimie 1981, spécialiste de la chimie théorique appliquée à l'étude des mécanismes des réactions de synthèse organique, qui est l'auteur de deux recueils de poèmes sur des sujets très variés [5]. Carl Djerassi, spécialiste de la chimie des produits naturels et l'un des pionniers de la spectrométrie de masse, a écrit des nouvelles, un roman et plus récemment un recueil de poèmes [6]. Ces deux auteurs ont même écrit ensemble une pièce de théâtre, *Oxygen*, qui traite à la fois de la découverte de cet élément et de l'attribution d'un prix « rétro-Nobel » [7]. Citons encore le poème dédié au nitrate de cobalt carbonate tétrammine $[\text{CoCO}_3(\text{NH}_3)_4]\text{NO}_3$ par G. Kauffman [8]. Pierre Laszlo, professeur de chimie organique à l'École Polytechnique, a présenté par ailleurs plusieurs critiques littéraires (passées

au crible de la chimie), notamment sur diverses œuvres de Balzac (*La peau de chagrin*, *La recherche de l'Absolu*), de Stendhal (*De l'amour*) ou de Goethe (*Les affinités électives*) [9], des textes également lus (et relus) par Queneau [10].

D'autre part, on a pu lire une *Apologie de la synthèse* (sous-entendu en chimie organique) par R. Hoffmann [11], où il place « la chimie très près des arts », après l'avoir reconnue comme « science centrale » ; « nous créons des objets afin de pouvoir – nous-mêmes ou d'autres – les étudier ou les apprécier. [...] En cela les chimistes sont uniques parmi les autres scientifiques. » Il a également étudié de près le langage de la chimie, celui des articles scientifiques en particulier [12], et avec P. Laszlo, la représentation en chimie [13], c'est-à-dire tout ce qui se cache derrière les figures, les symboles, les structures moléculaires ou les cartes de densité électronique, mais aussi derrière les mots.

Primo Levi, quant à lui, nous rappelle que les chimistes ont dû se doter d'un langage spécialisé [14a]. P. Laszlo a également publié *La parole des choses* [15], ouvrage dans lequel il explore ce langage : « Si la nature des choses est structurée comme un langage [...] tout le travail des chimistes revient à le déchiffrer » ; il examine aussi les liens avec les arts, notant que « la polysémie du mot moléculaire s'apparente à une vision d'ordre poétique. » Ailleurs, il considère également « le romanesque chimique », développant le parallèle entre la création chimique et la représentation romanesque [16], et il propose cette formule-slogan [17] : « le rôle de la chimie est d'augmenter la nature. » Pour lui, « les nouvelles molécules [...] équivalent, dans leur singularité, à des poèmes. » Mais pour P. Levi, « la chimie a encore d'autres bienfaits, d'autres dons à offrir à l'écrivain. [...] Le chimiste finit par acquérir [...]

Raymond Queneau

Raymond Queneau est né le 21 février 1903 au Havre, où il a fait toutes ses études secondaires. Il commence à écrire en 1913 : romans, fiction historique, théâtre, et tient son journal dès 1914. Lecteur boulimique, il établira toute sa vie durant la liste de ses lectures. Après son baccalauréat (1919 et 1920, en philosophie), il poursuit ses études à Paris : philo, puis sciences, lettres... Au retour de son incorporation dans les zouaves en Afrique du Nord (1925-1927), il exerce divers métiers, rencontre les surréalistes puis se brouille avec eux (1924-1929), commence une psychanalyse. Son premier roman, *Le Chiendent* (1933) est suivi d'un roman en vers, *Chêne et Chien* (1937). Il entre au comité de lecture chez Gallimard (1938), et publie notamment : *Les temps mêlés* (1941), *Les ziaux* (son premier recueil poétique, 1943), *Loin de Rueil* (1944), *Exercices de style* (1947), *Petite cosmogonie portative* (1950).

Grand voyageur, ami des peintres (et peintre lui-même), il fréquente Boris Vian dès 1945. Membre de l'Académie Goncourt (de 1951 à 1971), il dirige l'*Encyclopédie de la Pléiade* à partir de 1954. Parution de *Zazie dans le métro* (1959 – le film de Louis Malle date de 1960), *Les fleurs bleues* (1965). Membre de la Société Mathématique de France depuis 1948, membre du Collège de Pataphysique depuis 1950, il fonde en 1960 l'OuLiPo (Ouvroir de Littérature Potentielle) avec François Le Lionnais, rejoint ensuite par Georges Perec et Jacques Roubaud. Il meurt à Paris le 25 octobre 1976.

une tournure d'esprit concrète et concise, le désir de ne pas s'arrêter à la surface des choses » [14b].

Signalons encore, pour l'anecdote, que l'application de principes bien connus par tous les étudiants de chimie-physique permet de décrypter un certain passage des *Tristia* du poète latin Ovide et d'en déduire que, puisque celui-ci avait observé que le vin se solidifiait, les hivers au Pont-Euxin pouvaient connaître des froids aussi rigoureux que $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ [18] !

Raymond Queneau n'échappe pas à ces imbrications entre science et littérature. Ses recherches sur les fous littéraires sont bien connues, et sa « *bibliothèque déraisonnable* » rassemble nombre de travaux étonnants (mais « *où s'arrêtent les intuitions « géniales » et où commence la « folie » ?* ») [19], que l'on retrouve notamment dans *Les enfants du Limon* [20]. Ainsi, la « loi 76.20 » de Pierre Roux, selon laquelle « *Plus un corps a d'analogie avec un autre, ou de ressemblance de matière, moins il a de tendance à se combiner avec lui; c'est-à-dire moins il a d'attraction ou d'affinité pour lui* », ainsi que sa « Loi contraire » [sic !] : « *Moins un corps a d'analogie avec un autre, plus il a de tendance à se combiner avec lui* » [20a] est à comparer avec la théorie des acides et bases durs et mous (« HSAB principe ») de Pearson : « *Hard acids prefer to associate with hard bases, and soft acids prefer soft bases* » [21].

Raymond Queneau nous donne lui-même sa définition des relations incontournables entre science et littérature dans un texte de 1967 où, parlant de la poésie scientifique, il écrit : « *Poetry, that is, in which not only is the subject scientific but in which the language of science is also transmuted into poetry.* » Mais pour lui, le point important est alors que : « *If there is a renewal of the contact between science and literature, it is because "science" has now incorporated the social sciences* » [22]. La découverte scientifique peut d'ailleurs se raconter de façon très similaire aux contes et nouvelles de la littérature classique [23].

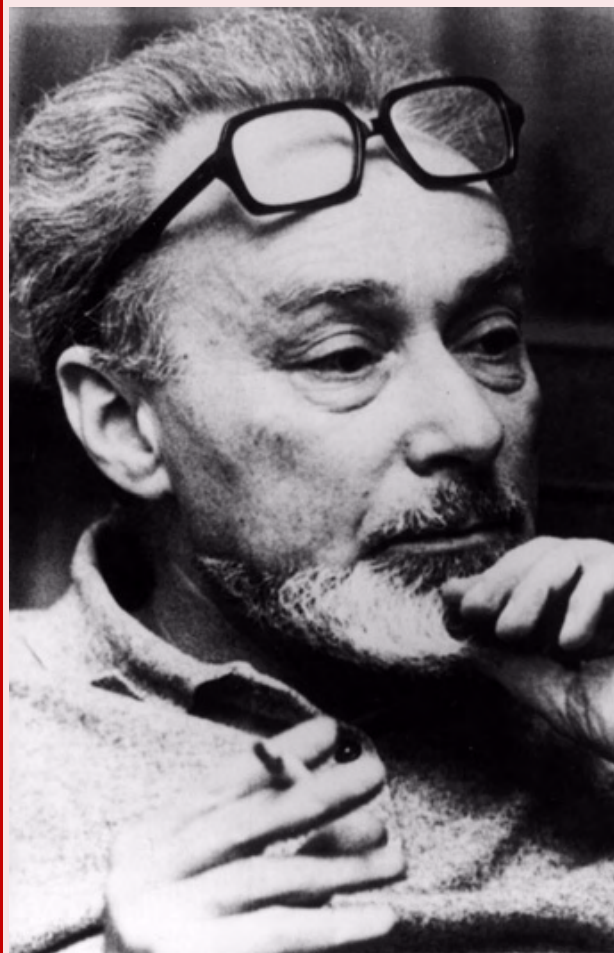
Dans *Loin de Rueil* [24a], l'un des personnages de R. Queneau est chimiste : Jacques L'Aumône invente des pesticides (des anti-mythes ?) pour l'industriel Baponot. On

pourra s'étonner du rapprochement homophonique entre le nom de Baponot (le livre date de 1944) et le Vapona[®] ou dichlorvos (dont le brevet Shell date de 1960), insecticide fort répandu et sans doute assez actif « *en matière de doryphorotrucidation* » [24b].

Lors de nos lectures sur ces thématiques, nous pouvons souvent rencontrer Primo Levi, ce chimiste de formation devenu écrivain [25-26a], qui a « *souvent emprunté ces ponts qui unissent – ou devraient unir – culture scientifique et culture littéraire, franchissant un fossé qui [lui a] toujours semblé absurde* » [14c]. Il explique avoir « *songé à réaliser [...] une sorte de croisement entre l'écriture et [son] expérience de chimiste [...], un métier que bon nombre de gens croient aride, mystérieux et suspect* » [27a]. Sa vocation chimique a commencé vers l'âge de 14 ans, en découvrant lors de son premier

Primo Levi

Né le 31 juillet 1919 à Turin, il habitera toute sa vie le même appartement. Fervent sportif et montagnard, après des études de chimie à l'Université, il travaille quelque temps pour l'industrie minière, avant d'être arrêté puis déporté à Auschwitz (1944-45). Il devra sa survie, notamment, à son métier. De retour en Italie, il écrit son expérience dans *Si c'est un homme*, qui sera longtemps refusé avant d'être publié en 1947, et restera méconnu jusqu'à sa réédition en 1958. Tout en travaillant dans l'industrie des vernis, il continue à témoigner : *La trêve* (1963), *Les naufragés et les rescapés* (1986), et il intervient dans les écoles, à la radio, dans les journaux. Auteur de nombreux essais, de poèmes et de nouvelles, profondément marqué par sa survie au camp de concentration, il se suicide le 11 avril 1987.



© Éditions Liana Levi.

cours de chimie « *un langage bien défini, qui allait à l'essentiel* » et dans lequel l'intéressait « *essentiellement [...] l'aspect romantique* » [28]. Il a analysé ainsi les relations entre sa formation de chimiste et son écriture : « *Ma chimie [...] m'a fourni un vaste assortiment de métaphores. [...] une écriture compacte, où le superflu n'a pas sa place. La précision et la concision qui, paraît-il, caractérisent mon écriture me viennent de mon expérience en chimie, tout comme la recherche de l'objectivité et la défiance vis-à-vis des apparences* » [28]. Mais, selon P. Roth, Levi est « *plus un artiste-chimiste qu'un chimiste-écrivain* » [29].

21 à table

« *Table de la loi, ou plutôt Loi devenue Table* » [30a], la classification périodique des éléments était, il y a encore quelques années, accrochée au mur de tous les laboratoires de chimie dans le monde entier. « *Avec très peu de signes et quelques colonnes [les chimistes] ont pu rassembler non seulement le réel dans toute son étendue et avec ses variétés, mais encore l'inexistant et l'inconnu* » [30b]. Bien que diverses formes aient été proposées [31], la présentation classique semble rester la préférée des instances officielles [32].

C'est en quelque sorte autour de cette table que s'assoient les invités, conviés d'une part par Raymond Queneau, et d'autre part par Primo Levi, ensemble ou séparément. Selon Bachelard, « *la chimie préscientifique reste liée à la cosmologie* » [33], et c'est en effet sous la forme d'une *Petite cosmogonie portative (PCP)* [34a] que R. Queneau passe en revue une partie des 97 éléments alors connus. Le 3^e Chant avait commencé avec le fer (n° 26) et le cuivre (n° 29), mais, de son propre aveu, « *l'énumération s'arrête [au] vingt et unième élément* » parce que « *vingt et un c'est mon chiffre*. » En fait, arrivé à ce vers 226 du 3^e Chant de la *PCP*, Queneau a déjà cité (et citera après lui !) bien d'autres éléments situés au-delà du « *scandium / ainsi nommé c'est sûr à cause des scansions* » (v. 224-225), sans penser à l'anomalie dans les rayons ioniques décrite comme « *scandide contraction* » [35]. On remarque ainsi le brome et le mercure (n° 35 et 80) qui font l'objet de longs développements (v. 26-31 et v. 34-52, resp.) et sont d'ailleurs « *marqués* » spécialement dans les documents préparatoires [34b et documents du CIDRE].

La lecture intensive de nombreuses sources de documentation permettait à Raymond Queneau d'être souvent en avance sur bien des découvertes [36]. Ainsi, toujours dans la *PCP*, certaines allusions obscures à propos du lithium et de Saint-Augustin provenaient d'un récent numéro de *Scientific American*, annonçant l'emploi de dérivés du lithium pour soigner la psychose maniaco-dépressive [36] ; mais il y a aussi les « *Lithinées du Dr Gustin* », fort en vogue à l'époque [37a] !

Il est question ailleurs d'un « *nouvel élément simple* », ajouté par les *Enfants du Limon* (paru en 1938), « *qui fut tout d'abord nommé le chambernaciium ou chambernium [puis] fut en définitive baptisé : le danoémium. Le poids atomique du Dn ne serait certainement pas inférieur à celui de l'Uranium et irait chercher dans les 250* » [20b]. Coïncidence, F. Naudin nous rappelle la découverte [38], la même année (1950) que la publication de la *PCP*, d'un nouvel élément transuranien, le californium, de n° 98 et de poids atomique 251 !

Pour la traduction en italien (et l'exégèse) de la *PCP* [39a], Primo Levi a apporté sa collaboration à Italo Calvino qui reconnaît qu'il l'a aidé à « *élucider bon nombre de paragraphes qui restaient totalement obscurs* » [37b]. D'ailleurs, Primo Levi nous dit, dans une de ses « *Notes pour une*



Photo : C. Carret/SFC.

redéfinition de la culture » : « *Je pense [...] que Queneau a fort bien fait d'écrire à sa manière, qui est l'exact opposé de la mienne, et que j'aimerais écrire comme lui si j'en étais capable* » [14d]. En effet, « *Queneau [...] fond en un continuum homogène les « deux cultures » si controversées* » ; même si le texte reste parfois abscons, « *la patience du lecteur sera rémunérée* » puisqu'il pourra finalement découvrir « *une des clés de l'œuvre. Ce n'est pas la science qui est incompatible avec la poésie, mais la didactique, la chaire sur son estrade, la visée dogmatico-programmatico-édifiante* » [14d]. Ailleurs, il précise que « *le système périodique est un poème, jusque dans la rime [...] une aventure mentale commune au poète et au scientifique* » [28].

Primo Levi nous a proposé lui aussi [40] sa version du *Système périodique* en 21 nouvelles, soit en 21 éléments qui ont « *tendance à devenir des mots, et plutôt que la chose, c'est le nom qui aiguise [son] intérêt* » [14e]. Constitué par « *des histoires de chimie militante* » [40a], « *ce livre n'est pas un manuel de chimie [...] même pas une autobiographie [...]. C'est, ou cela aurait voulu être, une micro-histoire, l'histoire d'un métier et de ses défaites, victoires et misères* » [40b]. Pour Primo Levi, c'est avec l'histoire d'un atome de carbone (élément n° 12 : les chiffres sont inversés par rapport au 21 cher à Queneau !) que se clôt le recueil, mais le tableau périodique a été visité de long en large... à l'exception des colonnes 2 (alcalino-terreux) et 17 (halogènes), c'est-à-dire la seconde et l'avant-dernière, dont les éléments sont pourtant si importants et particulièrement abondants naturellement.

Une autre nouvelle de Primo Levi porte le nom d'un élément chimique, le tantale (n° 73), mais elle est incorporée à un autre recueil [41a] ; peut-être l'auteur a-t-il voulu ainsi singulariser un texte qui fait explicitement référence à son activité professionnelle (fabricant de vernis pour l'isolation de fils de

cuivre) [26b] et qui recoupe justement *son unique publication scientifique* [42] ?

L'élément 21 n'est pas cité par Primo Levi, mais au-delà, le titane (n° 22), le fer (26), le mercure (80) et l'uranium (92) sont communs aux deux auteurs. Cependant, j'ai constaté un grand absent dans les deux textes étudiés ici : aucun de nos deux auteurs ne fait la moindre allusion à l'élément n° 43 ou technétium, élément uniquement artificiel, placé au milieu du tableau parmi les éléments de transition !

La planète plastique

« *Le XX^e siècle [...] oscille entre son passé et son avenir [...], la matière plastique est au fond des cavernes [...]* », les personnages sont « *pris entre la pierre et le nylon* » ; c'est ainsi qu'Elsa Triolet présente sa trilogie intitulée *L'Âge de nylon* [43].

Il est vrai que dès le début des années 50, l'ère du tout plastique est devenue notre lot quotidien, nous transformant en « *Homo Plasticus* » [44]. « *Matériau de la liberté, démocratique* », bon marché, « *sinon magique, du moins surdoué* », ce « *matériau prométhéen* » a atteint bien vite son « *âge ingrat* » : accidents de fabrication, incendies ravageurs, indestructibilité qui conduit à l'accumulation dans l'environnement de ce produit de grande consommation... que l'on jette après usage. Mais, faisant « *la guerre à l'artificiel et au synthétique* » [45], certains se méfient du « *plastoc* », du « *simili* », même s'il prend le nom de bergers grecs [46]. Primo Levi, qui a travaillé longtemps dans l'industrie chimique, à la fabrication de matières plastiques justement [26b], prend leur défense : « *Le « plastique » est considéré comme mauvais, et cela me fait de la peine, car je sais de quelle intelligence il est l'enfant. L'adjectif originel est devenu substantif, et le pluriel (« matières plastiques ») un absurde singulier : en effet on compte aujourd'hui plusieurs centaines de plastiques aussi différents entre eux que les métaux ou les mammifères, tous l'objet d'une exécution vraiment maniaque car elle est absolue. Il y en a des bons, c'est-à-dire solides, économiques et non polluants, et des mauvais, à savoir l'inverse [...]. L'expression dépréciative : « ce n'est que du plastique » est cousine de cette autre : « ce n'est qu'un médecin de la mutuelle », et appartient à l'univers réducteur de ceux que J. Huxley a éreintés sous le terme de « rien-d'autre-quistes » (« *nothing-else-but-ists* ») » [47].*

On retrouve Primo Levi face à Queneau pour la traduction en italien [39b] du *Chant du styrène* [34c], commentaire du film documentaire éponyme d'Alain Resnais. Avec Anne Clancier en 1984, nous avons déjà présenté une étude chimico-psychanalytique de ce texte [48], qui rend « *le styrène [...] compréhensible, grâce à des alexandrins* », complétant ainsi les images qui traduisent « *ce que peut comporter de beauté, fonctionnelle ou publicitaire, pareil sujet moderne* » [49].

Primo Levi nous a présenté, lui aussi, sa version de la formation de la molécule, qui peut être merveilleuse, mais aussi maudite quand elle gonfle, gonfle, puis retombe comme un soufflé raté et se solidifie : la fabrication est ratée [41b-42].

« *Docteur en Chimie, de race juive* » (comme c'était précisé sur son diplôme obtenu dans l'Italie fasciste de 1941), Primo Levi fut fait prisonnier, puis déporté en Pologne à la fin de l'hiver 44, au camp de concentration Auschwitz III-Monowitz, situé à proximité d'une usine de caoutchouc, la Buna [26c, 50a, 51, 52-53]. Mais, bien que les Allemands aient à plusieurs reprises « *fixé une date pour la mise en route de la production de caoutchouc synthétique* », soit le 1^{er} février 1945 [50b], il n'en sortit jamais un seul kilo [50c] pendant ses

quatre années de fonctionnement [50d] : « *L'investissement de l'IG Farben à Auschwitz avait été de 900 millions de Reichmarks, la consommation d'électricité avait dépassé celle de la ville de Berlin. Le projet original prévoyait en caoutchouc et en huile une production de 778 000 tonnes par mois, mais en réalité il ne fut obtenu qu'une quantité minime d'huile et aucun « Buna » n'était sorti de l'usine* » [52]. Rappelons que la sinistre devise « *Arbeit macht frei* » venait en fait des usines du groupe IG Farben, dont elle devait détourner les ouvriers de l'adhésion à un syndicat [26d]. IG Farben, numéro un mondial de la chimie jusqu'en 1945, avait activement soutenu le régime hitlérien, fabriqué le Zyklon B (utilisé dans les chambres à gaz), et géré le camp de « *travailleurs* » d'Auschwitz ; ce n'est qu'en novembre 2003 que la société mère, qui subsistait encore, a déposé son bilan.

Conclusion

En fait, les deux écrivains ne se sont jamais rencontrés, et si l'on se fie aux propres notes de Raymond Queneau [10], celui-ci n'a jamais rien lu de Primo Levi. Mais ils ont eu des thèmes d'inspiration communs, notamment la classification périodique, et Primo Levi a participé à la traduction en italien de la *PCP* de Queneau, ce qui avait été pour lui une « *fête spirituelle* » [27b]. Quant à l'intérêt porté aux matières plastiques, considérées alors comme un matériau moderne et d'avenir, il était pour Raymond Queneau lié à une commande, et pour Primo Levi, lié à son métier.

Remerciements

Ce texte reprend, sous une version rédigée et complétée, le contenu de la communication faite par l'auteur au 3^e colloque de Limoges « *R. Queneau, Lecteur* », en décembre 1991. Mes remerciements vont à Marcel Troulay, Mary-Lise Billot et Marc Bruinaud pour l'accès à la documentation et aux inédits du CIDRE (Centre International de Documentation, de Recherches et d'Éditions sur Raymond Queneau, Limoges), aux amis quercycaniens, en particulier Anne et Georges-Emmanuel Clancier, et à Jean-François Biardeaud (Université de Limoges) qui m'a fait découvrir Primo Levi et son *Système périodique*.

Références

- [1] Braffort P., *Science et littérature ; les deux cultures, dialogues et controverses pour l'an 2000* (nouv. éd. rev. et corr.), Diderot, Paris, 1999.
- [2] Bailbar F., Robatel N. (coord.), *La science en poésie*, Gallimard, Paris, 1985.
- [3] a) Bram G., Nguyen T.A., Florilège, *Nouv. J. Chim.*, 1982, 6, p. 179-180 ; b) Bram G., Nguyen T.A., Florilège 2, *New J. Chem.*, 1989, 13, p. 165-167.
- [4] Malrieu J.P., Du dévoilement au design, *Alliage*, 1991, 9, p. 59-64 ; précédemment publié dans la Tribune des Lecteurs, *L'Act. Chim.*, mars 1987, p. IX-X.
- [5] a) Hoffmann R., *The Metamict State*, University of Central Florida Press, Orlando, 1987 ; six de ces poèmes ont été publiés (en version bilingue) dans *New J. Chem.*, 1988, 12, p. 3-7 ; b) Hoffmann R., *Gaps and Verges*, University of Central Florida Press, Orlando, 1990 ; c) Voir aussi, parmi d'autres, les poèmes : Interface, *South. Human. Rev.*, 1999, 33(2), p. 183, et At first sight, *Cryst. Growth Des.*, 2000, 1, p. 3.
- [6] a) Djerassi C., *Le Dilemme de Cantor*, Balland, Paris, 1992 ; b) Djerassi C., *The clock runs backward*, Story Line Press, Brownsville (OR), 1991.
- [7] a) Djerassi C., Hoffmann R., *Oxygen*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001 ; b) *Oxygène*, trad. française et adapt. par A. et J.M. Kornprobst, Presses Universitaires du Mirail, Toulouse, 2003.
- [8] Kuffman G.B., Compound alpha: ode to a complex salt, $[\text{CoCO}_3(\text{NH}_3)_4]\text{NO}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$, *ChemEcol.*, 1999, 22(6), p. 9 et 12.
- [9] a) Laszlo P., Production d'énergie romanesque, « *La peau de chagrin* », *Modern Language Notes*, 1982, 97, p. 862-871 ; b) Laszlo P., Concentration et faillite, *Nouv. J. Chim.*, 1979, 3, p. 5-8 ; c) Laszlo P.,

- Cristallisation et recristallisation, *Littérature*, **1991**, 82, p. 72-85 ; d) Laszlo P., Toutes sortes d'affinités, *Nouv. J. Chim.*, **1978**, 2, p. 435-436.
- [10] Géhéniau F., *Queneau analphabète : répertoire de ses lectures de 1917 à 1976*, éd. revue et complétée de beaucoup (2 vol.), chez l'auteur, Bruxelles, **1992**.
- [11] Hoffmann R., Apologie de la synthèse, *Alliage*, **1991**, 9, p. 65-75.
- [12] Hoffmann R., Under the surface of the chemical article, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, p. 1593-1602.
- [13] a) Hoffmann R., Laszlo P., Representation in chemistry, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, p. 1-16 ; b) Hoffmann R., Laszlo P., The say of things, *Soc. Res.*, **1998**, 65, p. 653-693.
- [14] Levi P., *Le métier des autres*, Gallimard, Paris, **1992** : a) La langue des chimistes I, p. 161-168 ; b) Ex-chimiste, p. 25-28 ; c) Avant-propos, p. 9-11 ; d) La « Cosmogonie » de Queneau, p. 200-206 ; e) La langue des chimistes II, p. 169-175.
- [15] Laszlo P., *La parole des choses*, Hermann, Paris, **1993**.
- [16] Laszlo P., La chimie comme romanesque, *Alliage*, **1991**, 9, p. 47-57.
- [17] Laszlo P., *La chimie nouvelle*, Flammarion, Paris, **1995**.
- [18] Tanner A.C., Johnson J.F., Empathy for the exile: chemistry and classical literature, *J. Chem. Educ.*, **1990**, 67, p. 690.
- [19] Witkowski N., La bibliothèque déraisonnable de Raymond Queneau, *La Recherche*, déc. **1985**, 172, p. 1523-1526.
- [20] Queneau R., *Les Enfants du Limon*, Gallimard, Paris, **1938** : a) p. 149 ; b) p. 137.
- [21] Pearson R.G., Hard and soft acids and bases : a) *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, p. 3533-3539 ; b) *J. Chem. Educ.*, **1968**, 45, p. 581-587 et 643-648.
- [22] Queneau R., Science and literature, *The Times Literary Supplement*, 28 sept. **1967**, p. 863-864 (je remercie le Prof. C. Toloudis, University of Rhode Island, Kingston (États-Unis) qui m'a signalé et procuré cette référence).
- [23] Hoffmann R., Narrative, *Amer. Sci.*, **2000**, 88, p. 310-313.
- [24] Queneau R., *Loin de Rueil*, Gallimard, Paris, **1944** : a) p. 86 ; b) p. 95.
- [25] Levi P., *Conversations et Entretiens*, Collection 10/18, Laffont, Paris, **1998** ; a) Chimiste (avec E. Boëri), p. 38-42.
- [26] Anissimov M., *Primo Levi ou la tragédie d'un optimiste*, J.C. Lattès, Paris, **1996** : a) p. 68-73, 92-93, 104-116, 122-127 ; b) p. 429-436, 438-441 ; c) p. 161-322, notamment p. 165-171 et 445-446 ; d) p. 168.
- [27] Levi P., *L'asymétrie et la vie*, Laffont, Paris, **2004** : a) L'écrivain non-écrivain, p. 181-187 ; b) Avec la clef de la science, p. 285-286.
- [28] a) Levi P., Regge T., *Dialogue*, Eshel, Paris, **1991** ; également en partie dans Levi P., La chimie et l'écriture, *Alliage*, **1990**, 5, p. 45-49.
- [29] Roth P., Entretien avec Primo Levi, *Lettre Internationale*, **1987**, 15, p. 24-31.
- [30] Dagognet F., *Tableaux et langages de la chimie*, Le Seuil, Paris, **1969** : a) p. 99 ; b) p. 11.
- [31] a) Kow T.W., An octagonal prismatic periodic table, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, p. 59 ; b) Perrin F., Une nouvelle forme du tableau de Mendeléïf, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1973**, 227, p. 809-812 ; c) Magarshak Y., Malinsky J., A three-dimensional periodic table, *Nature*, **1992**, 360, p. 114-115 ; d) Carrado K.A., Presenting the fun side of the periodic table, *J. Chem. Educ.*, **1993**, 70, p. 658-659 ; e) Woods G., The deeper picture, *Chem. Br.*, **1994**, 30, p. 382-383 ; f) Kemp M., A galaxy of elements, *Nature*, **2005**, 433, p. 461 ; g) ainsi que la série d'articles sur le thème « Discovering the periodic table », *J. Chem. Educ.*, **1989**, 66, p. 729-761.
- [32] a) Fluck E., New notations in the periodic table, *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, p. 431-436 ; b) voir aussi la version la plus récente proposée par l'IUPAC (www.iupac.org/reports/periodic_table).
- [33] Bachelard G., *Connaissance commune et connaissance scientifique, Le rationalisme appliqué* (5^e éd.), Presses Universitaires de France, Paris, **1975**, chap. VI, p. 102-118.
- [34] Queneau R., *Œuvres complètes*, vol. I, C. Debon (ed), La Pléiade, Gallimard, Paris, **1989** : a) Petite cosmogonie portative, p. 197-238 ; b) Notice, notes et variantes, p. 1234-1260 ; c) Le chant du Styrene, p. 239-243.
- [35] Huheey J.E., Huheey C.L., Anomalous properties of elements that follows « long periods » of elements, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, p. 227-230.
- [36] a) Braffort P., communication orale au 2^e colloque Raymond Queneau, Université de Limoges, déc. **1987** ; b) détails non repris dans le texte publié : Le jardin des hélices, *Raymond Queneau encyclopédiste ?*, Éditions du Limon, Paris, **1990**, p. 109-120.
- [37] Calvino I., Petit guide pour la PCP, *Limon*, **1988**, 3, p. 109-155 : a) p. 130 ; b) p. 128.
- [38] Naudin F., Fondements de la 'Pataphysique de PCP (1^{ère} partie), *Temps Mêlés - Documents Queneau*, **1984**, n° 150 + 22-24, 7-22.
- [39] Raggio L., Calvino et Queneau, *Temps Mêlés - Documents Queneau*, **1987**, n° 150 + 33-36, p. 229-237 : a) p. 232 ; b) note 4, p. 234.
- [40] Levi P., *Le système périodique*, Albin Michel, Paris, **1987** : a) p. 99 ; b) p. 267.
- [41] Levi P., *Lilith et autres nouvelles*, Liana Levi, Paris, **1987** : a) Tantale, p. 150-156 ; b) Le défi de la molécule, p. 181-187.
- [42] Levi P., La questione del fiammeeggiamento, *Pitture e Vernici*, **1946**, 11, p. 393-394.
- [43] Triolet E., *Roses à crédit, L'Âge de Nylon, I*, Gallimard, Paris, **1959**.
- [44] Bertolini G., *Homo Plasticus : Les plastiques, défi écologique*, Sang de la Terre, Paris, **1991**.
- [45] Dagognet F., *La maîtrise du vivant*, Hachette, Paris, **1988**.
- [46] Barthes R., Le plastique, *Mythologies*, Le Seuil, Paris, **1957**, p. 192-194.
- [47] Levi P., Blonde oxygénée, *Le fabricant de miroirs, contes et réflexions*, Liana Levi (ed), Paris, **1989**, p. 190-194.
- [48] Bollinger J.-C., Clancier A., Le chant du Styrene : étude chimico-psychanalytique, dans Clancier A., *Raymond Queneau et la psychanalyse*, Éditions du Limon, Paris, **1994**, p. 139-157.
- [49] Queval J., Rubrique « Images et sons », *Mercure de France*, **1959**, 336 (1152), p. 690-695.
- [50] Levi P., *Si c'est un homme*, Julliard, Paris, **1987** : a) p. 28 ; b) Die drei Leute vom Labor, p. 178-189 ; c) p. 94 ; d) p. 154.
- [51] Camon F., *Conversations avec Primo Levi*, Gallimard, Paris, **1991**, p. 66-68.
- [52] Bovet D., Procès pour « crimes contre l'humanité » : Heinrich Hörlein, *Une chimie qui guérit*, Payot, Paris, **1988**, p. 155-165.
- [53] Levi P., Dernier Noël de guerre, *Dernier Noël de guerre*, Éditions 10/18, Paris, **2002**, p. 37-49.



Jean-Claude Bollinger

est professeur de chimie à la Faculté des sciences, Université de Limoges*.

Il a déjà publié dans *L'Actualité Chimique* des textes sur le « Chant du Styrene » de R. Queneau (avril 1987), ainsi que sur la chimie au service des astronautes de J. Verne (juillet-août 1992).

* GRESE, 123 avenue Albert-Thomas, 87060 Limoges.
Courriel : jean-claude.bollinger@unilim.fr

Graine de Chimiste



Il est mis dans la peau du chimiste puisqu'il porte une blouse et se trouve responsable du matériel et des produits confiés. L'association s'adresse à tout public, particulièrement aux enfants et aux adolescents à partir de 4ans. Les activités se déroulent dans des établissements scolaires, de loisirs, culturels, de vacances... principalement en Ile-de-France, mais aussi en province ou à l'étranger.

- Association Graine de Chimiste, Université Pierre et Marie Curie, Boite 67, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05. Tél./Fax : 01 44 27 30 71. Courriel : gdc@cicrp.jussieu.fr www.sfc.fr/Graine%20de%20chimiste/presentation.htm



Match de qualification de l'équipe de rugby du Lycée Galilée pour les championnats de France. Photo : Freddy Minc.

La chimie à l'heure de la Coupe du Monde de rugby

• Dans le cadre de l'atelier de chimie « Arômes, Couleurs et Matières »⁽¹⁾ du Lycée Galilée de Gennevilliers – lycée dont un des thèmes fédérateurs est de renforcer les pôles de la plasturgie et de la chimie –, des élèves ont imaginé de nouveaux maillots de rugby en utilisant des symboles chimiques, en hommage au centenaire de la mort de Mendeleïev.

Du numéro 1 (^1H) au numéro 22 (^{22}Ti), chaque joueur de l'équipe de la Section rugby du lycée a reçu son maillot signé d'un élément chimique. Chaque maillot, sponsorisé par l'Union des professeurs de physique et de chimie (UdPPC), était accompagné d'une fiche technique récapitulant les propriétés de l'élément concerné.

Ce projet, réalisé avec Marc Sicard, l'entraîneur de l'équipe, a permis de répondre à des objectifs pédagogique, culturel, sportif et scolaire. Il a notamment fait prendre conscience à de nombreux élèves que la chimie est présente dans tout ce qui nous entoure, et pour le rugby en particulier, que la chimie des polymères a une grande importance dans les équipements et le matériel sportif.

• Illustration de cette importance : la marque Le Coq Sportif a utilisé le polymère Pebax[®]⁽²⁾ comme principal matériau pour la conception de la semelle de ses nouvelles chaussures de rugby. En effet, ce polymère de haute technologie mis au point par Arkema il y a 25 ans et sans cesse amélioré depuis, a des propriétés qui conviennent idéalement aux chaussures de sport : légèreté (les chaussures sont 10 à 20 % plus légères que celles fabriquées avec un matériau traditionnel), résistance aux chocs et confort. C'est aux pieds de l'international français Frédéric Michalak que ces chaussures ont foulé pour la première fois la pelouse lors de la Coupe du Monde.

(1) L'atelier de chimie « Arômes, Couleurs et Matières » a été créé en 2005 par Freddy Minc, professeur de chimie, en ZEP au lycée Galilée de Gennevilliers (92), dans le but de développer des projets de « chimie artistique » afin de promouvoir et de valoriser la chimie auprès des élèves des collèges et lycées environnants. www.atelierdechimie.com

(2) www.pebax.com

Distinctions

Steven Ley, EuCheMS Lecture Award 2007



Wolfram Koch, représentant Giovanni Natile, président de l'EuCheMS, remet l'EuCheMS Lecture Award à Steven V. Ley (à droite). Photo : S. Bléneau-Serdel.

Steve Ley, professeur à l'Université de Cambridge, a reçu l'EuCheMS Lecture le 16 juillet dernier à Paris, lors du congrès SFC07 célébrant les 150 ans de la SFC. Ses principaux travaux portent sur la découverte et le développement de nouvelles méthodes de synthèse, dans le but de les appliquer à la synthèse totale de molécules bioactives. Cette distinction de l'Association européenne pour les sciences chimiques et moléculaires (EuCheMS) honore les contributions exceptionnelles d'un chimiste européen. Elle sert également à renforcer l'image de la chimie européenne et à encourager la coopération

scientifique en Europe. Ce prix est remis lors d'un événement scientifique labellisé « EuCheMS » en dehors du propre pays du conférencier.

- Pour en savoir plus sur les travaux de Steve Ley : <http://leygroup.ch.cam.ac.uk>
À propos de l'EuCheMS : www.sfc.fr/FECS/FECS.htm

La chimie au quotidien

**Du 8 au 14 octobre,
venez fêter la science !**

Cette année encore, la science se fête de multiples manières : ateliers, expositions, visites de laboratoires, de sites naturels et industriels, rencontres entre jeunes et chercheurs, débats, conférences, cinéma, spectacles vivants... Les communautés scientifiques et éducatives, du monde culturel et des entreprises se sont de nouveau mobilisées pour cette grande manifestation nationale qu'est la Fête de la science ! En cette année polaire internationale, l'accent sera évidemment mis sur la recherche en milieu polaire, ainsi que sur l'aventure spatiale, à l'occasion du cinquantième anniversaire du lancement du Spoutnik, le 4 octobre 1957. Mais toutes les disciplines seront à l'honneur. Venez préparer votre programme sur le site en consultant le calendrier des manifestations proposées.

- www.fetedelascience.fr

Enseignement et formation

Deux médailles pour l'équipe de France aux Olympiades internationales



La délégation française à Moscou. De gauche à droite : B. Bousquet, A. Meglio (mentor), Q. Lefebvre, G. Mériguet (mentor), E. Duboué-Dijon, S. Gourdin-Bertin et V. Tejedor (mentor). DR.

L'équipe de France sélectionnée pour participer aux Olympiades Internationales de la Chimie s'est très brillamment illustrée lors des épreuves théoriques et pratiques qui se sont déroulées du 15 au 24 juillet dernier à Moscou. En effet, en se classant 9^e sur 256 participants, **Simon Gourdin-Bertin**, étudiant en classes préparatoires au Lycée Descartes de Tours, a remporté une médaille d'or (décernée de la 1^{ère} à la 31^e place), ce que l'équipe de France attendait depuis plus de 10 ans. Il est le premier Français à entrer dans le top 10 ! Simon s'était déjà illustré en 2006 en remportant les Olympiades nationales

Chimie et patrimoine culturel

En novembre prochain, vous pourrez découvrir le nouveau numéro spécial de *L'Actualité Chimique* : **Chimie et patrimoine culturel**, qui illustre quelques avancées majeures de la chimie pour l'authentification, la conservation et la restauration des monuments historiques et des œuvres d'art.

Avant de vous plonger dans sa lecture, venez assister à la **conférence-débat** organisée par l'Association Chercheurs Toujours, en partenariat avec le CNRS : « **Sciences et conscience du patrimoine** », avec Marc Aucouturier, directeur de recherche émérite au Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France, et Isabelle Pallot-Frossart, conservateur général du patrimoine et directrice du Laboratoire de Recherche des Monuments Historiques.

- **Judi 4 octobre à 15 h**, salle Lacassagne de l'Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris 5^e.
Entrée libre.
chercheurs.toujours@idf.inserm.fr
http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

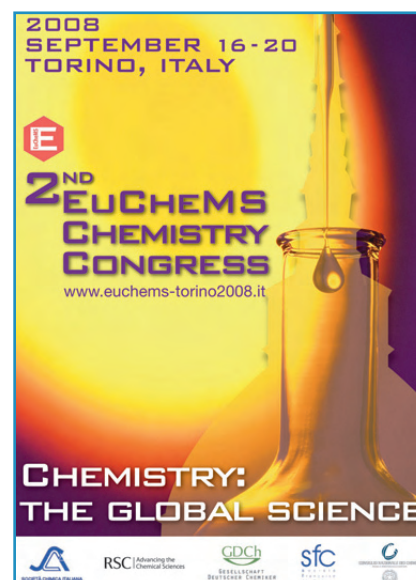
(voir *L'Act. Chim.*, 297, mai 2006, p. 58). D'autre part, **Élise Duboué-Dijon**, sortant du Lycée René Cassin de Bayonne et tout juste bachelière avec une mention TB (ce qui est remarquable car la plupart de ses concurrents étaient en classe préparatoire ou équivalent), a remporté une médaille de bronze en se classant 124^e. Elle était 3^e lors des dernières Olympiades nationales (voir *L'Act. Chim.*, 308-309, mai-juin 2007, p. 121).

Quentin Lefebvre (Lycée du Parc, Lyon) et **Benjamin Bousquet**, originaire de Bayonne et tout juste bachelier lui aussi, se classent respectivement 161^e et 179^e. Julien Lalande, coordinateur national des Olympiades internationales, souligne que la qualification et le résultat des deux jeunes bacheliers basques « *montre que des élèves de Terminale motivés et bien encadrés peuvent acquérir en chimie un niveau d'excellence, compatible avec la participation au concours international.* » Tous ces résultats reflètent aussi l'investissement personnel des enseignants bénévoles qui ont su transmettre leur passion pour la chimie.

Créées en 1968, les Olympiades Internationales de Chimie sont une compétition internationale de haut niveau qui réunit chaque année plus de deux cents étudiants de moins de vingt ans non spécialisés en chimie, issus des

enseignements secondaires d'environ soixante pays et animés par une passion commune : la chimie. La France y participe depuis 1981 en envoyant une délégation de quatre étudiants. Les Olympiades sont pilotées par Sciences à l'école et soutenues notamment par la Société Française de Chimie (via un abonnement à *L'Actualité Chimique* d'un an aux 22 présélectionnés), l'Union des Industries Chimiques et l'Union des professeurs de physique et de chimie.

- www.olympiades-de-chimie.org



Depuis 1988

Les Editions D'Ile de France

Expérience,
la différence

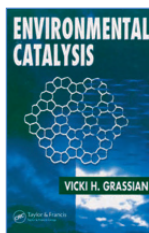
102, avenue Georges Clemenceau
94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 • Fax : 01 43 53 48 00
e-mail : edition@edif.fr

Votre contact : André BERDAH

Régisseur exclusif
de la revue *Actualité Chimique*

Web : www.edif.fr

Livres



Environmental catalysis

V.H. Grassian (ed)
701 p., 169,95 \$
CRC Press, 2005

Ce livre important est divisé en trois parties. Dans la première, « Environmental catalysis in air, water and soil », les quatre premiers chapitres décrivent divers processus concernant les interactions entre sols et eaux souterraines : adsorption d'ions métalliques (et non de métaux) ou d'oxanions sur des minéraux oxides ou argileux, processus redox et transferts électroniques de surface à base d'ions manganèse et fer, respectivement troisième et premier métaux de transition de l'écorce terrestre. Les processus décrits dans cette partie ne sont pas typiquement « catalytiques » car Martin (chap. 4) définit un catalyseur comme tout facteur (ion, surface, solide...) qui accélère une réaction, même s'il agit lui-même comme réactif. Comme cette définition n'est pas correcte, on dénommera pudiquement cette section « phénomènes naturels hétérogènes », mais en aucun cas « catalyse environnementale ». Le chapitre 5, rédigé par l'éditrice, décrit l'« hétérogénéisation » des processus atmosphériques naturels par adsorption à la surface d'aérosols naturels en suspension dans l'air et souligne une possible influence sur l'hydrosphère, la biosphère et l'atmosphère de la Terre. La glace et les suies sont aussi évoquées comme solides moléculaires susceptibles d'adsorber les polluants et COV. La seconde partie, « Environmental catalysis in remediation », concerne la catalyse environnementale curative avec l'élimination des NOx émises par des sources fixes. La catalyse de NOx est ensuite décrite successivement sur des surfaces modèles, à partir de considérations de chimie théorique, en contact avec des zéolithes modifiées par échange d'ions. Trois chapitres (13-15) sont consacrés à la photocatalyse : l'un sur la photoréactivité de TiO₂ vis-à-vis des aromatiques, l'autre sur une étude *in situ* par RMN et le troisième sur des composés mixtes à base

de TiO₂. Les deux chapitres suivants concernent la chimie environnementale sur des oxydes « nanoparticulaires », terme « pléonasmique » en catalyse ! Les deux derniers chapitres concernent la biocatalyse utilisée dans la dégradation des BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes) et des produits aliphatiques halogénés (tri- et perchloréthylène) ainsi que dans les processus redox naturels avec les ions métalliques de transition dans les sols.

En génie des procédés, la catalyse est essentielle pour la production de carburants et de la plupart des produits chimiques de base. La troisième partie, « Environmental catalysis in green chemical processing », commence par le chapitre d'Ozkan sur l'oxydation sélective qui est à la base de nombreuses réactions industrielles de préparation d'intermédiaires chimiques. Toute limitation de la production parasite de sous-produits est la bienvenue selon l'un des douze principes de la chimie verte ; en particulier, la perte de carbone organique en CO et CO₂ doit être éliminée par amélioration de la sélectivité. Le chapitre 21 concerne la catalyse en synthèse organique alors que le suivant traite du même sujet mais en utilisant l'eau comme solvant, en conformité avec un autre de ces douze principes. Les réactions sur zéolithes en CO₂ supercritique sont décrites ensuite tandis que le chapitre 24 est consacré à la catalyse homogène en solvants « alternatifs » pour mieux recycler les complexes métalliques. Le dernier chapitre est consacré à la catalyse enzymatique et ses applications industrielles potentielles.

En conclusion, pour un spécialiste de la catalyse, le titre de l'ouvrage est « misleading » et le contenu un peu « disappointing », mise à part la dernière partie, dans la mesure où dans les deux premières, il ne retrouvera pas son cadre intellectuel avec les concepts de conversion, cinétique, sélectivité, etc. Certaines études en effet mériteraient mieux de

s'appeler « chimie environnementale naturelle » car il y a plus d'études d'adsorption, de piégeage, de concentration, d'accumulation que de réelles réactions catalytiques démontrées.

Jean-Marie Herrmann



Itinéraires de chimistes 1857-2007 150 ans de chimie en France avec les présidents de la SFC

L. Lestel (coord.)

600 p., 39 €
EDP Sciences

Parution : novembre 2007

Quatre-vingt huit présidents se sont succédés à la tête de la SFC qui fête ses 150 ans cette année. Cet ouvrage décrit ce parcours historique jalonné de découvertes fondamentales, de parcours exceptionnels, de travaux et d'intuitions remarquables, et rend hommage à la chimie française qui s'est particulièrement illustrée au plan international.

En réservant ce livre **avant le 15 octobre**, vous bénéficierez d'un **tarif exceptionnel de 29 €** (+ frais de port) au lieu de 39 €.

• Bon de souscription disponible sur <http://www.sfc.fr/Livre150ans-Bon.pdf>

À signaler

Handbook of chemistry and physics (88th ed)

D.R. Lide (coord.)

2 640 p., 125 €
CRC Press, 2007

L'enseignement secondaire scientifique en France d'un siècle à l'autre. 1802-1980

N. Hulin

166 p., 20 €
INRP, 2007

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° 896 (juillet-août-septembre 2007)

- L'Année polaire internationale (2007-2008) : un événement scientifique majeur, par J. Cassanet.
- Dans le sillage de *La main à la pâte* : expérimentation, au collège, d'un enseignement intégré de science et technologie, par F. Romanens, B. Salviat, P. Léna, Y. Quéré, A. Pineau.
- Personnels techniques de laboratoire, par M. Izbicki.
- Les XXIII^e Olympiades nationales de la chimie, par M. Izbicki, M. Schwob.
- Enseignement des sciences en Europe IMPRESS : compte-rendu de la journée de réflexion (Berlin : mardi 3 avril 2007), par I. Muller, V. Parbelle.
- Pierre-Gilles de Gennes et la supraconductivité (1961-1967), par J. Matricon.

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

25-27 septembre 2007

Paris

Dans le cadre du salon Mesurexpo :

- Journées nanosciences et nanotechnologies
- Mesures pour la fusion contrôlée et le projet ITER
- Contrôle non destructif par voie optique infrarouge
- <http://sfp.in2p3.fr/expo>
- <http://www.mesurexpo.com>

1-3 octobre 2007

MEC 2007

Molecular and nanoscale systems for energy conversion

Moscou (Russie)

- <http://www.iupac.org/symposia>

1-5 octobre 2007

OREPOC 2007

1st International conference on the origin of electrochemical promotion of catalysis

Thessaloniki (Grèce)

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

2-4 octobre 2007

Salon LAB

Techniques de laboratoire, analyses, contrôle qualité, biotechnologies

Londres (Royaume-Uni)

- <http://www.lab-uk.de>

2-5 octobre 2007

GCI 2007

A greener chemistry for industry

Lille

- http://www.ensc-lille.fr/actu/gci/cgipage1_fr.html

2-5 octobre 2007

JFJPC9

9^e Journées francophones des jeunes physico-chimistes

Maubuisson

(voir *L'Act. Chim.*, 306, p. 64)

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

3-5 octobre 2007

Captage et stockage géologique du CO₂

Innovation, enjeux industriels et réalisations

Paris

- <http://www.colloqueCO2.com>

3-5 octobre 2007

Colloids for nano- and biotechnology

9th Conference on colloid chemistry

Siofok (Hongrie)

- <http://www.9ccc.mke.org.hu>

15-17 octobre 2007

SAJEC 2007

8^e Symposium Sigma-Aldrich jeunes chimistes

La Brosse-Montceaux

(voir *L'Act. Chim.*, 308-309, p. 128)

- <http://www.sajec2007.jeunes-sfc-idf.com>

16-18 octobre 2007

Chimie 2007

Salon de la chimie, parachimie et pharmacie

Grenoble

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

16-19 octobre 2007

1st Aquitaine conference polymers 2007

Arcachon

- <http://conferences.aquitaine.fr>

29-31 octobre 2007

Catalysis without metals

2nd ERA-Chemistry flash conference

Evora (Portugal)

- <http://www.erachemistry.net>

4-7 novembre 2007

1st Brazilian conference on natural products

Sao Pedro (Brésil)

- <http://www.ufscar.br/BCNP/RESEM/home.php>

7-9 novembre 2007

3rd International symposium on recent advances in food analysis

Prague (Rép. Tchèque)

- http://www.iaec.ac/food_symposium/food_home.html

14 novembre 2007

Électrochimie et modélisation

Paris

(voir *L'Act. Chim.*, 307, p. 62)

Inscription avant le 15 octobre 2007

- Anny.Jutand@ens.fr

22 octobre 2007

FFC

La chimie et la mer, ensemble au service de l'Homme

Paris

Journée de conférences et discussions sur l'apport de la chimie dans la connaissance des ressources stratégiques de la mer et dans leur utilisation durable, ouverte à la presse, au public, notamment scolaire et universitaire, au-delà du cercle des scientifiques et des professionnels spécialisés.

Date limite d'inscription : 10 octobre 2007

- <http://www.maisondelachimie.asso.fr/evenements/chimie-et-mer>

19-22 novembre 2007

Formula V

5th Conference on formulation technology

Postdam (Allemagne)

(voir *L'Act. Chim.*, 310, p. 4)

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

20-23 novembre 2007

ITFPC 07

Innovations on thin films processing and characterisation

Nancy

- <http://www.vide.org/itfpc07.html>

27-29 novembre 2007

37^e Colloque annuel du Groupe Français des Polymères

Strasbourg

- <http://www-ics.u-strasbg.fr/gfp2007>

27-30 novembre 2007

Pollutec

Enjeux environnementaux et économiques

Paris-Nord Villepinte

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

29-30 novembre 2007

Chimiométrie 2007

Lyon

- <http://chimimetrie2007.univ-lyon1.fr>

8-13 décembre 2007

Water interfaces in physics, chemistry and biology

A multi-disciplinary approach

Obergurgl (Autriche)

Date limite de soumission :

27 septembre 2007

- <http://www.esf.org/conferences/07225>

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



Les présidents du C6. De gauche à droite : Dieter Jahn (GDCh), Jim Feast (RSC), Catherine T. Hunt (ACS), Armand Lattes (SFC), Akira Fujishima (CSJ), Peter Folstar (KNCV). Photo : C. Carret.

Réunion du Groupe C6

Paris, 13-15 juillet 2007

Les six sociétés savantes représentant les communautés scientifiques parmi les plus importantes du domaine de la chimie : ACS (États-Unis), CSJ (Japon), GDCh (Allemagne), KNCV (Pays-Bas), RSC (Royaume-Uni) et SFC (France)⁽¹⁾, se sont réunies du 13 au 15 juillet 2007 à Paris à l'invitation de la Société Française de Chimie, qui devient Société Chimique de France.

Cette rencontre, qui rassemble tous les deux ans les présidents et dirigeants de ces sociétés, fait suite à celles qui se sont tenues précédemment à Londres, Washington, Francfort et Tokyo.

Cette année, le programme était centré sur le rôle et les interventions de la chimie dans la majorité des domaines de l'activité humaine qui contribuent à la préservation de la planète et à l'amélioration du bien-être de ses habitants. Favoriser et maîtriser un développement durable (accès à la nourriture et aux ressources se raréfiant

comme l'eau, développement de nouvelles énergies, solutions pour les problèmes d'environnement et de pollution, compréhension des phénomènes climatiques...) constituent autant de défis où, comme le soulignait Dieter Jahn, président de la société des chimistes allemands, la chimie propose des solutions. Et de rajouter : « *Ces problèmes étant de nature globale, nous avons besoin de solutions globales.* »

Les discussions, qui se sont poursuivies sur trois demi-journées, ont montré la nécessité de poursuivre une concertation permanente afin de promouvoir des technologies innovantes, de dégager les moyens nécessaires et de susciter des actions communes évitant toute redondance et tout gaspillage de moyens.

Elles ont permis de dégager trois domaines d'intervention pour les chimistes :

- poursuivre en amont le développement d'actions pluridisciplinaires aux frontières de la chimie, sous forme de

partenariats multiples (sciences de la vie, physique, matériaux...);

- renforcer les relations avec les acteurs majeurs de l'aval industriel (industrie chimique, parachimie, utilisateurs de compétences en chimie...);

- promouvoir et accélérer la mobilité des chercheurs et les échanges au niveau éducatif, et s'assurer que l'éducation que l'on diffuse offre les moyens et les compétences indispensables pour sécuriser les ressources pour les générations futures.

À l'issue de la réunion, les présidents des six délégations se sont engagés dans une **déclaration commune**⁽²⁾ sur les priorités suivantes :

• **Éducation** : apporter le soutien indispensable pour développer les compétences garantes de la préservation de la planète.

• **Innovation** : établir des priorités et veiller à y affecter les ressources nécessaires.

• **Communication** : rassembler les divers acteurs (recherche, industrie, gouvernements) pour soutenir et mieux faire comprendre l'éminente contribution de la chimie au développement durable ainsi que la nécessité d'agir très rapidement.

Jean-Claude Brunie
Secrétaire général

⁽¹⁾ www.acs.org ; www.csj.jp/index-e.html ; www.gdch.de ; www.kncv.nl ; www.rsc.org ; www.sfc.fr

⁽²⁾ www.sfc.fr/C6signatures6presidents.jpg

Pour en savoir plus :

- Chemical Society Presidents pledge support for sustainable development. Six leaders forge global pact at meeting in Paris, *Chemical & Engineering News*, **2007**, 85(30), p. 10 ; <http://pubs.acs.org/cen/news/85/i30/8530news1.html>

- RSC signs up to accord on action for the world's future, <http://www.rsc.org/AboutUs/News/PressReleases/2007/WorldAction.asp>

- Abschlusserklärung des C6-Gipfels in Paris: nachhaltige entwicklung global voranbringen, https://va.gdch.de/news/news.asp?strVANr=5002&N_NR=674

Divisions

Chimie industrielle

Après l'élection de son premier bureau (voir *L'Act. Chim.*, 310, p. 44), la division Chimie industrielle tiendra sa **première Assemblée générale le 19 octobre** à Paris (lieu à préciser), sous la présidence d'Oliver Homolle.

Les débats de cette assemblée générale permettront de discuter des priorités des futures actions de la division (DCI). Promouvoir une interaction aussi étroite que possible entre cette division (à caractère horizontale) et les divisions scientifiques de la SFC sera évidemment l'un des objectifs majeurs. Grâce aux travaux de la DCI et aux contributions de ses membres, *L'Actualité Chimique* pourra mieux informer ses lecteurs sur les activités scientifiques en cours dans le monde industriel.

• olivier.homolle@basf.com

Grands prix SFC 2007

Prix Le Bel :

Marc Lemaire et Bernard Meunier

Prix Süe :

Georges Hadziioannou

L'ensemble de la rédaction félicite les lauréats. Nous reviendrons sur ces prix et sur ceux des divisions très prochainement.

Charles Mioskowski (1946-2007)

Esprit curieux et d'une créativité exceptionnelle, Charles Mioskowski trouvait dans la chimie le moyen d'exprimer ses talents. Il pouvait non seulement concevoir et réaliser des objets doués de nouvelles propriétés, mais aussi aborder des projets ambitieux nécessitant l'ouverture à d'autres disciplines. Très attaché à la chimie de synthèse, il était également passionné par les recherches menées à la frontière entre plusieurs domaines de la science. Rien ne l'intéressait plus que de défricher de nouveaux champs d'investigation, de se lancer de nouveaux défis.

Charles Mioskowski était directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS à Strasbourg. Après des études à l'École de chimie de Strasbourg, il entreprend une thèse sur le thème des sulfoxydes chiraux qu'il soutient en 1978. Pendant son stage post-doctoral à l'Université d'Harvard sous la direction du professeur E.J. Corey (prix Nobel de chimie 1990), il découvre la chimie bioorganique. En 1985 à Strasbourg, il crée son laboratoire. Depuis 1991, il dirige conjointement son laboratoire à la Faculté de pharmacie de Strasbourg et le Service de Chimie bioorganique et de marquage du CEA à Saclay.



L'apport de Charles Mioskowski dans le domaine de la chimie est considérable. C'est en touche à tout de génie et en « pionnier » qu'il a abordé de nombreux domaines :

- *La méthodologie en synthèse organique* : sa contribution dans ce domaine est sans doute la plus prolifique, des dizaines de publications majeures en témoignent. Il a consacré de nombreux travaux à l'étude de la réactivité des époxydes et des ylures de sulfonium ou d'arsonium. Il a développé l'emploi de réactifs organophosphorés et mis au point de nouvelles réactions faisant appel à des dérivés borés ou à des dérivés du chrome. Les transformations stéréosélectives originales, les nouvelles applications de la réaction de méta-thèse faisaient également partie de ses thèmes de recherche.
- *La synthèse totale de composés d'intérêt biologique* : sa connaissance approfondie de l'éventail des réactions chimiques et son intérêt pour les nouvelles méthodologies lui ont permis de réaliser la synthèse de nombreuses molécules de structures variées, par des voies originales. Il a effectué la première synthèse totale des leucotriènes lors de son séjour post-doctoral. Parmi les produits naturels dont il a réalisé la synthèse, on peut citer la (\pm)-14-épicyrionine, la (-)-stypoldione, l'halomon, la solamine.
- *Les anticorps catalytiques* : dès le début des années 1990, il décide de lancer des recherches sur ce sujet très à l'interface chimie/biologie. Charles a su s'entourer d'immunologistes et leur communiquer son enthousiasme pour ce projet qui, en moins de trois années, a fourni les premiers anticorps permettant d'accélérer des réactions d'intérêt industriel.
- *La chimie appliquée à la biologie structurale* : convaincu que la maîtrise de la synthèse organique donnait la capacité de développer des outils moléculaires permettant de s'attaquer à des problèmes fondamentaux de la biologie, Charles Mioskowski a entrepris la conception, l'étude et l'optimisation de nombreuses « molécules outils ». Il a ainsi développé de nouveaux lipides fluorés, ramifiés, marqués pour la cristallisation bidimensionnelle et l'étude des bicouches lipidiques, ainsi que de nouveaux marqueurs spécifiques de protéines His étiquetées.
- *Les nanosciences, et en particulier les nanotubes de carbone* : dès 1996, il s'intéresse à cette nouvelle forme de carbone découverte seulement cinq ans plus tôt. Il n'aura cessé d'apporter son talent de chimiste organicien pour décorer, séparer, analyser ces nouveaux objets. Parmi les réalisations les plus remarquables, l'auto-organisation de lipides et de protéines à la surface des nanotubes, le développement de nouvelles méthodes de fonctionnalisation appliquées à la nanoélectronique, à la limitation optique et aux biosenseurs.
- *La chimie combinatoire et le criblage à haut débit* : convaincu de l'apport des approches basées sur la diversité structurale, Charles décide de créer en 2000 une plate-forme dédiée à la synthèse et au criblage de banques de molécules. L'utilisation de cet outil technologique a permis entre autres l'identification d'inhibiteurs du transport de l'iode chez le mammifère, apportant ainsi des solutions originales pour la décontamination de la thyroïde en cas d'accident nucléaire. De plus, l'utilisation d'anticorps pour la détection et la quantification d'un produit de réaction associée au criblage à haut débit a permis de nombreuses avancées dans le domaine de la catalyse.

Auteur de plus de 350 publications et de 25 brevets, Charles Mioskowski était lauréat de très nombreux prix et récompenses (Médaille de bronze du CNRS, prix Jungfleisch de l'Académie des sciences, Grignard-Wittig Award de la Société chimique allemande, prix Le Bel de la SFC, prix Charles Mentzer de la Société de Chimie Thérapeutique...).

Charles Mioskowski a su communiquer sa passion et son enthousiasme pour la science, d'une part à travers ses enseignements de chimie dans plusieurs universités (Strasbourg et Orsay), et d'autre part, par la formation et l'encadrement d'une centaine d'étudiants qui ont réalisé leur thèse sous sa direction. La plupart des docteurs qu'il a formés ont maintenant des postes de responsabilités, tant dans le monde industriel qu'académique.

Entrepreneur infatigable convaincu du gisement enfoui dans les médecines alternatives, il a été à l'origine de la création d'une jeune pousse, « PhytoDia », dont l'objectif est l'identification et le développement de principes actifs issus de plantes pour la prise en charge des maladies métaboliques. Par son enthousiasme, il a su créer une dynamique, entraînant dans son projet plusieurs équipes qui ont travaillé de concert au développement de la société. Les résultats obtenus à ce jour ont permis à PhytoDia d'initier la valorisation industrielle et de sécuriser un premier tour de financement.

Charles Mioskowski, reconnu tant dans le monde industriel qu'académique, au niveau national et international, avait su rester quelqu'un de simple et de modeste. Tous ceux qui l'ont rencontré ont été marqués par sa personnalité très attachante. L'ensemble de ses collaborateurs et collègues se souviennent des discussions scientifiques passionnées et chaleureuses qu'ils ont eues avec lui.

Ceux qui connaissaient Charles, que ce soit personnellement ou à travers ses écrits, garderont le souvenir d'une personne d'une grande créativité, n'hésitant pas à aborder des sujets nouveaux et parfois difficiles, autant de qualités qui définissent les grands chercheurs.

Alain Wagner (CNRS Strasbourg) et Bernard Rousseau (CEA Saclay)



Partenaire de votre recherche en chimie

Novalyst Discovery est une société de recherche et développement spécialisée dans la synthèse organique. Elle s'est développée en mettant cette expertise au service des industriels de la pharmacie, de la cosmétique, des biotechnologies et de la chimie fine. Ainsi en 3 ans d'activité, Novalyst a réalisé près de 250 projets, synthétisé et caractérisé plus de 1.000 molécules pour une clientèle internationale fidèle et toujours plus nombreuse. Aujourd'hui Novalyst compte plus de 30 chimistes et bénéficie d'une belle perspective de croissance.

Novalyst Discovery est une société spécialisée en recherche externalisée et synthèse à façon à l'échelle du laboratoire. Elle s'appuie sur une forte expertise et un savoir-faire reconnu en synthèse organique.

Expert en synthèse organique

Le cœur de métier

Le premier métier de Novalyst est le support externe à l'activité de R&D. La société met à disposition de ses clients sa capacité en synthèse organique pour un accompagnement efficace et réussi de leurs programmes de R&D. Ses services incluent la synthèse de composés (analogues, building blocks, métabolites, impuretés...), des études exploratoires, ainsi que des programmes d'optimisation (réaction, voies de synthèse...). Pour ses clients, Novalyst recherche les solutions les plus adaptées à leurs problèmes de synthèse afin que la chimie ne soit pas un facteur limitant dans leur processus de recherche. En proposant des prestations modulables et progressives, Novalyst permet ainsi à ses clients de s'inscrire, à leur rythme, dans une démarche d'externalisation.

Expertise et savoir-faire

Généraliste de la synthèse organique, Novalyst maîtrise plus particulièrement la chimie hétérocyclique, la chimie organo-

métallique et la synthèse asymétrique. A ces domaines d'expertise s'ajoutent des spécialités comme la chimie sous micro-ondes, l'hydrogénation ou la carbonylation. Ces compétences sont le reflet des divers savoirs et savoir-faire d'une équipe scientifique soigneusement constituée.

L'équipe, clé de notre réussite

Novalyst a fait le choix de l'excellence et de la diversité en constituant une équipe de chimistes aux profils scientifiques et personnels complémentaires, tous académiquement très solides, entrepreneurs et par ailleurs, rigoureux et créatifs. La société a également fait le choix de l'international avec pas moins de 4 nationalités représentées. Cette synergie de talents est un véritable atout pour ses clients assurés de bénéficier de la ténacité, de la rigueur et de la créativité qu'impose la réussite d'un programme de chimie. Aujourd'hui l'équipe est de plus en plus efficace car organisée pour capitaliser sur l'expérience acquise au fil des contrats réalisés.

Une gestion de projet efficace

L'importance de la coordination

L'expertise technique est vaine sans une parfaite coordination interne et externe des projets. Pour cela, Novalyst a développé des procédures spécifiques pour chacun de ses clients. Ce management de projet sur mesure s'applique à l'échange de données confidentielles, aux procédures d'envoi de produits, à la traçabilité des lots et aux modalités techniques de reporting. "Novalyst se conçoit comme un prolongement des équipes de ses clients. Et nous sommes conscients de l'interdépendance entre les contrats qui nous sont confiés et leurs programmes

internes. Aussi nous visons une programmation irréprochable pour le respect des délais et plus encore une communication, tant formelle qu'informelle, soignée et régulière car c'est elle qui permet les ajustements programmatiques nécessaires à l'avancement des projets".

La maîtrise des risques

La société opère dans des conditions exemplaires comme l'ont révélés les audits techniques et organisationnels menés par les grands groupes avec lesquels elle travaille. En effet Novalyst a fait de la prévention des risques, de la sécurité des personnes et des données un axe très important de son développement interne. La formation des collaborateurs, l'achat d'équipements spéciaux et la collaboration avec les organismes de contrôle ont constitué le socle de cette démarche gage de sécurité pour ses clients.

Ils travaillent chez Novalyst...



Marie, ingénieure chimiste diplômée de l'école de chimie de Strasbourg a rejoint Novalyst à l'issue de son doctorat de chimie obtenu sous la supervision de Charles Mioskowski (Université Louis Pasteur, Strasbourg). D'abord recrutée comme responsable de projet chez Novalyst, elle dirige désormais l'activité contrats de recherche.



Steffen, chimiste diplômé sorti major de l'Université de Kaiserslautern et récipiendaire du prix Adolf Steinhöfer, a effectué sa thèse auprès du Pr. Manfred Regitz (Université de Kaiserslautern, Allemagne). Après un stage postdoctoral effectué dans le laboratoire de Charles Mioskowski (Université Louis Pasteur, Strasbourg), il a rejoint Novalyst en tant que responsable de projet.



Verbatim...



Stephan Jenn,
fondateur, président



Alain Wagner,
fondateur, directeur scientifique

« En 2002, à nos débuts, nous avions pour projet central de développer des outils pour améliorer l'efficacité de la synthèse et rendre ainsi les chimistes plus performants. Aujourd'hui nous bâtissons une organisation industrielle dédiée à la recherche externalisée qui vise à l'excellence en synthèse organique, cela, tout en poursuivant nos activités de développements technologiques avec pour ambition d'incorporer ses innovations pour renforcer à la fois notre offre de services et notre compétitivité. »

Novalyst est en plein essor ?

Une approche fondée sur un objectif de qualité et de sur-mesure a valu à Novalyst la fidélité de ses premiers clients et permis une progression régulière de l'activité. La société a passé les seuils successifs des 10 collaborateurs en 2004, 20 en 2005, et compte actuellement plus d'une trentaine de personnes avec de nouveaux recrutements prévus notamment pour renforcer le secteur de la chimie médicinale. Afin d'accompagner cette croissance, Novalyst a emménagé début 2007 sur le BioParc d'Illkirch, situé sur le campus universitaire sud de Strasbourg, où elle dispose d'une infrastructure entièrement conçue et équipée pour la recherche en chimie. Cet espace de 30 hottes réparties dans 4 laboratoires lui permet de mieux répondre aux besoins en R&D de ses clients.

Pour une recherche compétitive : la solution de la sous-traitance ?

Les grands industriels de tous secteurs se définissent de plus en plus comme des architectes intégrateurs. Ils élaborent, conceptualisent, distribuent, coordonnent et enfin assemblent des sous-ensembles, produits ou projets. Ce mouvement déjà largement entamé dans l'automobile ou l'aéronautique prend désormais de l'ampleur dans le secteur pharmaceutique.



S'il intensifie l'effort de planification et oblige à de nouveaux modes d'organisation, il est pourvoyeur de nombreux avantages. A l'évidence, la sous-traitance permet de réduire les charges fixes et contribue ainsi à l'allègement de la trésorerie et à l'abaissement du seuil de rentabilité. Mais au-delà des considérations financières, alors que la spécialisation technologique se développe et qu'il est manifestement illusoire de maîtriser tous les domaines, le recours à la recherche externalisée permet d'accéder à des compétences de pointe. La sous-traitance est devenue un outil efficace de management de l'appareil industriel et assurément un facteur clé de la compétitivité des très grosses entreprises. Avec un maillage de sous-traitants de qualité, le « très grand industriel », tout en conservant l'avantage de taille que lui procure sa dimension, retrouve la



flexibilité généralement dévolue aux structures de plus petite taille.

Les obligations clés: réactivité, flexibilité.

Novalyst ayant choisi d'assumer pleinement son rôle de sous-traitant, la société a structuré une organisation adaptée aux exigences spécifiques de cette activité : la réactivité et la flexibilité. Elle s'est inspirée des modèles de gestion de planning en usage dans les secteurs soumis à des fluctuations d'activité semblables et ce afin de pouvoir toujours être en mesure de répondre à la demande de ses clients tout en préservant l'équilibre de ses opérations.

L'effet pôle de compétitivité

Novalyst bénéficie d'une géographie favorable. Strasbourg et sa région accueillent plusieurs institutions de recherche reconnues mondialement, son université a été distinguée en obtenant le premier PRES -pôle de recherche et d'enseignement supérieur- qui d'ailleurs consacre son excellence en chimie. Cette situation est reflétée dans le classement mondial des meilleurs établissements

En résumé...

Une forte expertise en synthèse organique.

L'expérience de la gestion de projet.

Des solutions « sur mesure ».

De la rigueur, de l'imagination et de la ténacité.

universitaires établi par l'université de Shanghai qui place celle de Strasbourg au nombre des très rares institutions françaises à figurer parmi les 100 premières. Enfin la région Alsace accueille le pôle de compétitivité à vocation mondiale « Innovations Thérapeutiques ».

Il y a donc dans cet environnement les composantes essentielles d'un écosystème de l'innovation favorable au développement d'entreprises. Ainsi pour le recrutement des compétences essentielles à la qualité des travaux, Novalyst



dispose d'un bassin d'emploi très riche. Pour ses développements technologiques et la recherche d'expertises particulières, elle bénéficie parmi les laboratoires de la place d'une offre sans équivalent.

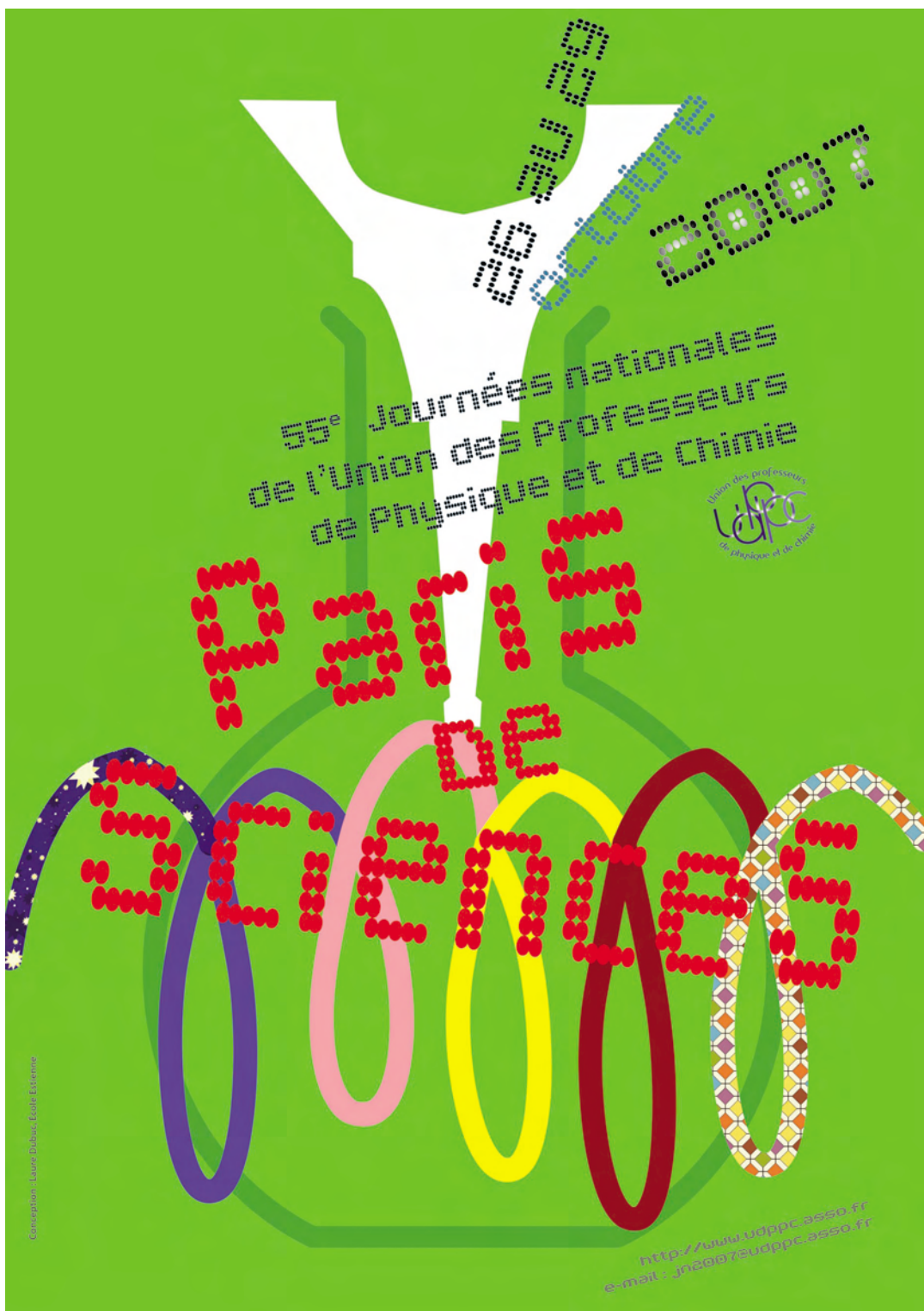
Acteur engagé d'un secteur très concurrentiel, présent sur les marchés européens et américains, Novalyst s'est organisée pour répondre spécifiquement aux exigences de la recherche externalisée en chimie et s'affirme désormais comme un partenaire de référence.

Contact:

NOVALYST DISCOVERY
Dr. Anne Briot-Dietsch

BioParc
bld Sébastien Brant
BP30170
F-67405 ILLKIRCH CEDEX

tel +33 (0)368 330 200
fax + 33 (0)368 330 201
courriel info@novalyst.com



1907 - 2007

« Le Bup a 100 ans »

Après SFC 07
venez participer
au centenaire du bulletin
de l'Union des professeurs
de physique et de chimie

À la Maison de la chimie
26 octobre 2007

Conférences

Alain Aspect
Peter Atkins
Claudine Hermann
Bertrand Labasse
Dominique Pestre

À l'École nationale de chimie
physique et biologie (ENCPB)
27-29 octobre 2007

200 activités à la carte

Parcours thématiques
Ateliers
Conférences
Démonstrations
Expositions
Visites de musées
Promenades scientifiques

Les inscriptions sont ouvertes

