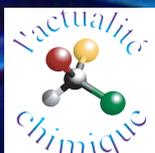


# L'actualité chimique

Mensuel - Décembre 2007 - N° 314

## Chimie analytique : de nouvelles méthodes émergentes

Auguste Laurent, un chimiste mal connu  
À propos du développement durable





**Innovation, Dynamisme,  
Flexibilité.**

**Notre expertise  
vous est dédiée.**

*Nos capacités d'innovation font progresser vos  
formulations dans de multiples applications :  
minéraux, papier, peinture, traitement des eaux,  
céramique, détergence, cosmétique, textile...*

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

COATEX SAS

35, rue Ampère - BP 8 - ZI Lyon Nord

69730 GENAY - FRANCE

Tél. +33 4 72 08 20 00

Fax +33 4 72 08 20 30



## « Made in Europe for the World » Oui, mais avec vos contributions !

Les journaux de l'**EUChemSoc** (Editorial Union of Chemical Societies),  
qui appartiennent à quatorze sociétés de chimie européennes (dont la SFC) :

- **Chemistry, a European Journal** (facteur d'impact 2005 : 4,907)
- **European Journal of Organic Chemistry** (2,548)
- **European Journal of Inorganic Chemistry** (2,514)
- **ChemBioChem** (3,940)
- **ChemPhysChem** (3,607)
- **ChemMedChem** (lancé en 2005)

ainsi que **Analytical and Bioanalytical Chemistry** (2,695),  
qui a succédé à *Analisis*

sans oublier **L'Actualité Chimique**,  
un magazine réalisé par vous et pour vous !

**n'attendent que vos meilleurs articles,  
revues et communications,  
pour montrer la vitalité de la chimie française.**



## 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, H. Chalopin-Méjean, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, E. Florentin, J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Lambert, 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](mailto:redaction@lactualitechimique.org)

<http://www.lactualitechimique.org>

**Directeur de la publication :** Olivier Homolle,

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](mailto:edition@edif.fr), <http://www.edif.fr>

Index des annonceurs : p. 1

© SFC 2007 - Tous droits réservés

Dépôt légal : décembre 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'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

## TARIFS 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](mailto:adhesion@sfc.fr)

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

<b>Éditorial</b>	<b>2</b>
« Sauvons la Recherche »... ou l'Université, par <b>P. Rigny</b>	2
<b>Recherche et développement</b>	<b>3</b>
<b>Chimie analytique</b>	
Les multiples facettes de la chimie analytique, par <b>P. Arpino</b> et <b>C. Rolando</b>	3
Nouvelles méthodologies analytiques en électrophorèse capillaire : application à la caractérisation de polymères et de polypeptides, par <b>H. Cottet</b>	4
La (bio)chromatographie pour la reconnaissance moléculaire : une méthode d'analyse efficace, par <b>C. André</b>	11
Paysage conformationnel de petites chaînes peptidiques. Étude par spectroscopie laser de double résonance IR/UV, par <b>M. Mons</b> , <b>F. Piuze</b> et <b>I. Dimicoli</b>	19
Changer la mise au point : expériences de RMN biomoléculaire à très basse ou très haute résolution, par <b>F. Ferrage</b>	23
<b>Enseignement et formation</b>	<b>30</b>
<b>Les travaux pratiques</b>	
Mise au point d'une optimisation de séparation en CLHP. Séparation de cinq bases nucléiques : adénine, thymine, uracile, cytosine et guanine, par <b>X. Bataille</b> et <b>C. Bazot</b>	30
<b>Histoire de la chimie</b>	<b>36</b>
Auguste Laurent (1807-1853) : chimiste bicentenaire et inconnu, par <b>M. Blondel-Mégrelis</b>	36
<b>Sécurité et environnement</b>	<b>44</b>
La chimie au cœur du développement durable. Un message à faire passer dans l'enseignement et la société, par <b>J. Augé</b>	44
<b>Fiche catalyse n° 50</b>	<b>51</b>
Désorption thermoprogrammée (DTP), par <b>J.-P. Joly</b> et <b>A. Perrard</b>	51
<b>En bref</b>	<b>53</b>
<b>Livres et médias</b>	<b>55</b>
<b>Agenda</b>	<b>57</b>
<b>Actualités de la SFC</b>	<b>58</b>
<b>Index 2007</b>	<b>60</b>

## Index des annonceurs

Chromoptic	p. 53	EDP Sciences	p. 18
Coatex	2 <sup>e</sup> de couv.	EuCheMS Chemistry Congress	
Cognis	p. 29		4 <sup>e</sup> de couv.
EDIF	p. 35	Idealp-Pharma	p. 10



Couverture :

Photographie : © CNRS Photothèque / GODEFROY Sébastien.



## « Sauvons la Recherche » ... ou l'Université

Une quarantaine d'universités sur nos quatre-vingt-cinq sont fortement perturbées, voire bloquées, par les mouvements étudiants – une situation que les Français sont habitués à prendre très sérieusement. Mais où sont réellement les pierres d'achoppement ? Pour mieux le saisir, on peut se reporter aux débats de l'Université d'automne de l'association « Sauvons la Recherche » qui s'est déroulée début octobre. Cette association, majoritairement composée de chercheurs du public et d'enseignants-chercheurs, accompagne de près les réflexions sur le système français de recherche et d'enseignement supérieur, en particulier depuis les États généraux de la recherche qu'elle avait animés en 2004. Ses débats sont très ouverts, reflètent largement les points de vue du monde académique et se veulent (se voudraient ?) salutairement constructifs.

Au cours de cette Université d'automne, des critiques tous azimuts n'ont pas manqué sur la « Loi Pécresse », dite « Loi sur l'autonomie des universités », votée le 20 août dernier, et sur les perspectives budgétaires 2008 présentées directement par la ministre. Dans cet éditorial, nous nous contenterons de souligner deux clivages entre la loi et ceux qu'elle veut organiser.



Le premier clivage est mis en évidence par la violence qui accueille tout ce qui peut ressembler à une présence de l'entreprise dans l'université, même quand elle viendrait apporter des financements au soutien de professeurs ou à la recherche universitaire : « À bas le capital ! » est alors en pleine actualité. On pourrait espérer que des mécanismes de contrôle des dérives soient proposés, mais non, c'est l'opposition de principe, c'est l'idéologie : « Entreprise, à la porte ! » Les chimistes, comme naguère, ne peuvent qu'être atterrés devant ces positions, eux qui vivent tant de relations stimulantes et équilibrées avec

l'industrie. Consternation aussi quand on réalise que sur d'autres sujets, les mêmes, que pourtant l'entreprise rebute, réclament le rapprochement-fusion des grandes écoles et de l'université – une contradiction qu'il faudrait bien résoudre. Mauvaises analyses : il faut tout de même observer l'intérêt des employeurs pour les diplômés des unes ou des autres et prendre acte des comportements des étudiants par rapport à l'inscription dans les matières scientifiques ; tout le monde ne partage pas la phobie de l'entreprise.

Le deuxième clivage concerne les relations entre universités et organismes de recherche (pour nous chimistes, il s'agit du CNRS), interpellées par le concept (même s'il est encore flou) d'autonomie des universités mis en avant par la loi.

Depuis que cette notion est d'actualité, on trouve dans les rassemblements d'universitaires qui n'en n'avaient pas la tradition, beaucoup plus d'avocats du rôle des organismes de recherche dans l'université. La sourde rivalité qui conduisait, après avoir recherché l'appui du CNRS pour l'activité des laboratoires de l'université, à l'évacuer dans les discussions politiques semble soudain se modifier. Du « je t'aime, moi non plus », on arriverait presque au « touche pas à mon pote ! » Qu'on se rappelle, c'était hier, le dicton « les universités ne sont pas organisées pour gérer efficacement la recherche », largement accepté en privé, était gommé des propos officiels, politiquement nié. Les universités ont su accréditer l'idée que c'est bien elles qui devaient être en responsabilité première pour la recherche fondamentale « comme dans tous les pays, n'est-ce pas ? » Pourtant en pratique, il leur fallait bien l'aide du CNRS pour se positionner dans le cadre scientifique national et international. Mais leurs affirmations ont été entendues : aujourd'hui, la « Loi Pécresse », après le « Pacte pour la Recherche » de 2006 bouleverse le rôle des organismes – c'est l'ANR (Agence Nationale pour la Recherche) qui affecte une part importante des crédits de recherche et devient capable de façonner la politique scientifique ; c'est aussi l'AERES (Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement) qui vient retirer au CNRS une grande part de son rôle dans l'évaluation des laboratoires et des personnels. La création de ces agences oblige clairement à une refondation du CNRS. Ceci n'est pas négatif en soi, on pourra même peut-être s'en féliciter ; mais du coup, les universités se voyant bientôt autonomes, seules en face d'elles-mêmes, sont prises de vertiges. Il est vrai que l'autonomie n'a de sens que pour des établissements bien organisés, bien administrés... un autre monde. Ces traumatismes nous rapprocheraient-ils d'une vision partagée entre chercheurs et enseignants-chercheurs sur l'équilibre des activités entre recherche et enseignement ? Tout n'est tout de même pas négatif.

La belle et impertinente émission de France Inter, « Là-bas, si j'y suis », faisait parler ce 16 novembre de manifestations des étudiants, une étudiante extrêmement brillante, enthousiaste et convaincante... jusqu'au moment où l'on pouvait noter qu'elle débitait le même discours que ses prédécesseurs d'une autre époque : horreur du privé (le capital), de l'utilité des diplômes (on est simplement là pour permettre à chacun de se cultiver). Il est vrai que ces propos sont d'une étudiante, pas du corps enseignant. Tout de même, ils interrogent.

Peut-on espérer voir un jour un « principe de réalité » prendre pied dans notre université ?

**Paul Rigny**

Rédacteur en chef

# Les multiples facettes de la chimie analytique

Patrick Arpino et Christian Rolando

Faut-il souligner dans les colonnes de *L'Actualité Chimique* que le travail des chimistes pour synthétiser et étudier les propriétés de nouvelles molécules ne serait pas possible sans la chimie analytique ? Elle leur permet en effet de disposer des moyens pour confirmer chaque structure, identifier les produits de réactions secondaires, doser exactement tant les constituants majeurs que les traces qui les accompagnent.

Plus généralement, la chimie analytique est devenue une discipline essentielle au développement des sciences modernes, et son impact sociétal ne cesse de progresser. L'actualité récente fourmille d'exemples impliquant des méthodologies analytiques, souvent de manière discrète mais pourtant essentielle : scandale du dopage dans certaines disciplines sportives ; affaires criminelles résolues plus sur la base d'indices scientifiques que sur l'aveu de prévenus ; prise de conscience environnementale, suite à la mise en évidence de tel ou tel polluant persistant ; découverte de biomarqueurs de maladies ; etc.

Il n'est donc pas étonnant que l'instrumentation scientifique se soit développée de manière importante ces dernières années, et les équipements de nos laboratoires en sont le reflet. Mais s'agit-il seulement d'une question de moyens matériels ? Évidemment non, pas plus qu'un ordinateur sophistiqué ne sert à grand-chose sans une programmation intelligente et adaptée à chaque cas de figure particulier. La chimie analytique est ainsi une science avec sa part de « hardware » et de « software » en étroite symbiose et en évolution perpétuelle vers de nouvelles frontières : extension de domaines d'application à de nouvelles classes de molécules ; limites inférieures de détection et d'identification encore plus basses ; rapidité croissante pour traiter de grandes séries d'échantillons ; etc.



Chimie analytique en criminalistique : billets maculés par une encre pouvant être analysée par LC-MS à l'Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale à Rosny-sous-Bois (IRCGN).

Il ne peut être question de présenter dans ce numéro un panorama complet des avancées récentes en chimie analytique, à la manière d'un « Quoi de neuf » thématique, analogue à d'autres précédents numéros de *L'Actualité Chimique*, tant le sujet est vaste et ses aspects sont multiples. Néanmoins, on pourra y lire les articles de Claire André et d'Hervé Cottet, co-lauréats du prix 2006 de la division Chimie analytique. Leurs travaux illustrent deux aspects des méthodes modernes d'analyses, s'appuyant sur des avancées théoriques innovantes et qui ont été mises en œuvre de manière concrète. On trouvera également

trois articles soumis ces derniers mois au comité éditorial, qui contribuent à illustrer l'étendue des domaines de recherche en chimie analytique.



P. Arpino

## Patrick Arpino

Ancien président de la division Chimie analytique (2000-2006), il est directeur de recherche au Laboratoire d'électrochimie et chimie analytique (LECA), ENSCP\*.



C. Rolando

## Christian Rolando

Président de la division Chimie analytique, il est directeur de recherche à l'UFR Chimie, Université Lille 1\*\*.

\* Laboratoire d'électrochimie et chimie analytique (LECA), CNRS UMR 7575, ENSCP, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

Courriel : patrick-arpino@enscp.fr

\*\* UFR Chimie, UPRESA 8009 CNRS « Chimie organique et macromoléculaire », 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex. Courriel : christian.rolando@univ-lille1.fr

# Nouvelles méthodologies analytiques en électrophorèse capillaire

## Application à la caractérisation de polymères et de polypeptides

Hervé Cottet

**Résumé** L'électrophorèse capillaire est une technique performante pour la séparation et la caractérisation des polymères ou polypeptides de synthèse. Selon le polymère considéré (uniformément chargé, chargé à(aux) l'extrémité(s) de la chaîne ou non chargé) et selon l'hétérogénéité de sa composition (masse molaire, composition chimique, fonctionnalité, architecture macromoléculaire), différents modes de séparation peuvent être mis en œuvre (séparation en milieu libre, en présence de gel ou de solution de polymère enchevêtré, en mode micellaire). Plusieurs applications utilisant de nouvelles méthodologies analytiques en électrophorèse capillaire sont présentées : séparation selon la fonctionnalité et la masse molaire de polypeptides synthétiques en milieu non aqueux, caractérisation de systèmes polymères complexes composés de copolymères diblocs associatifs, séparation bidimensionnelle de polyélectrolytes de différents taux de charge et de différentes masses molaires, étude de la conformation de polypeptides à partir de la modélisation des mobilités électrophorétiques.

**Mots-clés** **Électrophorèse capillaire, polymères, copolymères, polyélectrolytes, séparations bidimensionnelles, conformation.**

**Abstract** **New analytical strategies in capillary electrophoresis: application to the characterization of polymers and polypeptides**

Capillary electrophoresis is a powerful separation technique for the characterization of synthetic polymers. According to the nature of the polymer (evenly charged, end-charged or uncharged) and to the heterogeneity of its composition (molar mass, chemical composition, functionality distributions or differences in macromolecular architectures), different modes of separation can be implemented (in free solution, in gel or entangled polymer solution, in micellar mode). Different examples of applications using new analytical strategies in capillary electrophoresis are presented: separation according to the functionality and the molar mass of synthetic polypeptides in non aqueous electrolytes, characterization of complex polymer systems constituted of associative dibloc copolymers, bidimensional separation of polyelectrolytes differing in their chemical charge rate and molar masses, study of the polypeptide conformations from the modelling of electrophoretic mobilities.

**Keywords** **Capillary electrophoresis, polymers, copolymers, polyelectrolytes, bidimensional separation, conformation.**

## Séparation sous champ électrique dans une veine liquide

L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique séparative analytique basée sur la migration différentielle d'espèces chargées sous l'influence d'un champ électrique. Dans son mode le plus répandu (électrophorèse capillaire de zone), le capillaire de fin diamètre (typiquement 50  $\mu\text{m}$ ) ainsi que les flacons situés à l'entrée et à la sortie du capillaire sont remplis d'un même électrolyte de séparation (*figure 1*). Généralement, les séparations sont réalisées dans des capillaires en silice fondue de 30 à 100 cm de longueur. De par la dimension du diamètre interne du capillaire, l'EC est une méthode séparative miniaturisée consommant peu d'électrolyte et nécessitant de faibles volumes d'échantillon : le volume total du capillaire représente généralement moins d'un  $\mu\text{L}$ , tandis que les volumes d'échantillon injectés sont de l'ordre de quelques nL. Une fois injectés, les solutés de l'échantillon acquièrent un état d'ionisation qui dépend de leurs propriétés acido-basiques et du pH de l'électrolyte.

Sous l'influence du champ électrique constant appliqué lors de la séparation électrophorétique, les solutés chargés migrent vers le point de détection. Les champs électriques appliqués sont généralement très élevés (~ 500 à 1 000 V/cm) afin d'obtenir des séparations rapides. Il en résulte un pouvoir résolutif élevé, dû notamment à de grandes efficacités de séparation. La détection s'effectue souvent par absorbance UV, directement au travers du capillaire. Il existe aussi d'autres modes de détection, tels que la fluorescence induite par laser, la spectrométrie de masse ou la conductimétrie.

En l'absence de flux électro-osmotique, les espèces cationiques et anioniques ne peuvent être détectées simultanément puisqu'elles migrent en sens opposé. En revanche, en présence d'un tel flux, la détection simultanée de cations et d'anions est possible (*figure 2*). Lorsqu'on utilise un capillaire de silice vierge en milieu basique, les groupements silanols sont ionisés (silanolates) et génèrent une charge négative à la surface interne du capillaire. La double couche de contre-ions en vis-à-vis de cette surface

chargée est mobilisée sous l'influence du champ électrique. Par effet de viscosité, ce mouvement des contre-ions est à l'origine d'un flux de solvant cathodique nommé flux électro-osmotique (FEO) [1]. Dans ce cas, les cations migrent dans le même sens que le FEO tandis que les anions migrent à contre-flux. En conséquence, les cations sont détectés en premier, les espèces neutres en second et les anions en dernier (*figure 2*).

## Les polymères de synthèse : mélanges complexes de (macro)molécules hétérogènes

Les biopolymères (ADN et protéines, par exemple) sont généralement peu polydisperses : leur masse molaire et leur composition chimique sont souvent bien définies. De par l'imperfection intrinsèque des réactions de polymérisation, les polymères synthétiques présentent en revanche plusieurs sources d'hétérogénéité ; on citera notamment la distribution en masse molaire, la distribution en fonctionnalité (nature chimique des extrémités des chaînes macromoléculaires), la distribution en composition chimique (notamment dans le cas de copolymères), ou encore les différences d'architecture macromoléculaire (chaînes linéaires, chaînes branchées ou hyperbranchées, copolymères blocs ou statistiques...).

L'utilisation de l'EC pour la séparation des biopolymères (ADN, protéines, polysaccharides) est désormais bien établie [2]. En revanche, son utilisation pour la séparation et la caractérisation des polymères synthétiques ionisés (polyélectrolytes) ou ionisables (polymères neutres pouvant être chargés par interaction avec des molécules chargées) a été relativement peu considérée et reste méconnue des chimistes des polymères. Pourtant, les avantages de l'EC pour la séparation des biopolymères (efficacité de séparation élevée, absence de phase stationnaire, absence d'interactions parasites, séparation en milieu ouvert, rapidité des analyses) restent valables pour les polymères synthétiques [3-4]. Par ailleurs, comme nous allons le montrer par la suite, les mécanismes de séparation étant très différents de ceux rencontrés en chromatographie, l'EC s'avère être complémentaire d'autres méthodes séparatives plus couramment utilisées dans ce domaine telles que la chromatographie d'exclusion stérique ou la chromatographie d'interaction [5]. Enfin, compte tenu de la complexité croissante des architectures macromoléculaires développées actuellement (copolymère di- ou multiblocs, copolymères séquencés ou statistiques, latex ou colloïdes décorés par des bras macromoléculaires, polymères branchés ou hyperbranchés, structures macromoléculaires associatives...), la caractérisation complète des polymères de synthèse nécessite l'utilisation de techniques expérimentales complémentaires.

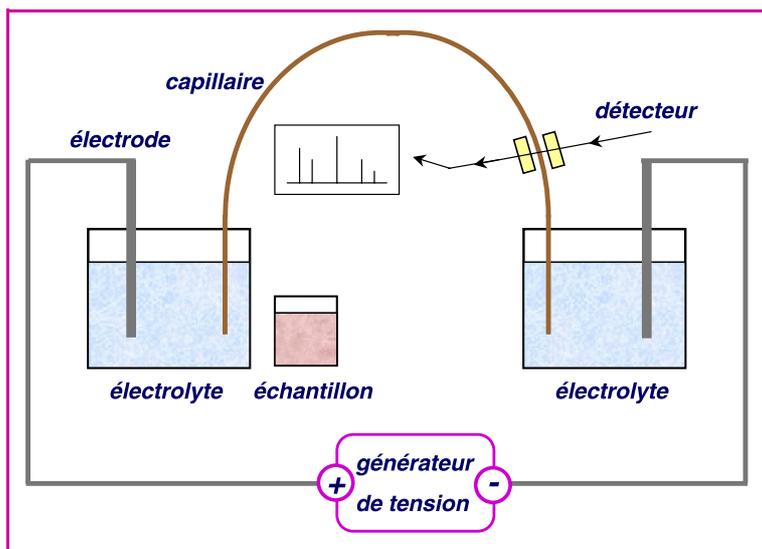


Figure 1 - Schéma de principe d'un appareillage d'électrophorèse capillaire (EC).

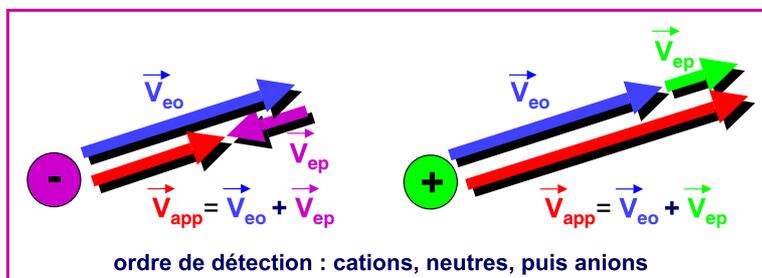


Figure 2 - Schéma expliquant l'ordre de détection des cations et des anions en électrophorèse capillaire lors de la migration en présence d'un flux électro-osmotique cathodique (capillaire en silice vierge, milieu basique).

Le vecteur bleu représente la vitesse électro-osmotique, le vecteur rouge : la vitesse apparente des ions, et les vecteurs mauve et vert : les vitesses électrophorétiques effectives relatives aux ions considérés. La vitesse apparente des solutés est définie comme la somme vectorielle (ou algébrique) de la vitesse électro-osmotique et de la vitesse effective.

## Séparation de polypeptides synthétiques selon la fonctionnalité et la masse molaire

La caractérisation de la distribution en fonctionnalité des macromolécules représente un enjeu pour le chimiste des polymères. En effet, la croissance des chaînes macromoléculaires s'effectue généralement par leurs extrémités. La connaissance de la répartition de ces chaînes en fonction de la nature chimique des extrémités nécessite la séparation de ces différentes populations. Parmi les techniques séparatives utilisées dans ce but, on citera notamment la chromatographie dans les conditions critiques (c'est-à-dire à la transition entre le régime d'exclusion stérique et le régime de chromatographie d'interaction).

L'électrophorèse capillaire permet aussi des séparations selon la fonctionnalité, notamment dans le cas de polymères ionisés à leurs extrémités. Un exemple d'application de l'EC en mode non aqueux (électrolyte de séparation à base d'un mélange méthanol/acétonitrile) pour la séparation de polypeptides synthétiques [6-8] est présenté *figure 3*. Les poly(trifluoroacétyl-L-lysines) (PTLL) sont des polypeptides précurseurs de la poly(L-lysine), synthétisés par polymérisation par ouverture de cycle des N-carboxyanhydrides (NCA) correspondants, selon la réaction (1) présentée *figure 3*. La croissance de la chaîne macromoléculaire se fait par attaque nucléophile de la fonction amine terminale du polypeptide sur le NCA. Le polymère terminé par une fonction amine est qualifié de polymère vivant puisque la croissance de sa chaîne peut se poursuivre. Cependant, des réactions de terminaison (ou de désactivation, notées (2) dans la *figure 3*) peuvent modifier la fonctionnalité du polymère [6-8] ; ne pouvant plus croître, il est alors appelé polymère désactivé (ou polymère mort). Dans l'exemple présenté, la fonction N-terminale du polypeptide (représentée par

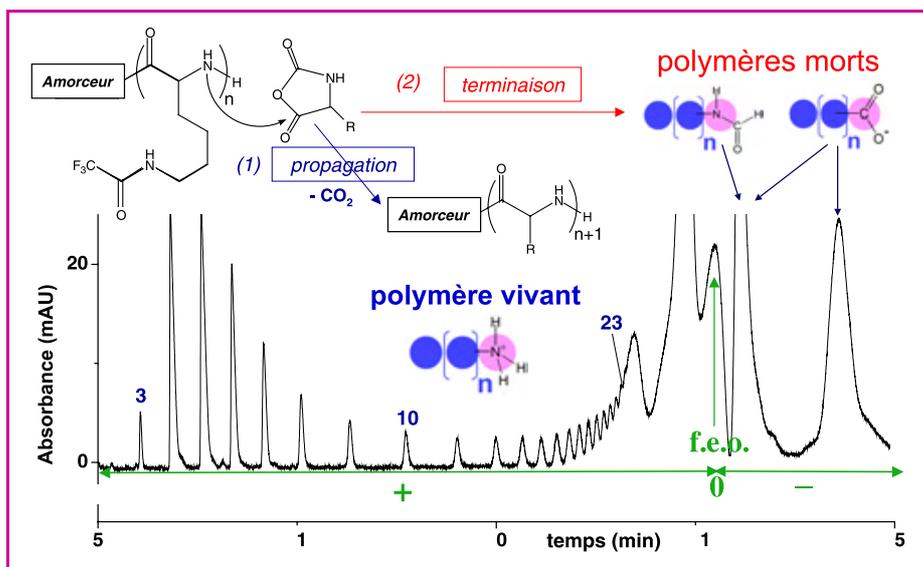


Figure 3 - Séparation selon la fonctionnalité et la masse molaire des poly(trifluoroacetyl-L-lysines) (PTLL) par électrophorèse capillaire en milieu non aqueux.

Capillaire en silice vierge, 48 cm (39,8 cm jusqu'au détecteur) x 50 µm. Électrolyte : 1 M acide acétique, 20 mM acétate d'ammonium dans un mélange méthanol/acétonitrile (87,5:12,5 v/v). Tension appliquée : + 30 kV. Échantillon : 5 g/L dans un mélange électrolyte/méthanol (50:50 v/v). Injection hydrodynamique : 17 mbar, 3 s. Détection UV à 200 nm. Identification : le nombre indiqué représente le degré de polymérisation des PTLL vivantes. feo : flux électro-osmotique, mAU : milliunités d'absorbance.

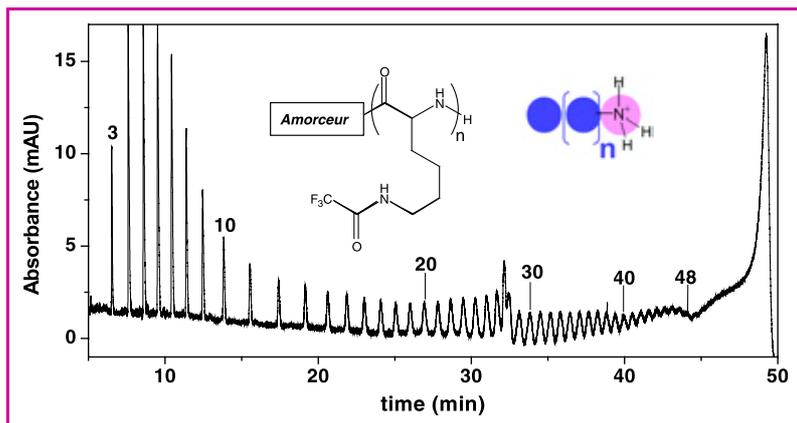


Figure 4 - Séparation des oligomères vivants des poly(trifluoroacetyl-L-lysines) (PTLL) par électrophorèse capillaire en milieu non aqueux.

Électrolyte : 1 M acide acétique, 20 mM acétate d'ammonium et 30 mM d'acide trifluoroacétique dans un mélange méthanol/acétonitrile (87,5:12,5 v/v). Autres conditions identiques à la figure 3.

commodité d'écriture côté droit de la macromolécule sur la figure 3) peut être une fonction amine (polymère vivant), une fonction N-formyle ou une fonction carboxylique (polymères morts) [6-8]. Ces familles de polypeptides de différentes fonctionnalités ont pu être identifiées grâce au couplage en ligne de l'EC avec la spectrométrie de masse [7]. Dans un électrolyte à base d'acide acétique (faiblement acide), la fonction amine N-terminale du polymère vivant est complètement protonée. Les polymères vivants sont cationiques et détectés avant le FEO [6-8]. Les oligomères des polymères vivants sont séparés et détectés dans l'ordre croissant de leur degré de polymérisation (n). En effet, plus celui-ci est élevé et plus la mobilité

électrophorétique (rapport charge sur masse) est faible pour un état d'ionisation donné. Les polymères morts sont en revanche détectés près du FEO comme des espèces neutres ou légèrement anioniques. La figure 4 montre le pouvoir résolutif élevé qu'il est possible d'atteindre en EC sur l'exemple de la séparation des polymères vivants des PTLL. La séparation est possible jusqu'à des degrés de polymérisation d'environ 50 monomères (soit ~ 10 000 g/mol).

En résumé, l'EC en milieu libre (c'est-à-dire dans un électrolyte ne contenant pas de gel) permet la séparation selon la fonctionnalité et selon la masse molaire de polymères ou oligomères chargés à leur(s) extrémité(s). Comme le montre cet exemple, et contrairement à certaines idées reçues, l'EC n'est pas limitée aux séparations en milieu aqueux. Par ailleurs, comme le montre l'exemple précédent, les séparations en milieu non aqueux dans des tampons volatils permettent le couplage de l'EC avec la spectrométrie de masse [7].

### Caractérisation de systèmes polymères complexes : exemple des copolymères diblocs associatifs

Un second exemple d'application de l'EC concerne la caractérisation des copolymères diblocs associatifs [9-11]. Ces copolymères (souvent amphiphiles) ont tendance à s'associer sous forme de micelles macromoléculaires formées d'un cœur hydrophobe et de bras hydrophiles (voir figure 5, composé 1). Dans l'exemple présenté figure 5, le bloc hydrophobe est composé de poly(acétate de vinyle) (PVAc) et le bloc hydrophile, de poly(acide acrylique) (PAA) [10]. Ces copolymères diblocs sont obtenus par polymérisation successive des deux blocs au cours de laquelle, il n'est pas rare qu'une certaine proportion d'homopolymères de chacun des deux blocs soit obtenue (figure 5). Par ailleurs, ce système macromoléculaire complexe peut présenter une certaine quantité de copolymères diblocs libres en solution. En effet, compte tenu de la polydispersité de chacun des deux blocs, il est fréquent que certaines chaînes macromoléculaires composées d'un bloc hydrophile long et/ou d'un bloc hydrophobe court ne

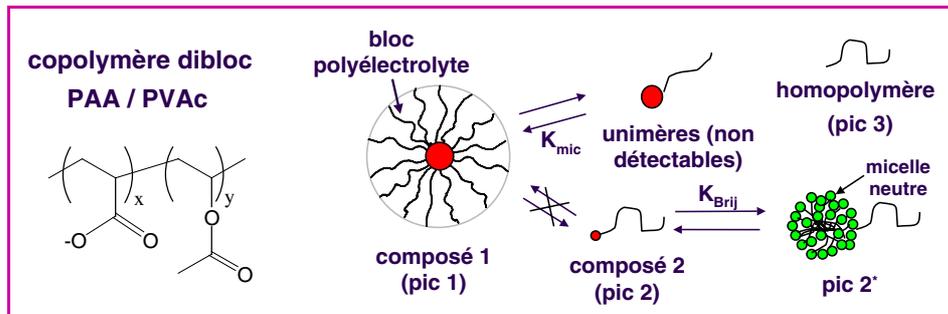


Figure 5 - Les différentes populations de (co)polymères pouvant coexister en solution dans le cas de copolymères diblocs associatifs. PAA : poly(acide acrylique), PVAc : poly(acétate de vinyle).

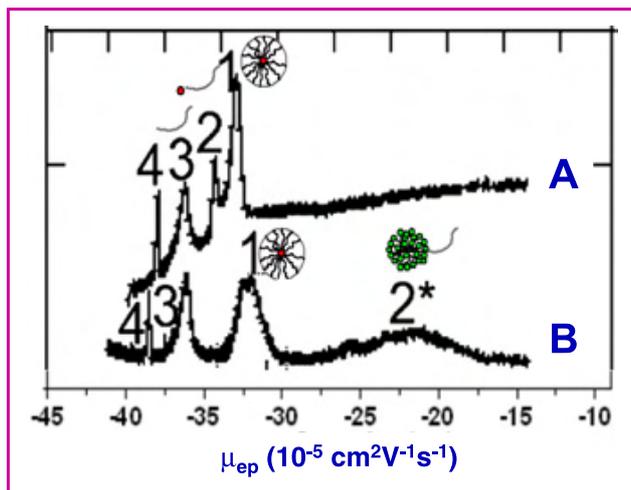


Figure 6 - Électrophérogramme en échelle de mobilité effective ( $\mu_{ep}$ ) montrant la séparation des différentes populations de (co)polymères présentes dans un échantillon de copolymères diblocs associatifs poly(acétate de vinyle-b-acide acrylique) de degrés de polymérisation moyens (115-140).

Capillaire en silice vierge, 33,5 cm (25 cm jusqu'au détecteur)  $\times$  50  $\mu$ m. Électrolytes : (A) 160 mM borate de sodium, pH 9,2. (B) Électrolyte A + 5 mM polyoxyéthylène-23-dodécyl éther (Brij 35). Tension appliquée : + 8 kV. Échantillon : 10 g/L dans l'eau. Injection hydrodynamique : 17 mbar, 3 s. Détection UV à 200 nm. Identification des pics : voir figure 5.

puissent pas former de micelles (composé 2, figure 5) [10-11]. On notera que généralement, les concentrations micellaires critiques de ces systèmes sont très faibles, si bien que les chaînes de copolymère dibloc non associées en solution mais en équilibre avec la micelle sont présentes à des concentrations très faibles (voir figure 5, unimères non détectables).

L'électrophérogramme A de la figure 6 montre la séparation obtenue par EC dans le cas d'un copolymère poly(acétate de vinyle-b-acide acrylique) de degrés de polymérisation moyens (115-140). Le tampon borate utilisé comme électrolyte de séparation permet l'ionisation complète des monomères acide acrylique. Quatre pics sont détectés par ordre croissant de mobilité : le pic 1 correspond aux micelles de copolymères associatifs, le pic 2 aux chaînes de copolymères diblocs trop hydrophiles pour s'auto-associer, le pic 3 aux homopolymères polyélectrolytes (poly(acide acrylique)) et enfin, le pic 4 aux ions acétate. Compte tenu des différences de taux de charge et/ou de structure entre les populations présentes dans le mélange, la séparation de ces différentes populations de (co)polymères est obtenue aisément dans un milieu ouvert (milieu libre, sans gel) [10-11]. L'identification des pics 1 et 2 a été possible par ajout de tensioactif neutre dans l'électrolyte (électrophérogramme B, figure 6). En effet, en présence de micelles neutres, la mobilité du pic 2 est considérablement ralentie compte tenu de la formation d'un complexe copolymère/micelle neutre (pic 2\*). En revanche, la mobilité du pic 1 (micelle de copolymères) et du pic 3 (homopolymère polyélectrolyte) est peu affectée par la présence des micelles de tensioactif neutre.

Ce second exemple illustre bien le potentiel de l'EC pour la caractérisation de systèmes polymères complexes composés de différentes populations. Cette application n'est pas limitée aux copolymères anioniques et peut aussi s'appliquer aux copolymères cationiques. Dans le cas de copolymères neutres, il est parfois possible d'obtenir des séparations en présence de micelles de tensioactifs chargés [4].

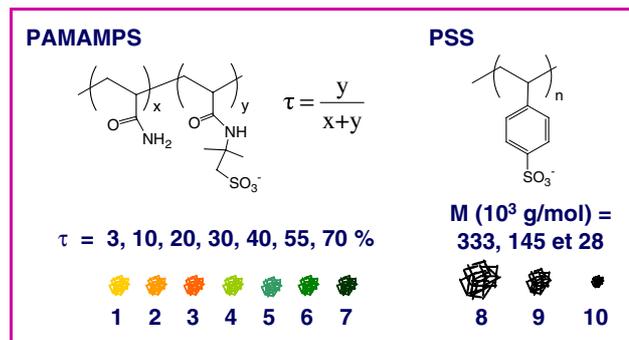


Figure 7 - Structure chimique d'un mélange de dix polyélectrolytes de différents taux de charge et de différentes masses molaires.

Les polyélectrolytes 1 à 7 sont des copolymères statistiques d'acrylamide et de 2-acrylamido-2-méthyl-propane sulfonate (PAMAMPS) de différents taux de charge  $\tau$ . Les polyélectrolytes 8, 9 et 10 sont des poly(styrènesulfonates) (PSS) de différentes masses molaires comprises entre  $28 \cdot 10^3$  et  $333 \cdot 10^3$  g/mol.

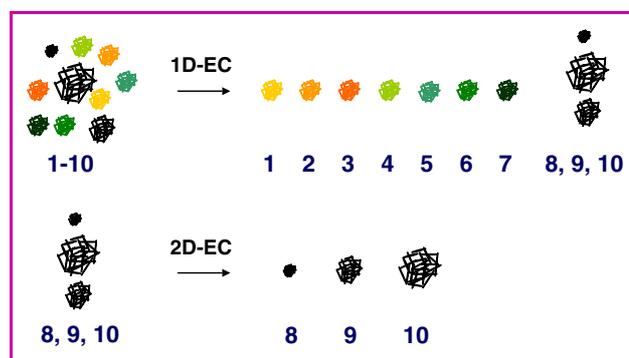


Figure 8 - Principe de la séparation bidimensionnelle du mélange de dix polyélectrolytes selon le taux de charge (en première dimension, 1D-EC) et la masse molaire (en seconde dimension, 2D-EC).

La première dimension de la séparation s'effectue en milieu libre, la seconde en présence d'une solution de polymères enchevêtrés (réseau séparateur).

## Séparation bidimensionnelle de polyélectrolytes selon le taux de charge et la masse molaire

En milieu libre, l'EC permet de séparer les polymères chargés selon leur taux de charge, indépendamment de leur masse molaire. En présence d'une solution de polymères enchevêtrés ou de gel réticulé (réseau séparateur), il est possible de séparer les polyélectrolytes selon leur masse molaire. Récemment, il a été montré que ces deux modes de séparation peuvent être couplés pour réaliser des séparations bidimensionnelles par EC [12-14].

Considérons un mélange de dix polyélectrolytes constitué de (i) sept copolymères statistiques anioniques d'acrylamide et de 2-acrylamido-2-méthyl-propane sulfonate (PAMAMPS) de différents taux de charge  $\tau$  compris entre 3 et 70 % (figure 7, composés 1 à 7), et (ii) de trois poly(styrènesulfonate) (PSS) de différentes masses molaires comprises entre  $28 \cdot 10^3$  et  $333 \cdot 10^3$  g/mol (figure 7, composés 8 à 10). La séparation bidimensionnelle par EC consiste à séparer en première dimension le mélange de polyélectrolytes selon leur taux de charge en milieu libre, puis à séparer les composés 8 à 10 en seconde dimension selon leur masse molaire en présence d'une solution de polymères enchevêtrés (figure 8).

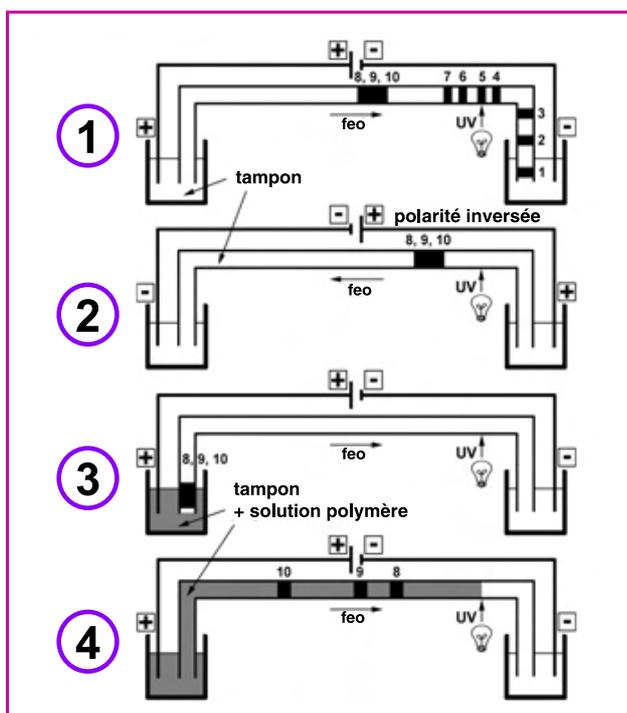


Figure 9 - Les quatre étapes impliquées dans la séparation bidimensionnelle de polyélectrolytes par électrophorèse capillaire. (1) : séparation selon le taux de charge par EC en milieu libre ; (2) : la fraction contenant les polyélectrolytes de taux de charge élevé et de différentes masses molaires est isolée dans le capillaire ; (3) : le polymère séparateur entre dans le capillaire par flux électro-osmotique ; (4) : séparation selon la masse molaire en présence du polymère séparateur.

Les quatre étapes clés permettant la mise en œuvre de cette séparation bidimensionnelle dans un seul capillaire sont décrites figure 9. La première étape consiste à réaliser une séparation des dix polyélectrolytes selon leur taux de charge en milieu libre (première dimension) dans un capillaire en silice vierge. Compte tenu de la migration des solutés (anions) à contre-flux électro-osmotique (voir figure 2, cas des anions), les polyélectrolytes de taux de charge le plus élevé (de plus grande mobilité effective) sont détectés en dernier. Les fractions 1 à 7, correspondant à des polyélectrolytes de différents taux de charge, sont séparés en milieu libre, tandis que les polymères de la fraction 8-10 (polyélectrolytes de différentes masses molaires) ne sont pas séparés. À la fin de la première étape, les fractions 1 à 7 sont évacuées côté sortie du capillaire et la fraction d'intérêt (fraction 8 à 10) est isolée dans le capillaire. Lors de la deuxième étape, la polarité de la séparation est inversée de façon à faire revenir la fraction 8-10 en tête de capillaire. À l'étape 3, le flacon d'électrolyte placé côté entrée du capillaire est remplacé par un flacon contenant le deuxième milieu de séparation, constitué du premier électrolyte auquel est ajouté un polymère neutre jouant le rôle de réseau séparateur. En polarité positive (flux électro-osmotique dirigé vers la sortie du capillaire), le réseau séparateur entre dans le capillaire avec une vitesse apparente égale à celle du flux électro-osmotique. Les solutés ayant une mobilité apparente plus faible que celle du flux électro-osmotique (migration à contre-flux), le second milieu de séparation dépasse la fraction 8-10, entraînant la séparation des polymères selon leur masse molaire (seconde dimension, étape 4). L'électrophérogramme correspondant aux étapes décrites est présenté figure 10. La première dimension de la

séparation s'effectue avant 4,65 min. L'ensemble des dix polyélectrolytes sont détectés après le flux électro-osmotique dans l'ordre des taux de charge croissants. Les polyélectrolytes 8 à 10 de différentes masses molaires ne sont pas séparés en milieu libre. Vers 6 min, la fraction d'intérêt 8-10 repasse devant le détecteur après avoir été isolée dans le capillaire (étape 2). Enfin, la séparation des polymères 8 à 10 selon la masse molaire est réalisée en présence d'un polymère séparateur (étape 4).

Cette nouvelle méthodologie permet de réaliser des séparations bidimensionnelles par électrophorèse en contournant la difficulté technique que représente le couplage de deux capillaires. Ces séparations constituées de séparations orthogonales entre elles (c'est-à-dire basées sur des caractéristiques moléculaires différentes) permettent une meilleure caractérisation des mélanges complexes de polymères. Au-delà de l'application aux polymères synthétiques, les séparations bidimensionnelles par EC réalisées dans un seul capillaire ouvrent de nombreuses possibilités pour la séparation des mélanges complexes, ou encore pour le couplage en ligne de la purification et de la séparation de mélanges de solutés.

Une autre approche bidimensionnelle innovante a été proposée pour la caractérisation des polymères. Elle consiste à coupler une première dimension de séparation électrophorétique avec une seconde dimension permettant la détermination des rayons hydrodynamiques des solutés séparés en première dimension [15]. Cette seconde dimension consiste à réaliser l'analyse de la dispersion de Taylor. Cette méthode absolue (sans étalonnage) de détermination des rayons hydrodynamiques (ou des coefficients de diffusion) est basée sur la dispersion d'une bande de soluté dans un tube capillaire ouvert sous l'influence d'un profil dispersif de vitesse (écoulement laminaire, profil parabolique des vitesses).

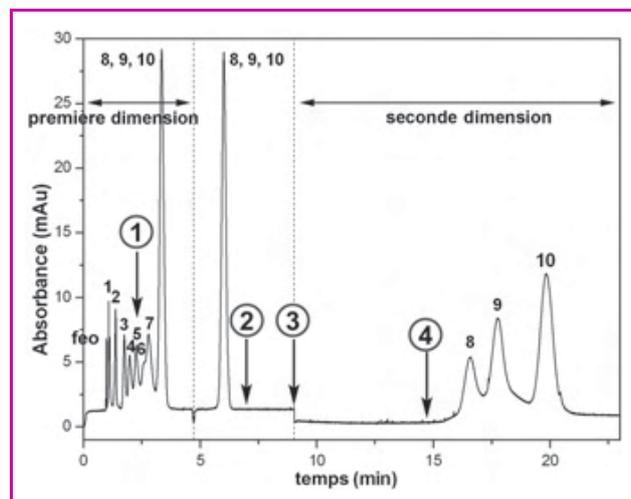


Figure 10 - Séparation bidimensionnelle de dix polyélectrolytes selon leur taux de charge (première dimension) et leur masse molaire (deuxième dimension).

Capillaire en silice vierge, 30 cm (20 cm jusqu'au détecteur) x 50  $\mu$ m. Électrolyte : tampon borate de sodium 80 mM, pH 9,2 (première dimension) ; tampon borate de sodium 80 mM, pH 9,2 contenant 0,2 g/100 mL d'hydroxyéthylcellulose (seconde dimension). Tension appliquée : t = 0-4,65 min, + 20 kV (première dimension) ; t = 4,65-9,05 min, - 20 kV ; t > 9,05 min, + 6 kV (seconde dimension). Injection hydrodynamique : 0,5 psi (« pound per square inch »), 3 s. Détection UV à 214 nm. L'état de la séparation aux quatre différentes étapes est décrit schématiquement dans la figure 9. Identification des pics : voir figure 7 ; feo : flux électro-osmotique.

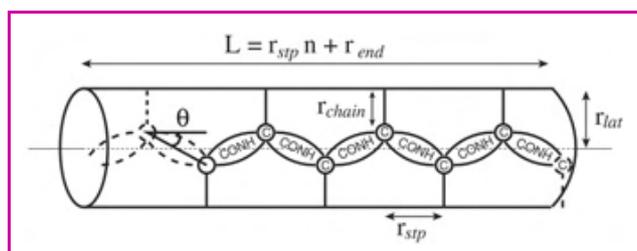


Figure 11 - Représentation schématique d'un oligopeptide dans une géométrie cylindrique.

$L$  : longueur totale du cylindre,  $r_{lat}$  : rayon du cylindre,  $r_{chain}$  : longueur de la chaîne latérale,  $r_{stp}$  : distance entre deux monomères (ou résidus),  $r_{end}$  : longueur des extrémités de la chaîne,  $\theta$  : angle de repliement de la chaîne principale.

## Étude de la conformation de polypeptides à partir de la modélisation des mobilités électrophorétiques

L'étude et la modélisation de la mobilité électrophorétique permettent d'obtenir des informations quantitatives sur les paramètres géométriques moléculaires (et la conformation) des polymères étudiés [16]. Ces informations sont particulièrement intéressantes, notamment dans le cas des polypeptides dont les propriétés peuvent être très dépendantes de la structure géométrique. Un polypeptide est un polymère d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques planes et rigides. Pour un nombre limité de monomères (ou résidus), l'oligopeptide peut être représenté comme un cylindre de longueur totale  $L$  et de rayon latéral  $r_{lat}$  dépendant de la longueur de la chaîne latérale  $r_{chain}$  et du repliement de la chaîne principale quantifié par l'angle  $\theta$  (voir figure 11). Toute variation de la conformation du peptide induit une variation de ces paramètres qui sont reliés entre eux selon les équations suivantes (valeurs en Å) :

$$r_{lat} = r_{chain} + 1,9 \sin(\theta + 15^\circ) \quad (1)$$

$$L = r_{end} + 3,64n \cos\theta \quad (2)$$

où  $r_{end}$  correspond à la longueur des groupements terminaux (un groupement -H et un groupement -OH dans le cas de peptides, soit 2 Å). Le coefficient de friction hydrodynamique  $\gamma_h$  de ce cylindre est directement relié à  $L$  et  $r_{lat}$  selon :

$$\gamma_h = \frac{3\pi\eta L}{\ln \frac{L}{2r_{lat}} + 0,312 + 1,13 \frac{r_{lat}}{L} + 0,4 \frac{r_{lat}^2}{L^2}} \quad (3)$$

La mobilité électrophorétique à dilution infinie  $\mu^{0,\infty}$  s'exprime comme le rapport de la charge du soluté  $q$  divisée par le coefficient de friction hydrodynamique :

$$\mu^{0,\infty} = q/\gamma_h \quad (4)$$

En combinant les équations (1) à (4), il est possible d'exprimer la mobilité électrophorétique à dilution infinie en fonction des paramètres  $\theta$ ,  $n$  et  $r_{chain}$ . L'ajustement non linéaire des données expérimentales de mobilité en fonction de  $n$  (voir figure 12) permet par conséquent d'en déduire les paramètres géométriques indépendants  $\theta$  et  $r_{chain}$  dans des conditions données de température et de solvant. La figure 12 présente les données expérimentales de mobilité électrophorétique dans le cas de polyglycines, poly-L-alanines, poly-L-valines, poly-L-leucines, poly-L-isoleucines et poly-L-phénylalanines, ainsi que les courbes d'ajustement

non linéaire obtenues à l'aide des équations (1) à (4). Les données quantitatives correspondantes de  $\theta$  et  $r_{chain}$  et  $r_{lat}$  sont reportées dans le tableau. Elles montrent que la chaîne principale est d'autant plus étirée ( $\theta$  petit) que la chaîne latérale est encombrée.

Tableau - Paramètres géométriques d'oligopeptides obtenus à partir des valeurs expérimentales de mobilités électrophorétiques à dilution infinie.

$r_{lat}$ ,  $r_{chain}$  et  $\theta$  ont été déterminés par ajustement non linéaire des mobilités électrophorétiques en fonction de  $n$  à partir des équations (1) à (4). Conditions électrophorétiques : voir figure 12.

		$r_{chain}$ (Å)	$\theta$	$r_{lat}$ (Å)	R
<b>polyglycines</b>	G	1,00	40,6	2,57	0,9996
<b>poly-L-alanines</b>	A	1,72	34,1	3,16	0,9999
<b>poly-L-valines</b>	V	3,19	31,7	4,57	0,9998
<b>poly-L-leucines</b>	L	4,07	21,8	5,21	0,9989
<b>poly-L-isoleucines</b>	I	3,28	27,7	4,57	0,9993
<b>poly-L-phénylalanines</b>	F	5,12	0,1	5,61	0,9978

Cette approche montre qu'il est possible d'obtenir des grandeurs quantitatives sur les paramètres géométriques caractéristiques de la conformation du peptide en fonction du soluté considéré (nature et nombre de résidus) et des paramètres opératoires tels que la température ou la nature du solvant [16]. Contrairement aux méthodes non séparatives (telles que le dichroïsme circulaire) qui donnent une information moyenne sur l'ensemble des peptides constituant le mélange, l'EC permet d'obtenir des informations sur la conformation de chaque peptide (pris individuellement) présent dans le mélange injecté, sans avoir à purifier ou à isoler chaque peptide.

## Conclusion

L'électrophorèse capillaire est une méthode séparative analytique bien adaptée pour la caractérisation des polymères de synthèse ionisés ou ionisables. Compte tenu des

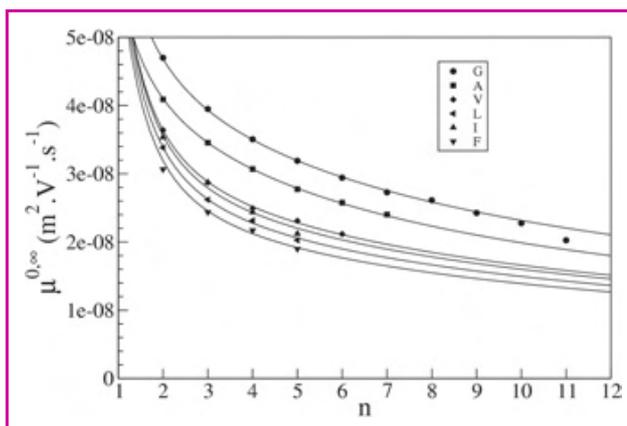


Figure 12 - Variation de la mobilité électrophorétique à dilution infinie d'oligopeptides en fonction du degré de polymérisation  $n$  à 50 °C dans un électrolyte aqueux.

Les symboles représentent les données expérimentales de mobilité. Les lignes continues représentent les courbes obtenues par ajustement non linéaire des données expérimentales selon l'équation (1). Conditions électrophorétiques : capillaire en silice vierge, 50  $\mu\text{m}$  x 60 cm (50 cm jusqu'au détecteur). Electrolyte : tampons triéthylamine de forces ioniques comprises entre 10 et 100 mM, pH 11,50. Tension appliquée : 10 à 15 kV. Température : 50 °C. Détection UV à 200 nm. Identification des peptides : voir tableau.

mécanismes de séparation très différents de ceux rencontrés en chromatographie liquide (exclusion stérique ou chromatographie d'interaction), l'EC s'avère être complémentaire des méthodes chromatographiques. Elle apporte de nouvelles potentialités, notamment pour la caractérisation de systèmes polymères complexes constitués de populations hétérogènes en composition, en masse molaire ou en architecture. Les séparations électrophorétiques sont réalisées dans une veine liquide, sans phase stationnaire, ce qui permet de limiter les interactions parasites. Compte tenu du diamètre interne des capillaires utilisés (~ 50 µm), les séparations sont réalisées dans un format miniaturisé (efficacité élevées, temps d'analyse relativement courts, faibles quantités injectées). Différents modes d'utilisation de l'EC pour la caractérisation des polymères peuvent être mis en œuvre : séparation en milieu libre ou en gel, séparation en mode micellaire, séparations bidimensionnelles ; chacun de ces modes pouvant être réalisé en milieu aqueux, hydro-organique ou non aqueux. Ces séparations permettent d'obtenir des informations sur les différentes sources d'hétérogénéité des (co)polymères telles que la distribution de composition chimique, la distribution en fonctionnalité ou la distribution en masse molaire.

Compte tenu de la complexification des architectures macromoléculaires synthétisées par les chimistes des polymères, la demande de caractérisation ne cesse de croître et le développement de nouvelles méthodologies de séparation est rendu nécessaire afin d'agrandir la palette des méthodes disponibles. De nombreuses potentialités de l'EC restent à découvrir dans le domaine de la caractérisation des polymères de synthèse. Parmi celles-ci, on citera notamment l'opportunité d'élargir le champ d'applications par l'utilisation de la détection conductimétrique qui présente un caractère plus universel que la détection par absorbance UV-visible, ou encore la possibilité d'obtenir des informations sur la répartition des charges le long de la chaîne de polymères (copolymères statistiques, à blocs ou séquencés).

## Remerciements

L'auteur remercie le Ministère de la Recherche pour son soutien concernant le développement des méthodes électrophorétiques bidimensionnelles (ACI Jeunes Chercheurs n° 4093).

## Références

- [1] Grossman P.D., Colburn J.C., *Capillary electrophoresis: Theory and Practice*, Academic Press, San Diego, 1992.
- [2] *Capillary Electrophoresis in Analytical Biotechnology*, P.G. Righetti (ed.), CRC Press, Boca Raton, 1996.
- [3] Engelhardt H., Martin M., *Adv. Polym. Sci.*, **2004**, 211, p. 165.
- [4] Cottet H., Simó C., Vayaboury W., Cifuentes A., *J. Chromatogr. A*, **2005**, 1068, p. 59.
- [5] Kok W.T., Stol R., Tijssen R., *Anal. Chem.*, **2000**, 72, p. 468A.
- [6] Cottet H., Vayaboury W., Kirby D., Giani O., Taillades J., Schué F., *Anal. Chem.*, **2003**, 75, p. 5554.
- [7] Simo C., Cottet H., Vayaboury W., Giani O., Pelzing M., Cifuentes A., *Anal. Chem.*, **2004**, 76, p. 335.
- [8] Souaïd E., Cottet H., *Electrophoresis*, **2005**, 26, p. 3300.
- [9] Cottet H., Gareil P., Guenoun P., Muller F., Delsanti M., Lixon P., Mays J.W., Yang J., *J. Chromatogr. A*, **2001**, 939, p. 109.
- [10] Morel A., Cottet H., In M., Deroo S., Destarac M., *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 6620.
- [11] Jacquin M., Muller P., Lizarraga G., Bauer C., Cottet H., Théodoly O., *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 2672.
- [12] Cottet H., Biron J.-P., Taillades J., *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1051, p. 25.
- [13] Cottet H., Biron J.-P., *Macromol. Chem. Phys.*, **2005**, 206, p. 628.
- [14] Cottet H., Biron J.-P., Brevet CNRS-Université de Montpellier 2, WO 2005/024410, **2005**.
- [15] Cottet H., Le Saux T., Brevet CNRS-Université de Montpellier 2, FR 06 08112, **2006**.
- [16] Plasson R., Cottet H., *Anal. Chem.*, **2005**, 77, p. 6047.



**Hervé Cottet**, récipiendaire en 2006 du **prix de la division Chimie analytique de la SFC**, est professeur à l'IUT de Montpellier depuis septembre 2007 et effectue ses recherches au sein de l'IBMM dans l'équipe « Dynamique des systèmes biomoléculaires complexes »\*.

\* Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR CNRS 5247, Université de Montpellier 2, Place Eugène Bataillon, Case courrier 1706, 34095 Montpellier Cedex 5.  
Courriel : hcottet@univ-montp2.fr

Idealp-Pharma is a French company, based in Lyon, and which provides personalized solutions in drug discovery. Founded in the year 2000, Idealp-Pharma is a self funded private company. Idealp-Pharma is a multidisciplinary team of 56 people, mainly chemists, but also medicinal chemists, biologists, cheminformatic, analytical scientists. Idealp-Pharma integrates the different aspects of hit generation, hit to lead, lead optimization process, exploratory preclinical development and strategy in regulatory preclinical development. Idealp-Pharma has won the confidence of many well-known pharma and biotechnology companies. Our multidisciplinary scientist team is responsible for over 20 clinical candidates. Following collaboration with Idealp-Pharma, one of our biotech customers has today 2 products in clinical trials.



### IDEALP-PHARMA

Bât. CEI – 66 Bd Niels Bohr – BP 2132 – 69603 Villeurbanne Cedex  
www.idealp-pharma.com info@idealp.com

# La (bio)chromatographie pour la reconnaissance moléculaire

## Une méthode d'analyse efficace

Claire André

**Résumé** La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est un outil puissant pour étudier la reconnaissance moléculaire, notamment le mécanisme d'association entre un xénobiotique et une molécule cible, avec des applications biopharmaceutiques et médicales. Cet article présente à titre d'exemple comment la biochromatographie a permis d'appréhender les mécanismes d'association de divers xénobiotiques (rodenticides, médicaments, fullerènes...) avec différents récepteurs potentiels présents dans l'environnement, comme l'acide humique, ou chez l'homme comme la membrane cellulaire *via* une membrane artificielle immobilisée et l'arginase, une enzyme du cycle de l'urée.

**Mots-clés** **Chromatographie liquide haute performance (CLHP), reconnaissance moléculaire, acide humique, membrane artificielle immobilisée, thermodynamique.**

**Abstract** **(Bio)chromatography: an efficient tool for molecular recognition**  
High performance liquid chromatography (HPLC) is an efficient tool to study molecular recognition mechanism and more specifically the association between a xenobiotic and a target molecule with the aim of reaching biopharmaceutic and clinical applications. As an illustration, this article explains how biochromatography has been able to grasp the association mechanisms of various xenobiotics (rodenticides, drugs, fullerenes...) with various potential receptors present in the environment, as humic acid, or in man such as the cellular membrane thanks to the development of an immobilized artificial membrane and the arginase enzyme of the urea cycle.

**Keywords** **High performance liquid chromatography (HPLC), molecular recognition, humic acid, immobilized artificial membrane, thermodynamic.**

L'activité de recherche que je conduis au sein du Laboratoire de chimie analytique de l'équipe « Sciences séparatives et biopharmaceutiques » s'articule tout particulièrement autour de la chromatographie liquide haute performance (CLHP). Mon premier axe de recherche concerne la valorisation et la mise au point de nouvelles phases stationnaires pour la séparation de molécules dans un mélange. Ceci a conduit à la synthèse de nouveaux sélecteurs chiraux immobilisés sur un support chromatographique pour la séparation des énantiomères de pharmaco-molécules ou de pesticides. Je me suis également intéressée, dans un deuxième axe de recherche, à montrer que la CLHP permettait non seulement d'optimiser la séparation de composés dans un mélange, mais aussi que c'était un outil puissant pour analyser le mécanisme d'association entre un xénobiotique et une molécule cible (reconnaissance moléculaire), avec des applications biopharmaceutiques et médicales. J'ai choisi de ne traiter dans cet article que cette deuxième thématique de recherche et de présenter à titre d'exemple comment la biochromatographie m'a permis d'appréhender les mécanismes d'association de divers xénobiotiques (rodenticides, médicaments, fullerènes...) avec différents récepteurs potentiels présents chez l'homme ou dans l'environnement tels que :

- l'acide humique (AH), principale matière organique du sol adsorbant de nombreux pesticides et pouvant leur servir de véhicule dans l'eau (en cas de lessivage des sols par exemple) ;

- la membrane cellulaire *via* une membrane artificielle immobilisée (MAI), principale barrière du passage des xénobiotiques dans les cellules ;
- l'arginase, enzyme du cycle de l'urée, cible potentielle contre l'hypertension artérielle.

### Analyse du processus de fixation de pesticides sur l'acide humique

La connaissance des interactions entre le sol et/ou ses constituants et les pesticides permet de mieux appréhender le devenir des polluants organiques (comme les pesticides), et notamment la contamination des eaux naturelles par ces substances. Plusieurs facteurs jouent un rôle important dans la rétention des pesticides par le sol : d'une part des caractéristiques intrinsèques des sols, et d'autre part, des propriétés des pesticides. Les propriétés des pesticides impliquées sont, d'après de nombreux auteurs, leur caractère hydrophobe et leur degré d'ionisation [1-2]. Concernant les propriétés des sols, la majorité des auteurs soulignent l'importance de la matière organique, du pH et de la température [3-4].

### Structure de l'acide humique

L'acide humique (AH) est une macromolécule de nature polymère dont la structure diffère selon son origine, mais la

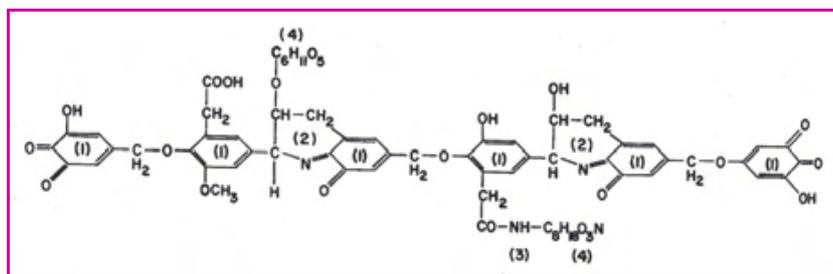


Figure 1 - Modèle de structure de l'acide humique (AH).

plupart des AH sont constitués d'unités de base similaires et de groupements fonctionnels proches de ceux du modèle proposé figure 1 [5-7].

Leur grand pouvoir de combinaison avec les molécules organiques (tels les pesticides) est essentiellement dû à la proportion élevée de groupements fonctionnels oxygénés incluant des groupements carboxyliques (-COOH), hydroxyles aliphatiques (-OH) et carbonyles (C=O) [7]. D'autres fonctions peuvent intervenir comme des groupements amines, imines, etc.

**Les pesticides analysés : les rodenticides**

Les rodenticides sont utilisés pour lutter contre la prolifération des rongeurs. On peut distinguer deux grands types en fonction du temps écoulé entre la prise du poison par le rongeur et la mort qui s'en suit :

- les rodenticides aigus, lorsque les symptômes interviennent rapidement après l'ingestion ;
- les rodenticides chroniques, lorsqu'il existe un décalage de plusieurs jours entre l'ingestion et l'effet toxique. Ceux-ci sont divisés en deux classes, en fonction de leur structure chimique de base :

- les anticoagulants dérivant d'une structure chimique indane-dione, dits anticoagulants de première génération. À titre d'exemple, les structures chimiques du chlorophacinone et du diphacinone ainsi que leurs utilisations sont donnés dans le tableau I ;
- les anticoagulants de seconde génération, qui dérivent tous d'une structure coumarinique (voir tableau I). Tous ces rodenticides sont nettement plus persistants dans l'organisme que ceux de première génération et leurs doses létales sont beaucoup plus faibles, de sorte que leurs effets toxiques peuvent être obtenus après ingestion d'un seul repas.

L'inconvénient majeur des anticoagulants est leur toxicité pour l'ensemble des vertébrés, toxicité variable selon l'espèce et le produit. Les animaux peuvent s'intoxiquer directement en consommant le poison [8] ou indirectement en s'alimentant de bêtes mourantes ou fraîchement mortes suite à l'ingestion de rodenticides [9-14]. Par exemple dans la région de Franche-Comté, on estime que l'utilisation abusive de la bromadiolone a provoqué la diminution de 70 % du milan royal, espèce pourtant protégée et menacée. La bromadiolone est maintenant régie et autorisée

par l'arrêté ministériel du 29 janvier 2003. Des conditions d'emploi sont fixées, qui sont censées empêcher les pratiques les plus dangereuses pour notre environnement. Mais très peu de données existent sur le devenir de ces

Tableau I - Structures chimiques et utilisations de deux rodenticides de première génération et de quatre rodenticides de deuxième génération.

Rodenticides	Structures chimiques	Utilisation
<b>de première génération</b>		
Chlorophacinone		Campagnol des champs, mulot et rat musqué Efficacité insuffisante contre souris et rat noir
Diphacinone		Campagnol des champs et mulot Efficacité insuffisante contre souris et rat noir
<b>de deuxième génération</b>		
Bromadiolone		Campagnol terrestre, rat et souris Absence de résistance
Brodifacoum		Mulot, rat et souris Absence de résistance
Difénacoum		Campagnol terrestre, mulot, rat noir, souris et surmulot Absence de résistance
Warfarine		Surmulot Nombreuses résistances

pesticides dans l'environnement. Cependant, certaines études montrent que :

- Ces poisons ne se volatilisent pas facilement dans l'atmosphère. Les valeurs prises par la constante de Henry sont représentatives d'une faible volatilité à partir de l'eau ou de surface humectées [15].

- La plupart de ces composés sont susceptibles d'être bioaccumulés par les organismes terrestres (tissus adipeux et foie) et aquatiques. De plus, ils sont persistants dans le sol et ne semblent pas biotransformés par les micro-organismes présents au niveau du sol [16].

- Malgré une faible solubilité dans l'eau, la contamination par les rodenticides des eaux superficielles et souterraines résulte soit du transfert par lixiviation du rodenticide répandu sur le sol par les eaux de ruissellement, soit du nettoyage des récipients, des cuves ou des réservoirs lors de la préparation des spécialités.

## Liaison rodenticides-acide humique

Le mécanisme d'association d'une série de rodenticides et de l'acide humique a donc été analysé par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Dans un premier temps, comme il n'existe pas de phases stationnaires greffées avec l'acide humique, nous avons été contraints d'utiliser une colonne remplie de particules de silice greffées par de longues chaînes carbonées comportant 18 atomes de carbone (C18) pour étudier le mécanisme de fixation des rodenticides sur l'acide humique [17-18]. L'acide humique a été dissout dans la phase mobile. Comme l'acide humique, molécule très hydrophobe, se fixe sur la phase stationnaire C18, le modèle double de Langmuir a été utilisé (équation (6) dans l'encadré). Dans cette équation,  $\bar{k}_I$  représente l'adsorption des rodenticides sur la surface C18, et  $\bar{k}_{II}$  leur association avec l'acide humique adsorbé sur la

## Biochromatographie et reconnaissance moléculaire : un peu de théorie

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est une méthode de choix pour analyser le mécanisme de reconnaissance moléculaire entre un ligand (X) et une macromolécule (molécule cible, M). En chromatographie sur colonne, la phase stationnaire sera constituée d'un support chromatographique (particules de silice par exemple) sur lequel la macromolécule d'intérêt est immobilisée par simple adsorption chimique ou par création d'une liaison covalente avec la surface chromatographique. La phase mobile utilisée est le plus souvent un mélange hydro-organique, comme le mélange tampon phosphate-méthanol. Le ligand injecté à l'intérieur du système chromatographique va donc se distribuer entre la macromolécule immobilisée et la phase mobile. Le ligand est caractérisé par son facteur de rétention  $k$  qui est en première approximation directement proportionnel à sa constante d'association avec la macromolécule biologique.  $k$  peut être mesuré directement à partir du tracé chromatographique (chromatogramme) grâce au temps qui sépare le sommet du pic d'éluion du ligand de son injection. Le tracé des courbes de van't Hoff :

$$\ln k = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln \phi \quad (1)$$

où  $\phi$  est le pourcentage de phase de la colonne (volume de la phase stationnaire divisé par le volume de la phase mobile), permettra d'analyser le mécanisme de reconnaissance moléculaire et de déterminer les diverses grandeurs chromatographiques qui y sont attachées. Si les variations d'enthalpie  $\Delta H$  et d'entropie  $\Delta S$  du mécanisme de reconnaissance moléculaire sont indépendantes de la température, les courbes de van't Hoff ( $\ln k$  vs  $1/T$ ) sont alors linéaires et permettent le calcul de  $\Delta H$  et de  $\Delta S$  par simple régression linéaire. Si par contre  $\Delta H$  et  $\Delta S$  varient avec la température, l'intégration des équations de Kirchoff [30-33] sera nécessaire pour calculer ces grandeurs thermodynamiques. Par conséquent, si on suppose lors du processus d'association ligand/molécule cible, un changement de capacité calorifique à pression constante  $\Delta C_p$  indépendant de la température, les variations de  $\Delta H$  et  $\Delta S$  avec  $T$  sont données par les équations suivantes :

$$\Delta H = \Delta C_p (T - T_H) \quad (2)$$

$$\Delta S = \Delta C_p \ln \left( \frac{T}{T_S} \right) \quad (3)$$

En combinant les équations (1), (2) et (3), la variation du logarithme du facteur de rétention  $k$  du ligand sur la macromolécule biologique est donnée par la relation suivante :

$$\ln k = \frac{\Delta C_p}{R} \left( \frac{T_H}{T} - \ln \frac{T_S}{T} - 1 \right) + \ln \phi \quad (4)$$

où  $T_H$  et  $T_S$  sont les deux températures de référence pour lesquelles les valeurs de  $\Delta H$  et  $\Delta S$  sont respectivement égales à zéro. Cette dernière équation permettra le calcul des grandeurs  $T_H$ ,  $T_S$  et  $\Delta C_p$  par une simple régression non linéaire. En utilisant les équations (2) et (3), les valeurs des paramètres thermodynamiques  $\Delta H$  et  $\Delta S$  du processus d'association seront déterminées dans le domaine de température d'étude. D'autres modèles (théorie du binding [34]) ont été développés afin d'analyser le mécanisme d'association entre une macromolécule M et un ligand X. Nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux modèles de Langmuir qui sont les plus utilisés en CLHP pour étudier la fixation d'un ligand X pouvant se lier sur un ou plusieurs sites de la phase stationnaire (phase stationnaire C18 ou greffée par la macromolécule M). Dans le cas où l'on considère un seul site de fixation, le modèle simple de Langmuir, représenté par l'équation suivante, est le plus utilisé [35-36] :

$$k = \frac{\phi \alpha K_X}{(1 + K_X [X]_{pm})^2} = \frac{\bar{k}}{(1 + K_X [X]_{pm})^2} \quad (5)$$

où  $k$  représente la rétention du ligand X sur la phase stationnaire,  $\alpha$  le facteur de saturation de la colonne du ligand X,  $[X]_{pm}$  la concentration de X dans la phase mobile  $pm$  (milieu d'étude),  $K_X$  la constante d'association de X pour le site de fixation et  $\bar{k}$  une constante directement proportionnelle à  $K_X$  ( $\bar{k} = \phi \alpha K_X$ ). Si, par contre, le ligand X se fixe sur deux sites de fixation (récepteur) de la phase stationnaire, alors la rétention du soluté sur la phase stationnaire est donnée par le modèle double de Langmuir :

$$k = \frac{\phi \alpha K_I}{(1 + K_I [X]_{pm})^2} + \frac{\phi \alpha K_{II}}{(1 + K_{II} [X]_{pm})^2} \\ = \frac{\bar{k}_I}{(1 + K_I [X]_{pm})^2} + \frac{\bar{k}_{II}}{(1 + K_{II} [X]_{pm})^2} \quad (6)$$

où  $\bar{k}_I$  et  $\bar{k}_{II}$  sont, comme dans le cas précédent, directement proportionnels aux constantes d'association du ligand X sur les deux sites de la phase stationnaire ( $K_I$  et  $K_{II}$ ).

Dans les deux cas (modèle simple ou double), la colonne utilisée pour la détermination de ces isothermes est d'abord équilibrée avec une phase mobile contenant X. Ensuite, on injecte à l'intérieur du système chromatographique des solutions étalons contenant des concentrations connues en X. Après l'injection, les équilibres d'association entre X et le ou les sites de fixation de la phase stationnaire de la colonne sont modifiés. Cette perturbation se caractérise par l'apparition d'un pic sur le chromatogramme.

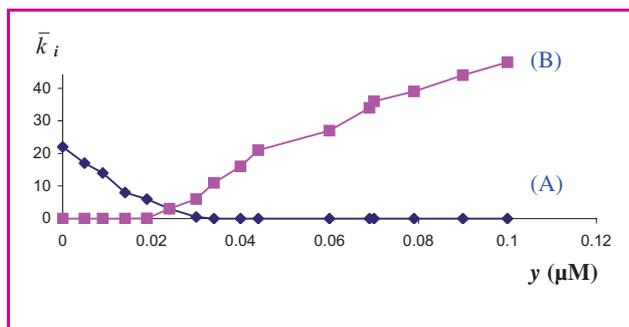


Figure 2 -  $\bar{k}_I$  (A) et  $\bar{k}_{II}$  (B) en fonction de la concentration en acide humique  $y$  ( $\mu\text{M}$ ) pour la molécule de chlorophacinone à 25 °C et à pH = 5.

surface C18. La *figure 2* montre les variations de  $\bar{k}_I$  et  $\bar{k}_{II}$  en fonction de la concentration en acide humique  $y$  dans la phase mobile pour la molécule de chlorophacinone à une température de 25 °C et à pH = 5. L'allure de cette courbe démontre clairement que :

- Pour  $y < 0,025 \mu\text{M}$ , les valeurs de  $\bar{k}_I$  diminuent alors que celles de  $\bar{k}_{II}$  augmentent. Les valeurs de  $\bar{k}_I$ , proportionnelles à la constante de fixation des rodenticides sur la phase stationnaire C18, sont toujours plus grandes que celles correspondant à l'association du rodenticide adsorbé sur la surface C18. Ces résultats démontrent que pour  $y < 0,025 \mu\text{M}$ , l'adsorption des rodenticides se fait majoritairement sur la phase stationnaire C18.

- pour  $y > 0,025 \mu\text{M}$ , on observe exactement l'inverse. Les valeurs de  $\bar{k}_{II}$  sont plus grandes que celles de  $\bar{k}_I$  et lorsque la concentration en acide humique  $y$  croît dans la phase mobile, les valeurs de  $\bar{k}_{II}$  augmentent et celles de  $\bar{k}_I$  restent quasiment constantes. Ces résultats démontrent que c'est dans cette zone de concentration ( $y > 0,025 \mu\text{M}$ ) que nous pouvons modéliser l'association des rodenticides avec l'acide humique.

Ces résultats ont montré que l'acide humique s'adsorbat sur les particules de silice greffées avec de longues chaînes carbonées C18. Ceci nous a donc conduit à mettre au point une nouvelle colonne chromatographique constituée de particules de silice sur lesquelles sont greffées les molécules d'AH [19]. Pour cela, nous avons utilisé la méthode « in batch » qui consiste à immobiliser l'AH en se servant d'une colonne pré-remplie par le support chromatographique en silice [20-22]. Les groupements silanol de la silice sont d'abord activés par le (3-aminopropyl)-triéthoxysilane afin d'obtenir une surface sur laquelle sont greffés des groupements amines primaires. On fait ensuite réagir le glutardialdéhyde qui se lie sur la silice activée grâce à la formation d'une liaison imine. Puis, l'AH est immobilisé *via* ces groupements amines primaires qui se lient avec le deuxième groupement carbonyle du glutardialdéhyde en formant de nouveau une liaison imine. Enfin, les groupements carbonyles résiduels de la surface sont inactivés grâce au 2-aminoéthanol par la formation d'une liaison imine. La *figure 3* présente le schéma réactionnel principal de cette méthode d'immobilisation.

Le *tableau II* rassemble les valeurs des constantes d'association ( $K$ ) des pesticides sur l'acide humique, déterminés, à 25 °C et pH = 5, grâce à la mise au point de cette nouvelle colonne. Ces valeurs montrent que la fixation des rodenticides à structure coumarinique est plus élevée que celle des rodenticides à structure indane-dione. La

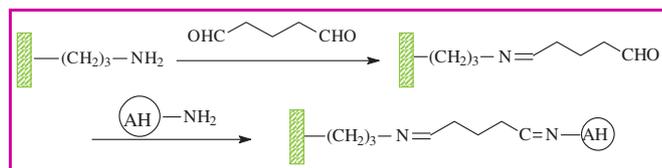


Figure 3 - Schéma réactionnel de la méthode d'immobilisation de l'acide humique sur la surface en silice.

bromadiolone présente la fixation la plus élevée et la diphacinone la plus faible. Ces premiers résultats confirment l'importance de l'hydrophobicité de ces rodenticides pour se fixer sur la matière organique du sol : plus la molécule est hydrophobe, plus elle a tendance à s'associer avec l'acide humique, résultats déjà observés avec d'autres pesticides [2, 23]. On peut noter également que pour des conditions chromatographiques identiques à celles utilisées pour les rodenticides, le paraquat et le chlordimeform, qui se trouvent sous forme cationique, ont des facteurs de rétention plus élevés (*i.e.* des constantes d'association plus élevées). Ceci indique que les interactions ioniques sont fortement impliquées dans le mécanisme d'association pesticide/acide humique. La colonne acide humique nouvellement créée nous a permis de modéliser d'une manière fiable le mécanisme de fixation des pesticides de propriétés physico-chimiques très différentes et ainsi, de comparer leurs propriétés de fixation sur la principale matière organique du sol, l'acide humique. La mise au point de cette colonne permet d'aboutir à des conclusions similaires à celles obtenues en dissolvant l'AH dans la phase mobile et en utilisant une colonne classique C18, mais en réduisant considérablement le nombre d'expériences à réaliser et donc en optimisant le temps d'analyse.

## Analyse du processus de fixation de pesticides sur une membrane artificielle immobilisée

### Membrane plasmique et membrane artificielle immobilisée

La membrane plasmique (appelée aussi membrane biologique) est un assemblage de protéines diverses insérées dans la matrice fluide de la double couche phospholipidique. Les phospholipides sont à la base de la structure principale de toutes membranes biologiques. C'est leur structure moléculaire qui leur permet de former la

Tableau II - Valeurs des constantes d'association des pesticides sur l'acide humique à 25 °C et pH = 5 (déviation standard < 0,05).

Rodenticides	K (10 <sup>4</sup> )
Bromadiolone	6,01
Brodifacoum	5,65
Chlorophacinone	4,78
Difénacoum	5,23
Diphacinone	4,26
Chlordimeform	13,25
Paraquat	18,98

membrane. Ils ont une partie hydrophobe (les deux chaînes d'acides gras) et une partie hydrophile (le groupement phosphate qui peut aussi porter un groupement). La phosphatidylcholine, un des phospholipides typique d'une membrane plasmique, est présentée *figure 4* à titre d'exemple.

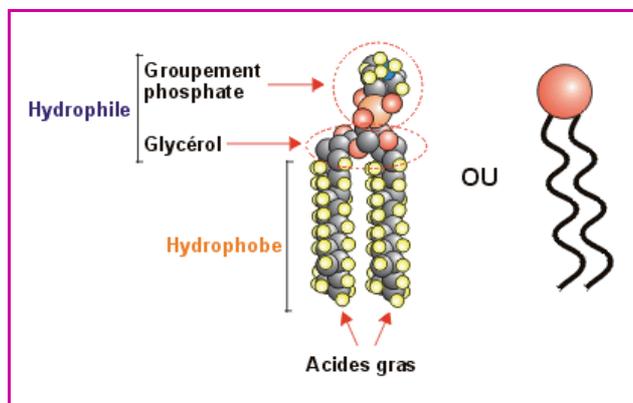


Figure 4 - Structure d'un phospholipide typique d'une membrane plasmique : le phosphatidylcholine [24].

La membrane plasmique présente une perméabilité sélective : elle se laisse traverser par certaines substances plus facilement que par d'autres. Dans le transport de substances non macromoléculaires, on distingue la diffusion simple, la diffusion facilitée et le transport actif [24]. La mise au point de phases stationnaires constituées de particules de silice sur lesquelles sont greffées des phospholipides (constituant ainsi une membrane artificielle immobilisée) permet de mimer le transport par diffusion simple de xénobiotiques à travers la membrane cellulaire [25-27]. La membrane artificielle immobilisée (MAI) est constituée par le greffage par liaison covalente d'un groupement diacylphosphatidylcholine sur des particules de silice substituées par un groupement propylamine. De manière à améliorer la durée de vie de la MAI, les groupements résiduels aminés sont couverts par des chaînes alkyles en C3 ou C10. La structure de la MAI actuellement la plus utilisée pour mimer la perméabilité membranaire est donnée *figure 5*.

### Liaison rodenticides-membrane artificielle immobilisée

L'étude du mécanisme d'association d'une série de rodenticides avec la MAI a été réalisée afin de modéliser leur mécanisme de diffusion à travers la membrane cellulaire [28]. Pour qualifier et quantifier les différentes composantes des interactions mises en jeu dans la liaison MAI-rodenticides, nous avons utilisé le chlorure de sodium NaCl comme « modificateur de liaison » ajouté à la phase mobile. Les courbes de van't Hoff (équation (1) dans l'*encadré* p. 13) ont été tracées pour chaque rodenticide à toutes les valeurs de NaCl. Nous obtenons des droites, ce qui implique que pour chaque concentration en modificateur de la liaison, la fixation des rodenticides sur la MAI se fait avec i) un nombre de sites constants et ii) une variation enthalpique ( $\Delta H^\circ$ ) indépendante de la température (T) dans le domaine  $15 < T < 40$  °C. La courbe de variation  $\Delta H^\circ$  est représentée *figure 6*.

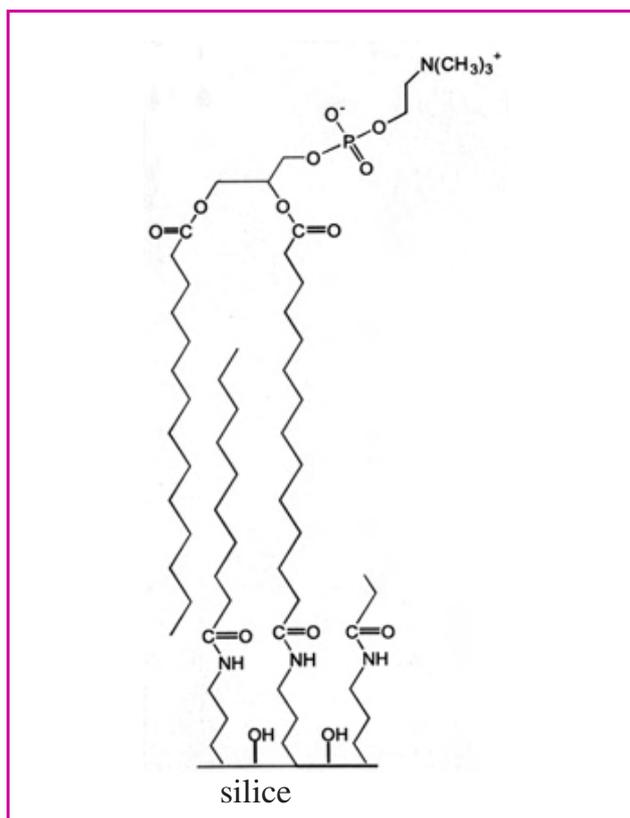


Figure 5 - Structure de l'IAM-PC-DD2 (« immobilized artificial membrane-phosphatidyl choline discovery drug »).

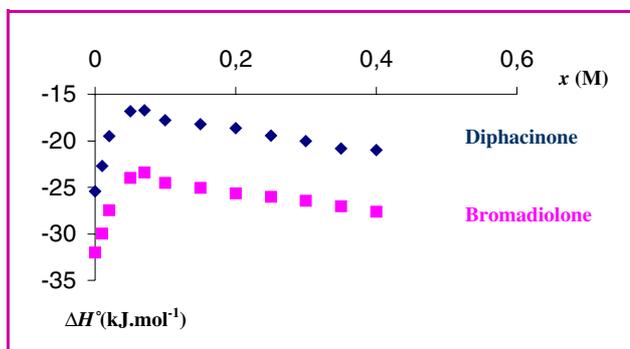


Figure 6 -  $\Delta H^\circ$  (kJ.mol<sup>-1</sup>) en fonction de la concentration en chlorure de sodium (M) dans le milieu d'étude pour la bromadiolone et la diphacinone.

Les variations obtenues sont identiques pour tous les rodenticides étudiés. Afin de déterminer les valeurs des constantes d'association sur la MAI de ces pesticides, le modèle simple de Langmuir (équation (5) dans l'*encadré*) a été utilisé. À 15 °C, les valeurs de  $K_{MAI}$  sont rassemblées dans le *tableau III* pour les cinq rodenticides.

De même, la courbe de la *figure 7* représente la variation  $K_X$  à 15 °C en fonction de la concentration en NaCl pour les molécules de bromadiolone et de diphacinone. Une variation similaire est observée pour les autres rodenticides. Ces résultats semblent montrer que :

- les rodenticides à structure coumarinique ont une constante d'association avec la MAI plus grande que les rodenticides à structure indane-dione ;

Tableau III - Valeurs des constantes d'association  $K_X$  des rodenticides sur la MAI des cinq rodenticides à 15 °C (déviatoin standard < 0,05).

Rodenticides	$K_X (10^4)$
Bromadiolone	4,23
Brodifacoum	4,10
Chlorophacinone	1,75
Difenacoum	3,40
Diphacinone	1,70

- un changement de mécanisme de fixation de ces rodenticides avec la MAI est observé pour une concentration en chlorure de sodium  $x$  égale à 0,1 M.

Pour des valeurs faibles en sel (chlorure de sodium  $x < 0,1$  M), les valeurs des constantes d'association  $K$  diminuent (*figure 7*) tandis que les paramètres thermodynamiques augmentent (*figure 6*). Ces variations s'expliquent par un mécanisme de compétition entre les ions du sel et les rodenticides avec leur site de fixation à la MAI. Les ions  $Na^+$  (respectivement  $Cl^-$ ) du sel interagissent par des interactions électrostatiques avec le groupement phosphate des phospholipides (respectivement ammonium quaternaire des phospholipides) de la membrane immobilisée (*figure 5*, structure de la MAI). Ainsi, lorsque la concentration en  $Na^+$  croît dans le milieu, le nombre de sites accessibles sur la MAI au rodenticide va décroître, provoquant une diminution de leur fixation à la membrane artificielle (le facteur de rétention  $k$  diminue). Ces résultats confirment bien le rôle important des interactions polaires de la MAI sur ce processus de fixation.

Pour des concentrations en chlorure de sodium  $x$  supérieures à 0,1 M, les valeurs de  $k$  (donc de  $K$ , *figure 7*) augmentent lorsque la concentration en sel dans le milieu croît. Cette augmentation est due à celle de la tension de surface du milieu et à une diminution de l'activité de l'eau, donc à l'augmentation des interactions hydrophobes entre ces rodenticides et la MAI.

Ces résultats ont permis de montrer que les rodenticides étudiés se fixent fortement sur la MAI par des interactions hydrophobes. De plus, l'existence d'interactions polaires dites « de surface » entre le rodenticide et les groupements polaires phosphates de tête des phospholipides explique l'insertion incomplète de ces ligands à l'intérieur de la couche lipidique de la membrane.

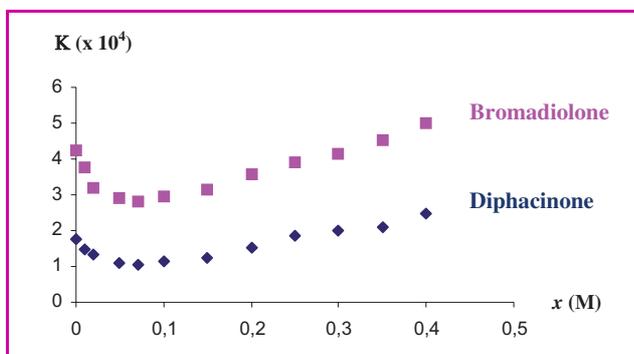


Figure 7 -  $K$  en fonction de la concentration en chlorure de sodium  $x$  (M) dans le milieu d'étude pour la bromadiolone et la diphacinone.

Enfin, afin d'affiner la compréhension du mécanisme de toxicité cellulaire, ces données chromatographiques ont été comparées avec des résultats biologiques. Ainsi pour chaque rodenticide, la concentration en pesticide requise pour tuer 50 % des cellules (concentration inhibitrice 50 ;  $CI_{50}$ ) d'une lignée de kératinocytes (HaCaT) et d'hépatocytes (HepG2) humains est déterminée. Le *tableau IV* présente les différentes valeurs obtenues sur les deux lignées cellulaires [29].

Tableau IV - Valeurs moyennes des concentrations en rodenticides nécessaires pour tuer 50 % des cellules HepG2 ( $CI_{50}$ ; HepG2) et HaCaT ( $CI_{50}$ ; HaCaT) pour les cinq rodenticides (déviatoin standard < 0,7 pour les HepG2 et < 3,6 pour les HaCaT).

Rodenticides	$CI_{50}$ ; HepG2 ( $\mu M$ )	$CI_{50}$ ; HaCaT ( $\mu M$ )
Bromadiolone	7,2	31
Brodifacoum	atoxique	36
Chlorophacinone	3,8	66
Difenacoum	6,3	41
Diphacinone	2,6	75

Ces résultats montrent qu'à l'exception du brodifacoum, la toxicité des rodenticides étudiés (*i.e.* bromadiolone, difenacoum, chlorophacinone, diphacinone) est plus élevée sur les hépatocytes que sur les kératinocytes. Cela semble montrer que le mécanisme de toxicité (cibles d'action ?, métabolites ?) ou/et de passage à travers la membrane cellulaire (présence de récepteur ?) diffèrent sur les deux lignées cellulaires. La  $CI_{50}$  de chaque rodenticide est reliée avec sa constante d'association  $K$  à la MAI calculée précédemment. Cette membrane artificielle reflète, à l'exception près des récepteurs, une membrane cellulaire (*i.e.* diffusion simple).

- Au niveau de la lignée kératinocytaire, la  $CI_{50}$  semble directement proportionnelle à la constante d'association de ces rodenticides sur la MAI (*i.e.* facteur de rétention des rodenticides sur la MAI à 37 °C ; *figure 8*). D'après la loi de Fick et en supposant en première approximation que les composés étudiés ont un coefficient de diffusion voisin et qu'ils migrent le long d'un même gradient de concentration à travers la membrane cellulaire, nous pouvons émettre l'hypothèse que la toxicité des rodenticides est étroitement liée à leur flux de migration à travers la membrane cellulaire.
- Au niveau de la lignée hépatocytaire, aucune corrélation n'est obtenue entre l'affinité du rodenticide pour la MAI et sa toxicité. Cela suppose que le mécanisme de toxicité cellulaire est fonction de la structure des rodenticides (présence de métabolites ? démontrée uniquement pour les rodenticides de première génération) et/ou de la pénétration dans la cellule (présence de récepteurs ?). D'autres expériences en cours semblent appuyer cette dernière hypothèse.

## Conclusions et perspectives

Deux travaux sont actuellement en cours au sein de notre équipe. Le premier a trait à l'étude du mécanisme de passage à travers la membrane cellulaire d'une série de nanomolécules de fullerènes, molécules dont on connaît mal le profil toxicologique.

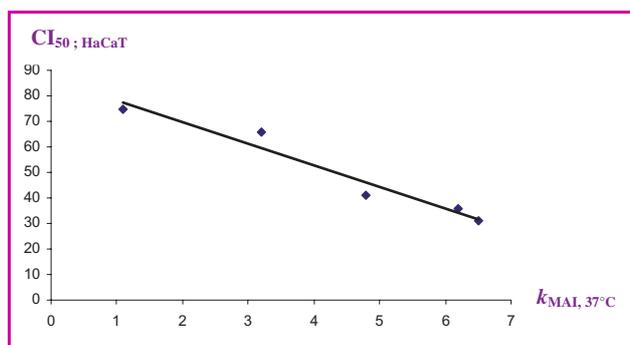


Figure 8 - Concentrations nécessaires en rodenticides pour tuer 50 % des cellules HaCaT ( $CI_{50; HaCaT}$ ) en fonction du facteur de rétention  $k_{MAI, 37^\circ C}$  pour les cinq rodenticides.

Afin de mimer leur mécanisme de passage à travers la membrane plasmique, nous avons déjà analysé l'évolution du facteur de rétention de la molécule de fullerène C60 sur une membrane artificielle immobilisée en fonction de l'inverse de la température (courbe de van't Hoff, figure 9).

Une modification de la pente de cette courbe est observée à une température proche de 17 °C, confirmant un changement de capacité calorifique  $\Delta C_p$  (équation (4) dans l'encadré p. 13) lors du processus d'association fullerène-MAI égal à - 1,495 kJ.mol<sup>-1</sup>K<sup>-1</sup>. Cette valeur négative obtenue associée à d'autres résultats non présentés ici montre que des phénomènes de déshydratation à l'interface fullerène/MAI et des changements conformationnels graduels et réversibles de la MAI interviennent lors du processus d'association. Un tel mécanisme d'association conduisant à l'apparition de brisure de symétrie des courbes de van't Hoff a été observé également dans l'étude du mécanisme de liaison entre la nor-NOHA et l'arginase, cible potentielle contre l'hypertension artérielle. En effet, compte tenu de la compétition existant entre l'arginase et la NO-synthétase pour leur substrat commun, la L-arginine, l'arginase pourrait diminuer la disponibilité en L-arginine pour la NO-synthétase et participer à la dysfonction endothéliale. Notre équipe a montré l'intérêt d'inhiber l'activité de l'arginase, notamment par la nor-NOHA, pour diminuer l'hypertension artérielle. Afin de caractériser par biochromatographie les interactions entre l'arginase et la nor-NOHA, un support chromatographique sur lequel a été greffée l'enzyme a été mis au point. Les premiers résultats obtenus sont en cours de publication. Cette colonne enzymatique nous a permis outre de mieux cerner les contours du mécanisme d'association de la nor-NOHA avec

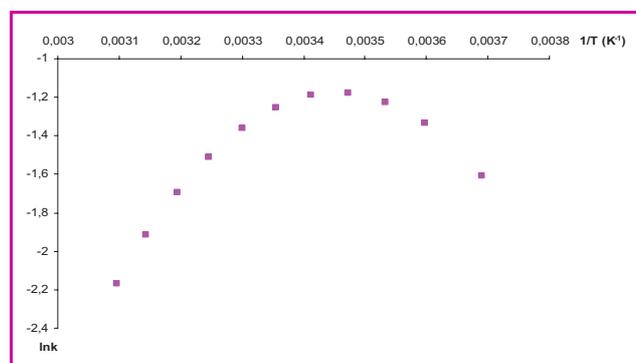


Figure 9 -  $\ln k$  en fonction de  $1/T (K^{-1})$  pour la molécule de C60 sur la membrane artificielle immobilisée.

l'arginase, de montrer le rôle clé du couple carboxylate-noyau imidazolium de l'histidine (His 141) du site actif de l'enzyme sur le fonctionnement du cycle catalytique de cette métalloenzyme à cluster binucléaire de manganèse qui hydrolyse la L-arginine en ornithine et urée.

Pouvait-on imaginer meilleurs exemples pour souligner :

- l'interdisciplinarité de ces travaux nécessitant des collaborations fortes avec les collègues organiciens, chimistes thérapeutes, pharmacologues, physiologistes, biologistes et biochimistes ?
- le fait que par rapport aux autres méthodes physico-chimiques (dialyse, titrages calorimétriques, spectrofluorimétrie, dichroïsme circulaire...), la chromatographie liquide haute performance permet une approche plus complète et plus rapide de l'étude du mécanisme d'association ligand X/macromolécule M ?

Il est ainsi possible d'étudier l'influence d'un grand nombre de paramètres physico-chimiques sur l'association ligand X/macromolécule M, qu'ils soient quantitatifs (pH et force ionique du milieu, température, concentration en agent compétiteur...) ou qualitatifs (nature d'un sel, modification de la structure de la macromolécule M, structure du ligand X...). Cette technique peut aussi mimer au mieux le milieu biologique (pH, température). L'étude de la température permet également d'accéder aux paramètres thermodynamiques du processus d'association ligand X/macromolécule M. D'un point de vue expérimental, certains problèmes rencontrés dans d'autres techniques, comme l'adsorption du ligand X sur la membrane de dialyse et les effets de quenching en spectrofluorimétrie, sont évités. Cette méthode rend également possible une analyse de l'association ligand X/macromolécule M selon différentes modalités permettant de déterminer diverses caractéristiques de l'association.

## Références

- [1] Calvet R., *Environ. Health Perspectives*, **1989**, 83, p. 145.
- [2] Kozak J., Valla M., Vacek O., Evaluation of the influence of soil characteristics on the herbicide sorption by means of the correspondence analysis, *Humic substances in the global environment and implications on human health*, N. Senesi, T.M. Miano (eds), Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, **1994**.
- [3] Calvet R., Tercé M., Arvieu J.C., *Annal. Agron.*, **1980**, 31, p. 229.
- [4] Nicholls P.H., *Pestic. Sci.*, **1988**, 22, p. 123.
- [5] *Humic substances in soil, sediment and water, Vol. 1*, G.R. Aiken, D.M. McKnight, R.L. Wershaw, P. MacCarthy, John Wiley & Sons, New York, **1985**.
- [6] Klein W., Scheunert I., Bound pesticide residues in soil, plants and food with particular emphasis on the application of nuclear techniques, *Agrochemicals: fate in food and the environment, Int. Atomic Energy Agency (Vienna)*, **1982**, p. 177.
- [7] Stevenson F.J., *Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [8] Dodds W.J., Frantz S.C., *Pest. Control. Technol.*, **1984**, 12, p. 14.
- [9] Godfrey M.E.R., The toxicology of brodifacoum to target and non-target species in New Zealand, *Proceeding of a conference on the organization and practice of vertebrate pest control*, Elvetham Hall, Hampshire (G.-B.), 30 août-3 sept. 1982, Haslemere, Surrey, Imperail Chemical Industries, Plant Protection Division, **1984**, p. 631.
- [10] Godfrey M.E.R., *Acta. Zool. Fennica*, **1985**, 173, p. 209.
- [11] Greig-Smith P.W., Fletcher M.R., Hunter K., Quick M.P., Ruthven A.D., Shaw I.C., Pesticide poisoning of animals in 1988: investigations of suspected incidents in Great Britain, *A report of the Environmental Panel of the Advisory Committee on Pesticides*, **1988**.
- [12] Grolleau G., Lorgue G., Nahas K., *Bulletin OEPP*, **1989**, 19, p. 633.
- [13] Mendenhall V.M., Pank L.F., *Wild Soc. Bull.*, **1980**, 8, p. 311.
- [14] Newton I., Wyllie I., Freestone P., *Environ. Pollut.*, **1980**, 68, p. 101.
- [15] FAO, rodenticides : analyses, specifications, formulations, *FAO Plant Production and Protection*, Paper 16, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, **1979**, p. 1-79.
- [16] Jackson R., Hall B.E., *Aged soil leaching of 14C-brodifacoum*, IRI Project n° 381986, Haslemere, Surrey Zeneca Agrochemicals, **1992**.
- [17] André C., Truong T.T., Robert J.F., Thomassin M., Guillaume Y.C., *Anal. Chem.*, **2005**, 77, p. 4201.
- [18] André C., Truong T.T., Xicluna A., Thomassin M., Guillaume Y.C., *Chromatographia*, **2005**, 61, p. 225.

- [19] André C., Thomassin M., Robert J.F., Guillaume Y.C., *Anal. Chem.*, **2006**, 78, p. 873.
- [20] Tomer S., Dorsey J.G., Berthod A., *J. Chromatogr. A*, **2001**, 223, p. 7.
- [21] Yamato S., Kawakami N., Shimada K., Ono M., Idei N., Itoh Y., *Anal. Chim. Acta*, **2000**, 406, p. 191.
- [22] Hiramatsu K., Kamei S., Suggimato M., Kinoshita K., Iwasaki K., Kawakita M., *J. Biochem.*, **1994**, 115, p. 584.
- [23] Piccolo A., Celano G., De Simone C., *Sci. Environ.*, **1992**, 117, p. 403.
- [24] Campbell N.A., Reece J.B., *Biologie*, De Boeck Université, **2004**.
- [25] Pidgeon C., Ong S., Liu H., Qui X., Pidgeon M., Dantzid A.H., Munroe J., Hornback W.J., Kasher J.S., Glunk L., Szczerba T., *J. Med. Chem.*, **1995**, 41, p. 853.
- [26] Stevens J., Roebbeburg L., Hamstra A., *Novel Approach for screening of drug absorption via an automated system*, Application note 218, Gilson États-Unis, **2004**.
- [27] Yang C., Cai H., Liu H., Pidgeon C., *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1996**, 23, p. 229.
- [28] André C., Ping L., Thomassin M., Robert J.F., Guillaume Y.C., *Anal. Chim. Acta*, **2005**, 524, p. 199.
- [29] André C., Guyon C., Guillaume Y.C., *J. Chromatogr. B*, **2004**, 813, p. 295.
- [30] Privalov P.L., *Adv. Protein. Chem.*, **1979**, 33, p. 167.
- [31] Baldwin R.L., *Proc. Natl. Sci. USA*, **1986**, 83, p. 8069.
- [32] Privalov P.L., Gill S.J., *Adv. Protein.Chem.*, **1988**, 39, p. 191.
- [33] Murphy K.P., Privalov P.L., Gill S.J., *Science*, **1990**, 247, p. 559.
- [34] Hammes G.G., *Thermodynamics and Kinetics for the Biological Sciences*, Wiley-Interscience, New York, **2000**.
- [35] Guiochon G., Golshan-Shirazi S., Katti A.M., *Fundamentals of Preparative and non linear Chromatography*, Academic Press, Boston, **1994**.
- [36] Heuer C., Kusters E., Plattner T., Seidel-Morgenstern A., *J. Chromatogr. A*, **1998**, 827, p. 175.



**Claire André**, récipiendaire en 2006 du **prix jeune chercheur de la division Chimie analytique de la SFC**, est maître de conférences à l'Université de Franche-Comté\*.

\* Équipe des « Sciences séparatives et biopharmaceutiques » (2SB/EA3924), Laboratoire de chimie analytique, UFR-Médecine Pharmacie, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex.  
Courriel : candre@edu.univ-fcomte.fr

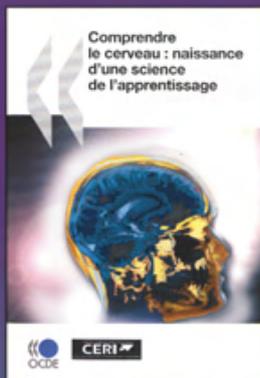


# Meilleurs vœux pour 2008 !

Pour fêter la nouvelle année, voici notre sélection d'ouvrages pour tous les passionnés de science... À découvrir sans modération !



**Agenda astronomique 2008**  
180 pages - 12 €  
ISBN : 978-2-7598-0026-1



**Comprendre le cerveau : naissance d'une science de l'apprentissage**  
274 pages - 35 €  
ISBN : 978-2-7598-0028-5



**Comment devient-on scientifique ?**  
Enquête sur la naissance d'une vocation  
Florence Guichard - Préface de P.-G. de Gennes  
104 pages - 10 €  
ISBN : 978-2-7598-0032-2

[www.edpsciences.org](http://www.edpsciences.org)

# Paysage conformationnel de petites chaînes peptidiques

## Étude par spectroscopie laser de double résonance IR/UV

Michel Mons, François Piuze et Iliana Dimicoli

### Résumé

Laisser se replier de petites chaînes peptidiques en phase gazeuse sous l'action de leurs propres interactions intramoléculaires est un moyen efficace de caractériser les régions du paysage conformationnel pertinentes pour leur dynamique. C'est ce que réalisent les physico-chimistes de la phase gazeuse en désorbant des petits peptides par laser, les portant ainsi à haute température dans un état désordonné « dénaturé », puis en les refroidissant dans une détente supersonique. Le repliement est alors analysé *a posteriori* avec toute la précision des spectroscopies laser les plus modernes (technique de double résonance IR/UV) permettant, en croisant les informations spectroscopiques électroniques et vibrationnelles, de remonter à la structure des minima locaux du paysage conformationnel balayé, notamment en ce qui concerne le réseau de liaisons hydrogène intramoléculaire. Ainsi des structures secondaires typiques comme les coudes  $\beta$  et les hélices  $3_{10}$  des protéines ont pu être isolées et caractérisées avec une précision bien meilleure qu'en phase condensée, permettant de mettre à jour les interactions en jeu dans le repliement.

### Mots-clés

**Analyse conformationnelle, peptides, spectroscopie infrarouge, ultraviolette, laser, de double résonance, désorption par laser, expansion supersonique.**

### Abstract

**Conformational landscape of short peptide chains: double resonance IR/UV laser spectroscopic studies**

Enabling short peptide chains to fold spontaneously in the gas phase under the action of intramolecular forces is an efficient way to characterize the regions of their conformational landscape, that are pertinent for their dynamics. This kind of experiment can be done by gas phase physical chemists: short peptide chains are first desorbed using a laser, which leaves the molecules in a high temperature disordered "denatured" state. They are then gently cooled down in a supersonic expansion. The obtained folded structures are eventually analysed *a posteriori* with the precision achieved by the most modern laser spectroscopic techniques (namely double resonance IR/UV technique). By combining electronic and vibrational information on the observed conformations, one determines the structure of the local minima of the explored conformational landscape, especially their H-bonding network. Thus, typical secondary structures like  $\beta$  turns or  $3_{10}$  helices have been isolated and characterised with a much better precision than in the condensed phase, unravelling the intramolecular interactions playing a major role in chain folding.

### Keywords

**Conformational analysis, peptides, infrared and ultraviolet spectroscopy, laser, double resonance spectroscopy, laser desorption, supersonic expansion.**

La modélisation des protéines repose sur des modèles de dynamique moléculaire ne permettant encore que très difficilement la simulation du repliement d'une protéine de taille moyenne. L'amélioration de ces modèles passe par la nécessité d'affiner les paramètres ajustables dont ils dépendent. Ceux-ci sont très souvent déterminés par comparaison avec des calculs quantiques de haut niveau sur des composés tests. Il n'existe cependant pas ou peu de données expérimentales fiables susceptibles de valider ces calculs quantiques. C'est la raison pour laquelle les techniques expérimentales susceptibles d'apporter des informations directes sur le paysage conformationnel et énergétique des systèmes complexes et flexibles que sont les biomolécules, et les peptides en particulier, sont particulièrement prisées par les théoriciens.

Face à cette demande, les expériences de spectroscopie de biomolécules en phase gazeuse offrent un accès qualitatif rapide aux interactions contrôlant la structure des molécules

flexibles ou de leurs complexes. Menées en phase gazeuse, elles proposent un véritable équivalent expérimental de la recherche des minima les plus profonds sur la surface de potentiel du système que mènent les théoriciens. Ce domaine récent est extrêmement actif et a vu apparaître les premières études par spectroscopies laser des briques élémentaires des systèmes biologiques que sont les bases de l'ADN, les acides aminés ou les sucres [1-3]. Ces études expérimentales, sur des systèmes pourtant relativement simples, ont immédiatement mis en évidence les déficiences des outils de modélisation et ont largement contribué au questionnement en ce domaine en proposant aux théoriciens des critères de validation hautement pertinents.

Le présent article se veut une illustration de la puissance de ces techniques émergentes [4] mises en œuvre ici pour la caractérisation fine des interactions intramoléculaires, notamment les liaisons hydrogène, qui charpentent les structures secondaires des peptides et des protéines [5].

## Des modèles de chaîne peptidique

Les petits peptides dont les extrémités sont protégées chimiquement sont d'excellents modèles de chaîne peptidique, puisqu'ils s'affranchissent des effets de bord dus à la présence des extrémités amino et acide des peptides naturels. Leurs conformations les plus stables reflètent donc les préférences conformationnelles intrinsèques de la chaîne peptidique. Des petits peptides ne présentant qu'un seul résidu d'acide aminé seront donc aptes à révéler les préférences locales de la chaîne. Les chaînes plus longues pourront en revanche illustrer la compétition entre, d'une part la succession des préférences locales le long de la chaîne, et d'autre part des structures secondaires, à l'arrangement tridimensionnel, permettant le repliement de la chaîne. Ces différentes structures sont stabilisées par des liaisons hydrogène entre groupements NH et CO plus ou moins distants le long de la chaîne (*figure 1*) et identifiées selon le nombre d'atomes présents dans le cycle formé par la liaison hydrogène : C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>10</sub> ou encore C<sub>13</sub>. Les deux premières sont responsables des préférences locales de la chaîne alors que les dernières sont importantes sur le plan biologique car impliquées dans la stabilité des structures secondaires comme les hélices  $\alpha$  ou encore les coudes  $\beta$  [6]. C'est la compétition entre ces différentes formes que vise à caractériser la spectroscopie en phase gazeuse.

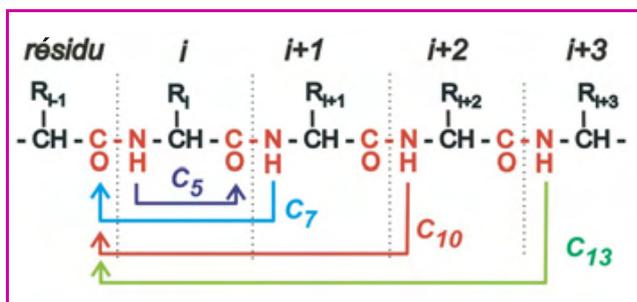


Figure 1 - Interactions possibles entre sites NH et CO d'un squelette peptidique.

### Comment ça marche ?

La stratégie expérimentale mise en œuvre (*figure 2*) pour trouver les conformations les plus stables de ces chaînes est d'abord de les mettre en phase gazeuse en utilisant la technique de vaporisation douce de désorption laser [7] qui, partant d'une matrice de poudre de graphite renfermant des grains de poudre de l'échantillon à étudier, consiste à vaporiser la matrice, ce qui entraîne la mise en phase gazeuse de molécules de l'échantillon en limitant leur échauffement et donc leur pyrolyse. Les molécules ainsi libérées sont ensuite entraînées par un jet de gaz rare se détendant dans le vide. La détente supersonique ainsi formée conduit à un excellent refroidissement rovibrationnel des molécules peptidiques par collision avec les molécules du gaz. Il s'accompagne aussi d'une relaxation conformationnelle très efficace, qui condense toute la population dans les conformères les plus stables. Les espèces ainsi préparées peuvent ensuite être caractérisées par spectroscopie optique UV et IR. L'excellent refroidissement obtenu en phase gazeuse permet de séparer

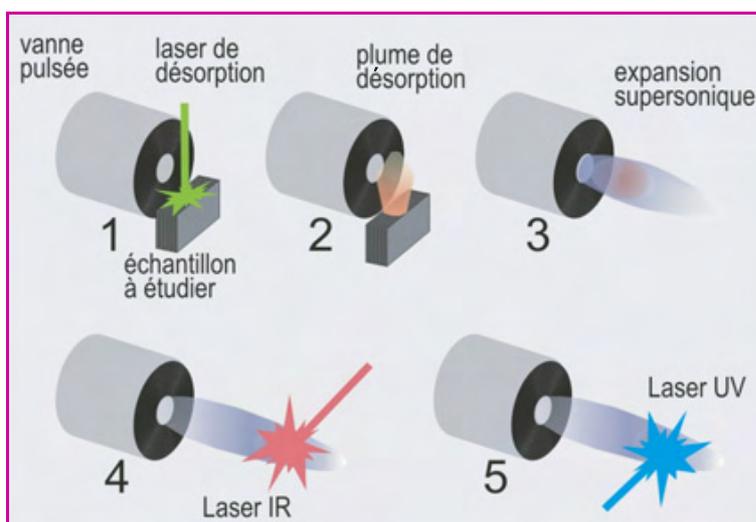


Figure 2 - Les différentes étapes de l'expérience de spectroscopie IR/UV.

aisément les contributions des différents conformères et de résoudre les spectres vibrationnels, ce qui n'est pas possible en solution à cause des élargissements spectraux dus au solvant et à l'agitation thermique. Ce point est illustré *figure 3*, où pour le dipeptide présenté, seuls deux des conformères les plus stables (notés A et B) sont observés dans la détente supersonique parmi les nombreuses dizaines de conformations possibles existantes [5, 8-9].

### Spectroscopie IR et liaison hydrogène

L'une des grandes forces de l'approche en phase gazeuse réside dans la possibilité de caractériser par spectroscopie IR les différents conformères présents dans le jet. La technique utilisée à ces fins est une technique dite de double résonance IR/UV, héritée de l'arsenal de spectroscopie fine développée pour l'étude des atomes, des molécules ou des agrégats (voir *encadré*). Le domaine IR de choix pour l'étude des peptides est la spectroscopie d'élongation des liaisons NH des liaisons peptidiques autour de 3  $\mu\text{m}$ . Les modes sont très peu couplés entre eux et apportent donc une information locale concernant leur environnement, notamment la présence d'interactions intramoléculaires révélées par un déplacement spectral vers le rouge, par rapport à des liaisons NH non perturbées, dont la fréquence se situe autour de 3 480  $\text{cm}^{-1}$ . Des bandes plus rouges que 3 400  $\text{cm}^{-1}$  (*figure 3*) signifieront sans ambiguïté la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires (C<sub>7</sub> ou C<sub>10</sub>). Des déplacements plus modestes traduiront la présence d'interactions plus faibles, comme les interactions C<sub>5</sub> ou encore les liaisons hydrogène de type  $\pi$  entre le groupement NH considéré et le cycle aromatique des résidus aromatiques, comme la phénylalanine. Cette véritable cartographie des interactions intramoléculaires permet de déterminer la structure des conformères détectés par leur spectre UV [5].

### Les préférences locales de la chaîne

Elles sont illustrées sur le conformère principal de Ac-Phe-Gly-NH<sub>2</sub> (A, *figure 3*). La présence de trois bandes déplacées vers le rouge dans le spectre IR indique que ce conformère est formé à partir d'une succession de préférences conformationnelles locales de la chaîne peptidique ; au voisinage du résidu Phe, la chaîne est étendue : cette conformation (aussi

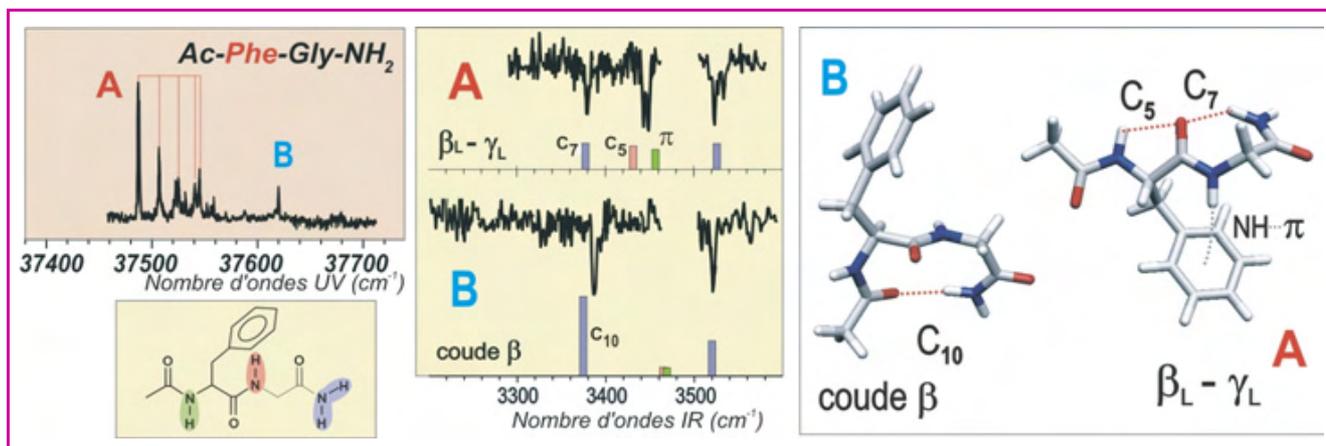


Figure 3 - **À gauche** : spectre IR2P (par ionisation résonnante à deux photons) d'absorption UV dans le domaine de l'origine de la première transition  $\pi\pi^*$  du dipeptide acétyl-phénylalanine-glycyl-amide (Ac-Phe-Gly-NH<sub>2</sub>), montrant les signatures spectrales des deux conformères observés notés A et B. **Au centre** : spectres IR (domaine amide A : élongations NH) de double résonance IR/UV obtenus pour chacun des conformères ; les attributions des bandes aux différents groupes NH du peptide sont indiquées par le code couleur et confrontées aux fréquences harmoniques obtenues par calcul quantique pour deux des conformations les plus stables (**à droite**) obtenues par ce même calcul [8].

appelée  $\beta_L$ ) est stabilisée par des interactions  $C_5$  et  $\pi$ , alors que le résidu Gly adopte une structure localement repliée ( $\gamma_L$ ), centrée sur une liaison hydrogène  $C_7$ . La conformation résultante est « ouverte », sans interaction entre les deux extrémités de la molécule.

### Émergence des structures secondaires

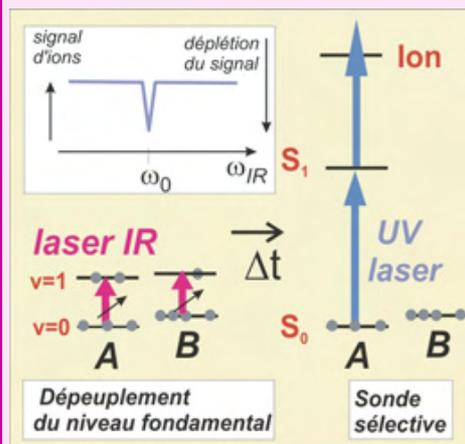
Le spectre IR du conformère minoritaire B de Ac-Phe-Gly-NH<sub>2</sub> ne présente, lui, qu'une liaison hydrogène (figure 3). Des spectres de ce type ont également été observés sur une série de dipeptides homologues, où Ala, Val, Pro ont été substitués à Gly [10]. Ceci nous a permis d'attribuer ces spectres à la formation d'une liaison H de type  $C_{10}$ . Dans ce conformère, la chaîne est repliée et les deux extrémités sont liées par cette liaison H, qui conduit donc à la formation spontanée en phase gazeuse d'un coude  $\beta$ , structure secondaire typique des peptides et des protéines [8]. La coexistence dans le jet de cette forme repliée avec la précédente, ouverte et étendue, illustre bien la compétition existant entre ces deux familles de conformations et traduit des propriétés de stabilité énergétique comparables.

### Les structures secondaires hélicoïdales

Les chaînes plus longues permettent d'aborder la question de la formation de structures secondaires encore plus spectaculaires, comme les hélices. Nous avons étudié de façon systématique des tripeptides basés sur l'alanine dans lesquels Phe était substitué à l'un de ces résidus et nous avons montré que la spectroscopie IR était toujours bien résolue dans des systèmes de cette taille. Les deux liaisons H mises en évidence spectroscopiquement (figure 4) sont compatibles avec la présence simultanée de deux liaisons  $C_{10}$

consécutives le long de la chaîne. Cette analyse a été confirmée par les calculs de chimie quantique qui ont montré que le spectre du conformère observé était en excellent accord avec celui d'une forme hélicoïdale, correspondant à une hélice  $3_{10}$  selon la terminologie des biochimistes, c'est-à-dire une structure pseudo-périodique présentant trois résidus par tour et stabilisés par des liaisons H de type  $C_{10}$  [11]. Cette observation, première mise en évidence spectroscopique de la formation spontanée d'une structure hélicoïdale en phase gazeuse, a été également confirmée expérimentalement par la même technique dans des tripeptides basés non plus sur l'alanine mais sur l'acide aminé non naturel, l'acide amino-isobutyrique, correspondant à une alanine méthylée sur le carbone  $\alpha$  et connu pour favoriser les structures hélicoïdales.

### La spectroscopie de double résonance IR/UV



Cette technique laser permet d'enregistrer sélectivement les spectres IR de chacune des espèces présentes dans le milieu (ici les conformères). Elle repose sur la sélectivité de la spectroscopie UV. Lorsque la molécule présente un chromophore UV bien identifié, comme un cycle aromatique, l'énergie de la transition électronique du système dépend très légèrement de l'environnement du chromophore. En particulier si le système existe sous plusieurs conformations, les transitions des différents conformères, refroidis en jet, seront suffisamment séparées spectralement pour pouvoir être excitées sélectivement à l'aide d'un laser UV de résolution moyenne ( $\sim 1 \text{ cm}^{-1}$ ). Cette propriété permet ainsi de

mesurer la population d'un conformère froid par fluorescence induite par laser (FIL) ou par ionisation résonnante à deux photons (IR2P), comme dans le cas présent. Dans les expériences de double résonance IR/UV, un laser IR impulsionnel est balayé dans un domaine d'intérêt pour la spectroscopie des molécules concernées et est susceptible d'exciter vibrationnellement les molécules, dépeuplant ainsi leur état vibrationnel fondamental. Un second laser UV, accordé sur la transition d'un conformère donné, vient après un certain délai sonder la population résiduelle de ce conformère. L'absorption IR du conformère sondé est alors révélée par des diminutions d'intensité dans le signal de FIL ou de IR2P (figure 3). Le spectre IR obtenu est exclusivement celui du conformère sondé par le laser UV et l'opération peut être réalisée pour toutes les espèces détectées dans le spectre UV.

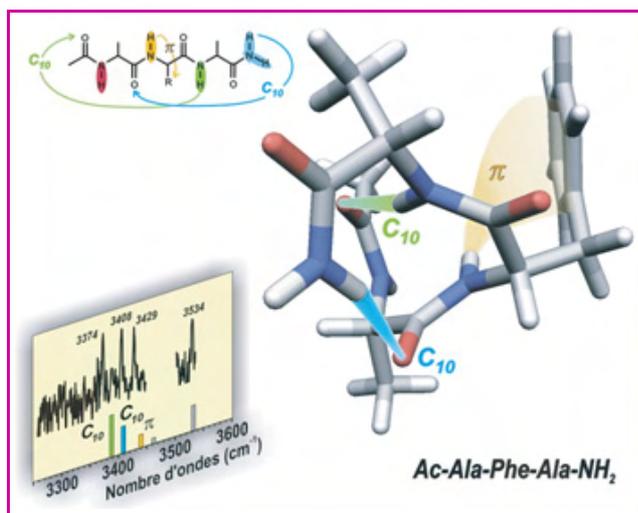


Figure 4 - Spectre IR expérimental et théorique (domaine amide A : élongations NH) d'une chaîne à trois résidus, attribué à une structure hélicoïdale de type hélice  $3_{10}$ , stabilisée par la succession de deux liaisons H  $C_{10}$  et une liaison H  $\pi$ .

## Perspectives

Ces expériences démontrent la possibilité d'obtenir en phase gazeuse des spectres résolus de molécules biologiques, de taille encore modeste pour le biochimiste mais considérable pour les spectroscopistes de la phase gazeuse classique. Cet apport est essentiellement dû à l'excellent couplage entre la désorption laser et la détente supersonique ainsi qu'au refroidissement qui l'accompagne. Le croisement des informations IR et UV permet une attribution qualitative relativement poussée en termes de réseau de liaison H dans ces systèmes, dont l'attribution précise, *in fine*, résulte d'une comparaison entre expérience et calculs quantiques réalisés sur un nombre restreint de conformations. La précision spectroscopique obtenue permet une analyse détaillée des différentes interactions stabilisant les structures observées et est directement comparable aux meilleurs calculs quantiques actuels, pour lesquels elles constituent des données de référence pour des systèmes de cette taille.

Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives. Tout d'abord, la finesse des bandes vibrationnelles et vibroniques observées suggère que des études à haute résolution (centième de  $\text{cm}^{-1}$  dans l'UV) peuvent encore être réalisées avec quelque chance de succès, même pour des systèmes de cette taille, permettant l'accès à des grandeurs structurales du système. La précision obtenue quant à la force des interactions présentes permet de différencier des systèmes relativement proches. On peut donc penser à étudier l'effet du changement de la chiralité de l'un des résidus de la chaîne sur la conformation adoptée, notamment sur le type des coudes  $\beta$  formés. À ce titre, la spectroscopie IR dans le domaine amide I (élongation des carbonyles) serait également un diagnostic qui mériterait d'être développé.

Enfin, la limite en termes de taille accessible par cette stratégie n'est sans doute pas encore atteinte. On peut envisager d'étudier des systèmes encore plus importants, pour traiter de questions comme les effets coopératifs dans les hélices ou encore la stabilité relative des hélices  $3_{10}$  et  $\alpha$ , ces dernières devant supplanter les hélices  $3_{10}$  à partir d'une taille critique prédite de l'ordre de huit acides aminés par la théorie. Les agrégats moléculaires, notamment les hydrates, devraient aussi pouvoir être étudiés avec comme thématique centrale la question de l'effet du solvant sur la stabilité relative des différentes conformations.

## Remerciements

Les auteurs remercient Jean-Pierre Dognon et Valérie Brenner, chercheurs au CEA Saclay, pour le volet théorique de l'étude et Benjamin Tardivel, technicien au CEA Saclay, pour la mise en œuvre du dispositif de désorption laser.

## Références

- [1] Weinkauff R., Schermann J.P., de Vries M.S., Kleinermanns K., *Eur. Phys. Journal D*, **2002**, *20*, p. 309.
- [2] Simons J.P., Jockusch R.A., Carcabal P., Hung I., Kroemer R.T., Macleod N.A., Snoek L.C., *Int. Reviews in Phys. Chem.*, **2005**, *24*, p. 489.
- [3] Mons M., Dimicoli I., Piuze F., Tardivel B., Elhanine M., *J. of Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, p. 5088.
- [4] Pribble R.N., Zwier T.S., *Science*, **1994**, *265*, p. 75.
- [5] Chin W., Piuze F., Dimicoli I., Mons M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, *8*, p. 1033.
- [6] Branden C., Tooze J., *Introduction to Protein Structure*, Garland Publishing, **1999**.
- [7] Piuze F., Dimicoli I., Mons M., Tardivel B., Zhao Q., *Chem. Phys. Letters*, **2000**, *320*, p. 282.
- [8] Chin W., Dognon J.P., Piuze F., Tardivel B., Dimicoli I., Mons M., *JACS*, **2005**, *127*, p. 707.
- [9] Chin W., Mons M., Dognon J.P., Piuze F., Tardivel B., Dimicoli I., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6*, p. 2700.
- [10] Chin W., Dognon J.P., Canuel C., Piuze F., Dimicoli I., Mons M., Compagnon I., von Helden G., Meijer G., *J. of Chem. Phys.*, **2005**, *122*, p. 054317.
- [11] Chin W., Piuze F., Dognon J.P., Dimicoli I., Tardivel B., Mons M., *JACS*, **2005**, *127*, p. 11900.



M. Mons

**Michel Mons**  
et **François Piuze**  
sont chercheurs au Laboratoire Francis Perrin\*, CEA Saclay.



F. Piuze

**Iliana Dimicoli\*\***  
est conseillère auprès du directeur des Sciences de la matière au CEA Saclay.



I. Dimicoli

\* Laboratoire Francis Perrin, URA CEA/CNRS 2453, CEA Saclay, Bât. 522, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex.

Courriels : michel.mons@cea.fr, francois.piuze@cea.fr

\*\* Courriel : Iliana.dimicoli@cea.fr

*L'Actualité Chimique vous invite à visiter son site web*

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

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

*Consultez les brèves et archives en ligne.*

# Changer la mise au point

## Expériences de RMN biomoléculaire à très basse ou très haute résolution

Fabien Ferrage

### Résumé

La résonance magnétique nucléaire est un outil de choix pour l'étude des macromolécules biologiques. De nombreuses méthodes sont utilisées quotidiennement pour caractériser la structure et la dynamique de ces biomolécules. Cet article présente deux approches méthodologiques : la première, à haute résolution, consiste à extraire sélectivement une information dans une macromolécule. À cet effet, une nouvelle technique de transfert de polarisation a été développée. La seconde, à basse résolution, est destinée à la mesure du coefficient de diffusion translationnelle d'une macromolécule ou d'un édifice supramoléculaire afin d'accéder à sa taille, même en l'absence de signaux résolus. Après une présentation des concepts employés dans ces expériences, celles-ci sont introduites et illustrées par des applications à plusieurs protéines.

### Mots-clés

**Résonance magnétique nucléaire (RMN), protéines, structure, diffusion.**

### Abstract

**Changing the lens: biomolecular NMR experiments at very low and very high resolution**

Nuclear magnetic resonance is a versatile tool to study biological macromolecules. Several methods are commonly used to characterize the structure and dynamics of biomolecules. Two methodological approaches are reviewed in this paper: the first one, at high resolution, makes it possible to access selectively particular information in a macromolecule. This method is based on the development of a new polarization transfer technique. The second method, at low resolution, is designed to measure the translational diffusion coefficient of a macromolecule or a supramolecular object in order to evaluate its size, even in the presence of poorly resolved spectra. After an introduction of useful concepts, the two methods are presented and illustrated by applications to various proteins.

### Keywords

**Nuclear magnetic resonance (NMR), proteins, structure, diffusion.**

Les avancées de la biologie moléculaire et cellulaire sont fascinantes ; on découvre chaque jour de nouveaux mécanismes qui permettent de faire le lien entre les manifestations macroscopiques du vivant – fonction et développement des organes, maladies infectieuses, transfert d'information – et leurs vecteurs microscopiques – interactions entre biomolécules, biosynthèse, changements de phase d'un milieu, de conformation d'une molécule. Les outils spectroscopiques du physico-chimiste sont indispensables à une compréhension plus détaillée, à une échelle sub-moléculaire, des phénomènes mis en jeu : comment deux molécules interagissent-elles ? Quelle est leur conformation ? Quelle est la (thermo)dynamique du processus ? Parmi les outils disponibles, la résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode de choix. Nous introduirons quelques concepts dans la première partie de cet article.

L'un des atouts de la RMN est de fournir une information locale, à l'échelle de l'atome. Pour cela, de nombreuses méthodes ont été développées afin d'apporter des informations structurales ou dynamiques pour l'étude d'un édifice biomoléculaire [1]. Ces expériences fournissent une information locale pour l'ensemble de la molécule étudiée. La contrepartie est que cette information ne peut être ni extrêmement précise, ni de qualité uniforme. Ainsi, lorsqu'il est nécessaire de mieux connaître la structure d'un site actif ou d'une zone d'interaction, ou de mieux définir une propriété dynamique locale, de nombreuses méthodes de RMN ne sont plus nécessairement adéquates. C'est pourquoi nous avons développé, afin de pouvoir extraire une information donnée,

une nouvelle approche pour la conception d'expériences sélectives vis-à-vis des déplacements chimiques. Ces méthodes seront exposées dans la seconde partie.

Si l'utilisation de méthodes sélectives peut être considérée comme étant en aval de l'étude traditionnelle d'une biomolécule, la recherche d'informations à basse résolution (recherche de conditions de solubilisation, de l'existence d'une interaction, etc.) intervient en amont d'une telle approche. En particulier, la connaissance de la taille d'un objet biologique peut être une information requise au préalable, soit lorsqu'il s'agit de caractériser cet objet, soit lorsqu'il est associé à d'autres biomolécules. Même si ses spectres ne permettent pas une étude locale, la RMN peut fournir des informations sur les propriétés physico-chimiques d'un objet biologique, telle la taille, en mesurant le coefficient de diffusion d'un objet moléculaire même s'il n'est pas seul en solution [2]. Nous avons développé une méthode de RMN qui permet de caractériser la diffusion d'objets de grande taille en ayant accès à des échelles de temps plus longues. Cette méthode sera exposée dans la troisième partie de cet article.

### Quelques concepts

Cette première partie est destinée à introduire quelques concepts fondamentaux. Pour une introduction plus générale et complète des concepts de la RMN, nous conseillons notamment la consultation des ouvrages de Malcolm H. Levitt [3] et James Keeler [4] ou de celui (plus mathématique) de Maurice Goldman [5].

## Interactions dans un système de deux spins 1/2

Il est possible de classer les interactions traitées ici en deux catégories. La première est celle des interactions externes, telle l'interaction Zeeman (figure 1a), avec le champ statique du spectromètre, et celle avec les champs radiofréquence (figure 1b). La première entraîne un mouvement de précession autour du champ  $B_0$ , de pulsation  $\omega_0 = -\gamma B_0$ , où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du noyau. Le mouvement additionnel de rotation autour du champ radiofréquence est appelé *nutation*, sa pulsation est  $\omega_1 = -\gamma B_1$ .

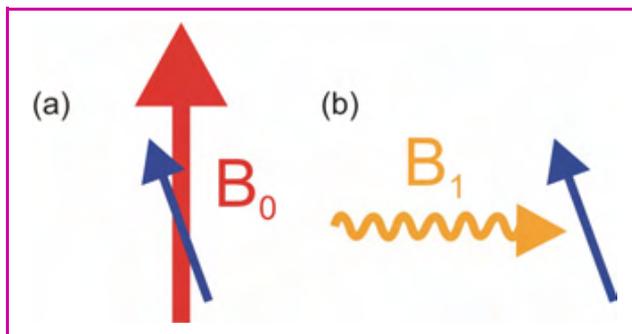


Figure 1 - Interactions externes d'un spin 1/2 (flèche bleue) : (a) avec le champ statique  $B_0$ , flèche rouge, et (b) avec un champ radiofréquence  $B_1$  (RF), flèche ondulée orange.

La seconde catégorie est celle des interactions internes : déplacement chimique et couplage. Le déplacement chimique est dû à la perturbation du champ statique par l'environnement électronique du noyau. Cette interaction dépend de l'orientation de la molécule, mais elle est habituellement séparée en deux parties : le déplacement chimique moyen, dit isotrope, qui est ajouté à l'interaction Zeeman (figure 2a), et le déplacement chimique dit anisotrope, de valeur moyenne nulle (figure 2b). Deux mécanismes contribuent au couplage entre deux spins : le couplage direct (figure 2d), à travers l'espace, qui dépend de l'orientation et dont la valeur moyenne est nulle, et le couplage scalaire (figure 2c), via les électrons, qui n'est pas moyenné à zéro. En général, les déplacements chimiques isotropes et couplages scalaires sont observés directement sur les spectres de RMN en phase liquide, alors que les deux interactions plus intenses mais de valeur moyenne nulle (déplacement chimique anisotrope et

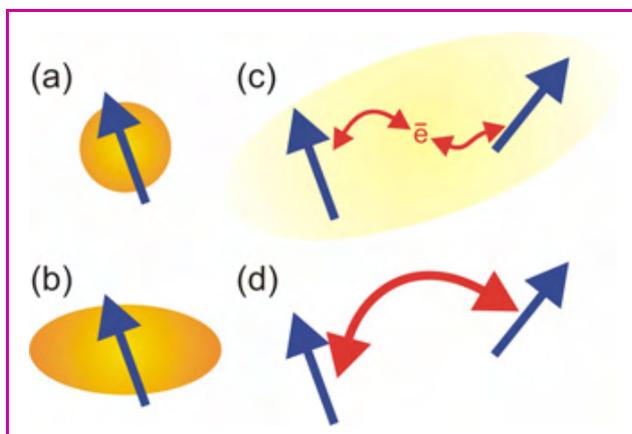


Figure 2 - Interactions internes pour deux spins 1/2 : (a) déplacement chimique isotrope, (b) déplacement chimique anisotrope, (c) couplage scalaire via les électrons et (d) couplage dipolaire à travers l'espace.

couplage dipolaire) ne sont observées qu'indirectement comme mécanisme de relaxation (*vide infra*).

Lorsqu'il existe un couplage scalaire entre deux noyaux, les niveaux d'énergie sont perturbés. Le spectre de RMN est ainsi modifié et chaque pic affiche une structure de doublet (figure 3). Chaque composante du doublet correspond au signal d'une transition unique.

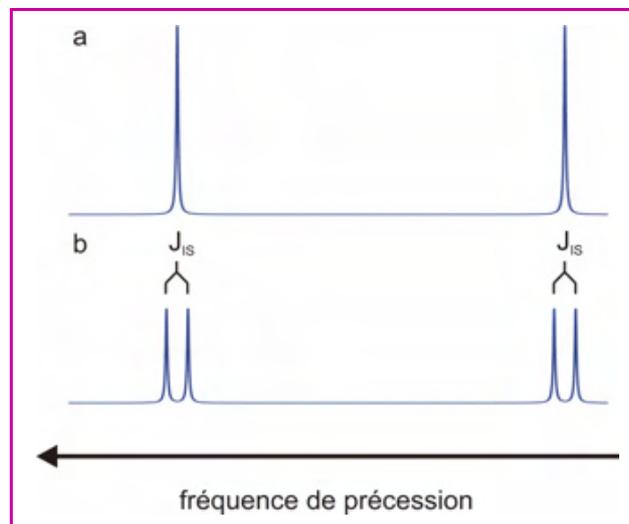


Figure 3 - Spectre d'un système de deux spins : (a) en l'absence de couplage scalaire, chaque noyau donne un signal centré sur sa fréquence de précession ; (b) un couplage scalaire entraîne l'apparition de doublets. Chaque composante du doublet correspond à une transition unique. La différence de fréquence entre deux transitions uniques d'un même noyau est égale au couplage scalaire  $J_{IS}$ .

## Relaxation dans un système de deux spins 1/2

La relaxation est l'évolution irréversible du système de spins vers un état stationnaire, c'est-à-dire en général vers l'état d'équilibre. Les principaux mécanismes de relaxation sont les fluctuations des interactions de forte amplitude. Ici, ce seront essentiellement les couplages dipolaires avec les noyaux voisins et le déplacement chimique anisotrope du noyau considéré. Dans une protéine, ces interactions dépendent de l'orientation et fluctuent donc au gré des mouvements internes et de la diffusion rotationnelle de la molécule. Plus ce mouvement de rotation globale est lent, plus la relaxation d'une polarisation transverse sera efficace : cette courte mémoire est la principale limite à l'étude de gros édifices biomoléculaires par RMN.

Afin de combattre les grandes vitesses de relaxation des grosses macromolécules biologiques, on peut utiliser des phénomènes d'interférence entre mécanismes de relaxation [6-7]. Pour la relaxation de l'azote-15 du squelette peptidique, ces deux interactions s'additionnent pour l'une des transitions uniques et se soustraient pour l'autre. Il y a interférence destructive entre mécanismes de relaxation. Ceci conduit à une plus grande durée de vie pour cette seconde transition unique de l'azote : cette composante du doublet est plus fine et plus intense (figure 4).

Ce phénomène d'interférence existe aussi pour le proton (bien qu'il soit en général moins prononcé dans une protéine), dont la transition unique à plus basse fréquence a une durée de vie plus longue. On peut voir ainsi sur un spectre de corrélation  $^{15}\text{N}-^1\text{H}$  que le pic « sud-est » est plus fin et intense que les autres car il correspond à la corrélation des

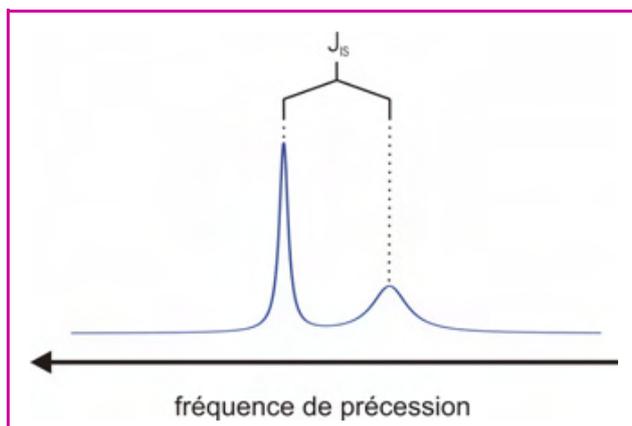


Figure 4 - Spectre d'un noyau d'azote-15 lié à un proton, tel que dans la liaison peptidique dans de grosses protéines.

L'interférence entre des mécanismes de relaxation rend le spectre de la transition unique à plus haute fréquence très fin et celui de la transition à basse fréquence large.

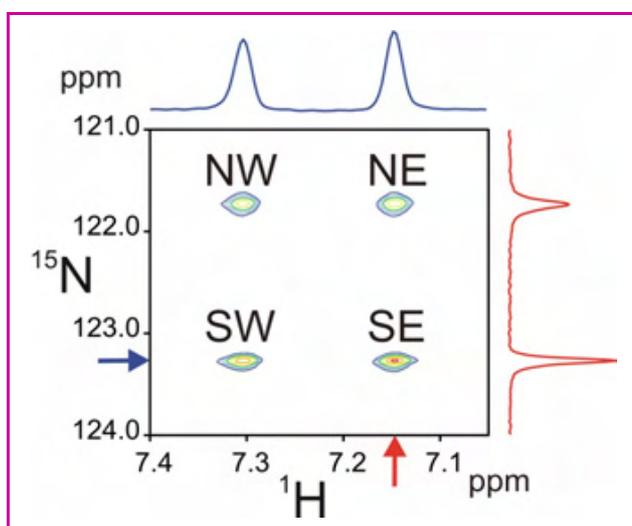


Figure 5 - Spectre de corrélation  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ , sans découplage, de la région où se situe le signal de la lysine 11 de l'ubiquitine humaine.

On observe les quatre corrélations possibles entre les deux paires de transitions uniques azote-15 et proton. Comme il est visible sur les coupes du spectre (en bleu et rouge), le pic sud-est est le plus intense, le pic nord-ouest le plus élargi. Une flèche indique le déplacement chimique auquel chaque coupe a été extraite.

deux transitions uniques qui ont la durée de vie la plus longue (figure 5). Ceci a été exploité avec beaucoup de succès par l'équipe de K. Wüthrich [8] : la manipulation de transitions uniques lui a permis d'étudier des édifices d'une masse moléculaire proche du mégadalton [9] alors que la limite précédente était de l'ordre de 50 kDa. Il est donc important de privilégier le développement de techniques employant les transitions uniques pour des applications en RMN des macromolécules biologiques.

## Nouvelles expériences sélectives

### Sélectivité vis-à-vis du déplacement chimique et de l'état de spin

De nombreuses méthodes RMN sélectives ont été développées dans les vingt dernières années [10]. La façon la plus courante d'effectuer une expérience sélective repose sur

l'approche suivante. Si l'on emploie une impulsion radiofréquence d'amplitude  $\omega_1$ , on obtient une nutation de  $90^\circ$  après une durée  $t_{90} = \pi/(2\omega_1)$ . Le profil de l'impulsion dans le domaine temporel est donc une fonction créneau de durée  $t_{90}$  multipliée par une fonction sinusoïdale de pulsation  $\omega_0$ . Si l'on utilise une amplitude faible, la durée de l'impulsion doit être plus grande. Sa transformée de Fourier, dans le domaine fréquentiel, est donc plus étroite. Une impulsion de faible amplitude ne touchera ainsi qu'une plage étroite de fréquences : elle sera sélective vis-à-vis du déplacement chimique. La grande majorité des recherches du domaine a concerné la conception de formes d'excitation (impulsion de  $90^\circ$ ) ou d'inversion (impulsion de  $180^\circ$ ) ayant un profil fréquentiel donné. Cependant, ces méthodes ne sélectionnent qu'un déplacement chimique et sont donc confrontées à l'encombrement des spectres des macromolécules biologiques. Tout comme la RMN biomoléculaire a pu se développer à travers l'emploi d'expériences à deux (ou plus) dimensions de fréquence, il convient de développer des méthodes qui sélectionnent des couples de déplacements chimiques.

Manipuler les deux transitions uniques d'un même noyau de manière distincte nécessite d'être extrêmement sélectif. En utilisant des champs radiofréquence (RF) dont l'amplitude  $\omega_1$  est suffisamment petite devant la constante de couplage  $J_{IS}$ , on peut irradier une transition unique sans affecter l'autre.

Une méthode de transfert de polarisation, appelée polarisation croisée, consiste à irradier simultanément deux noyaux couplés. La polarisation d'un des deux noyaux, si elle a été préalablement alignée le long du champ RF, est transférée vers l'autre noyau. Nous avons choisi d'employer cette technique en utilisant des champs RF assez faibles pour ne toucher qu'une seule des transitions uniques de chaque noyau. Nous avons montré qu'il existait alors non seulement un transfert entre les deux transitions irradiées, appelé transfert sur résonance, mais également un transfert entre les deux autres transitions, appelé transfert hors résonance [11-13].

L'emploi de champs RF de très basse amplitude afin de sélectionner une transition unique permet d'être également sélectif vis-à-vis des déplacements chimiques proton et azote-15 d'autres paires  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ . Si l'on réalise la même expérience que celle présentée figure 5 en utilisant le ST-CP (« single-transition cross-polarization ») pour le transfert de l'azote vers le proton, on n'obtient que deux corrélations (figure 6), ce qui signifie que chaque transition unique de l'azote-15 est transférée vers une seule des deux transitions uniques du proton. On distinguera le transfert sur résonance, entre les polarisations des transitions irradiées, et celui hors résonance entre les deux autres. Plusieurs études théoriques ont été conduites, démontrant notamment une propriété appelée *quasi-isotropie*, c'est-à-dire qu'une polarisation est transférée quelle que soit son orientation dans l'espace [12].

### Du transfert sélectif à l'excitation sélective

Ayant mis au point un transfert sélectif vis-à-vis du déplacement chimique, il est possible de développer une excitation sélective en quelques étapes : après une excitation des protons, on transfère, de manière sélective, la polarisation vers l'azote-15. Là, on filtre le signal de façon à ce que seule une polarisation présente sur l'azote-15 pourra être ensuite observée. Enfin, on transfère sélectivement la polarisation vers le proton [14].

Cependant, la mise au point du transfert sélectif ST-CP ne suffit pas pour obtenir ce type d'excitation sélective. En effet, ce transfert manipule des paires de transitions uniques.

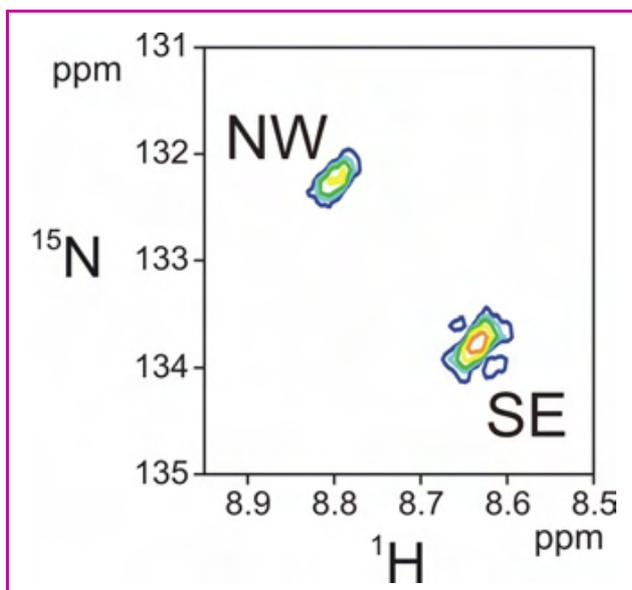


Figure 6 - Signal de la paire  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  de l'alanine 46 extrait d'un spectre de corrélation avec transfert par polarisation croisée de transitions uniques. On observe deux corrélations. Le pic sud-est est plus intense que le pic nord-ouest.

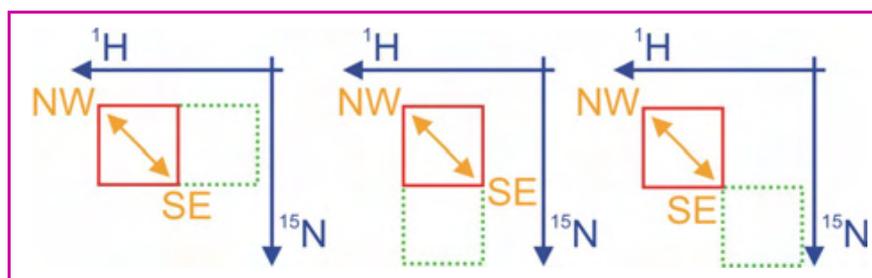


Figure 7 - Représentation des configurations pour lesquelles une excitation FS-ST-CP sépare deux paires de transitions uniques dont les signaux sont superposés. Le signal sélectionné est celui du pic sud-est du carré rouge en traits pleins. Ce pic est superposé (de gauche à droite) au pic sud-ouest, nord-est ou nord-ouest d'une autre paire de spins (carré vert pointillé).

Comme on peut le remarquer sur la *figure 5*, il existe quatre paires de transitions uniques pour chaque paire de spins, cela multiplie par quatre « l'encombrement » effectif d'un spectre. Il faut donc mettre au point un schéma qui sélectionne une paire de spins plutôt qu'une paire de transitions uniques.

Un tel schéma est le FS-ST-CP pour « frequency-switched single-transition cross-polarization » ou polarisation croisée de transitions uniques avec changement de fréquence [15-16]. Lors de cette expérience, comme son nom l'indique, on change la fréquence d'irradiation entre le transfert aller (vers l'azote-15) et le transfert retour (vers le proton). Le coin nord-ouest est irradié lors de l'aller alors que le coin sud-est est irradié lors du transfert retour. Au départ, une polarisation sur le proton est transférée du proton à l'azote-15 par ST-CP hors résonance sur le coin nord-ouest. Une fois la polarisation parvenue sur l'azote-15, celle-ci est filtrée puis transférée par un ST-CP sud-est (sur résonance, cette fois) vers le proton.

La *figure 7* illustre la raison pour laquelle le schéma du FS-ST-CP permet de sélectionner une paire de spins et non une paire de transitions uniques. Les trois situations représentées sont celles pour lesquelles le pic sud-est d'un carré sélectionné est superposé au pic sud-ouest, nord-est ou nord-ouest d'une autre paire de spins. Dans chaque cas, lors du transfert aller, le pic nord-ouest irradié est très éloigné de tout

pic appartenant à la paire de spins non sélectionnée. L'efficacité de ce transfert est donc nulle pour cette autre paire dans ces trois cas. Il ne sera non nul que dans un cas sur quatre, lorsque l'autre pic est également un pic sud-est, c'est-à-dire que les deux carrés sont superposés, en d'autres termes, que les déplacements chimiques de l'azote-15 et du proton sont identiques. Par cette méthode, on sélectionne donc une paire de spins par rapport au déplacement chimique des deux noyaux.

Afin de démontrer expérimentalement la sélectivité de la séquence FS-ST-CP, nous avons mis en œuvre une version 2D de cette expérience au cours de laquelle le déplacement chimique de l'azote-15 est « marqué » entre les transferts aller et retour. Il est ainsi possible d'identifier tout signal résiduel d'une paire  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  non sélectionnée, même si le déplacement chimique du proton est identique. L'application de cette méthode à l'excitation sélective du signal de la thréonine 34 de la RNase H d'*Escherichia coli* est présentée sur la *figure 8*. À gauche, est représentée une région – relativement encombrée – du spectre de corrélation  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  couplé de la RNase H. À droite, on ne peut observer que le signal de la paire  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  de la thréonine 34. On a donc isolé le signal d'un seul noyau d'hydrogène choisi parmi les 1 146 que compte la RNase H !

### Applications d'une excitation très sélective

Nous avons inséré la séquence FS-ST-CP dans de nombreuses expériences : NOESY (« nuclear Overhauser effect spectroscopy »), mesure de vitesses de relaxation de l'azote-15, mesure du coefficient de diffusion d'un ARN (voir chapitre suivant) pour identifier l'échange des protons imino avec le solvant... Nous présentons ici l'application à la réalisation d'une expérience de NOESY sélectif. La quasi-totalité des études structurales de protéines emploie deux expériences à trois dimensions de fréquence : NOESY-HSQC

(pour « heteronuclear single-quantum correlation »), avec une dimension azote-15 ou carbone-13. Ces expériences fournissent une grande quantité d'informations : des milliers de contraintes de distances proton-proton. Ces contraintes permettent alors de reconstituer la structure locale de la chaîne polypeptidique (la structure secondaire), ainsi que les

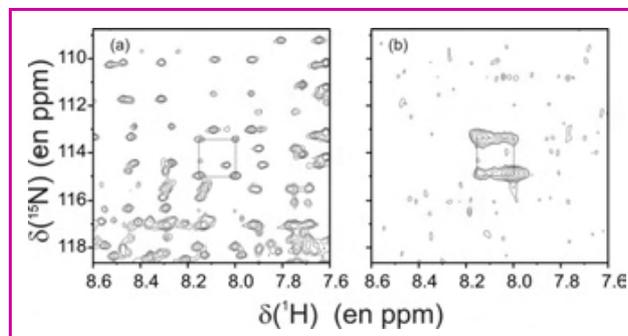


Figure 8 - Une partie des spectres de corrélation  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  de la RNase H d'*E. coli*.

Le signal de la thréonine 34 (au centre) est identifié par un carré. (a) Spectre HSQC (« heteronuclear single-quantum correlation ») employant des transferts non sélectifs et (b) spectre FS-ST-CP où la paire  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  de la thréonine 34 est sélectionnée. (b) Le niveau de contour le plus bas correspond à 1 % de l'intensité maximum.

contacts entre acides aminés éloignés dans la séquence primaire de la protéine (structure tertiaire). De nombreux programmes ont été développés pour modéliser la structure tridimensionnelle d'une protéine à partir de ces contraintes de distance.

Le principal problème des expériences NOESY-HSQC est leur durée : d'une journée à une semaine. Lorsqu'une question se pose sur un pic du spectre ou une petite région de la protéine, il est souvent difficile de recommencer cette expérience et presque impossible d'en améliorer significativement les caractéristiques (sensibilité, résolution). En employant le FS-ST-CP, on peut isoler une ligne (*i.e.* un spectre proton 1D) NOESY d'un tel spectre, aux coordonnées proton et azote-15 d'un signal sélectionné. Il est ainsi possible d'obtenir rapidement (quelques heures) des informations de meilleure qualité pour affiner la structure d'une région intéressante, tels le site actif d'une enzyme ou l'interface d'un complexe biomoléculaire, ou bien corriger une contrainte inexacte.

L'application à l'étude des voisins du proton amide de la thréonine 14 de l'ubiquitine est présentée sur la *figure 9*. Tout d'abord, l'utilisation du FS-ST-CP a permis de supprimer avec une grande efficacité le signal de l'eau (à 4,7 ppm). Ceci est primordial car il y a environ  $10^5$  fois plus de noyaux d'hydrogène dans le solvant que chaque proton de la protéine ( $\sim 100 \text{ mol.L}^{-1}$  contre  $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ). On sélectionne dans un premier temps la polarisation sur le proton amide de la thréonine 14. Ce proton est ensuite employé comme source dans une expérience NOESY : sa polarisation se propage, à travers l'espace, vers ses plus proches voisins. Outre quelques corrélations (c'est-à-dire des relations de proximité) dites séquentielles (avec les protons du squelette des résidus voisins), la corrélation avec les protons du méthyle  $\gamma_2$  de l'isoleucine 13 indique l'orientation de cette chaîne latérale (c'est-à-dire l'angle dièdre autour de la liaison  $\text{C}^\alpha\text{C}^\beta$ ). Cette illustration montre comment un outil très fondamental (une méthode de transfert de polarisation) peut être développé afin de fournir des informations pertinentes concernant, par exemple, la structure ou la dynamique d'une biomolécule [16].

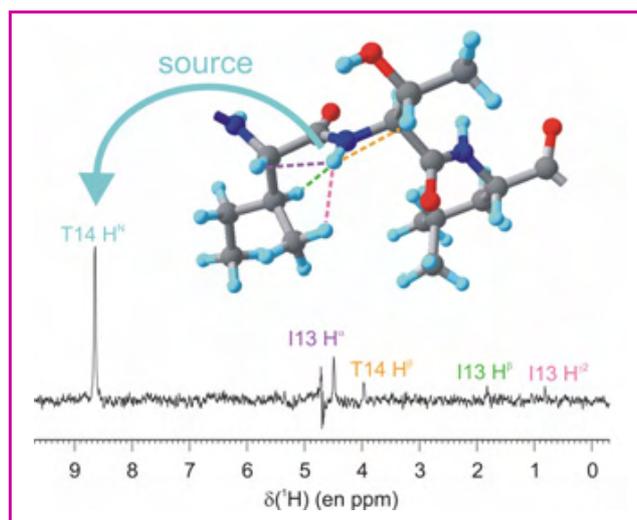


Figure 9 - Spectre NOESY sélectif à partir du proton amide de la thréonine 14 de l'ubiquitine humaine et structure de l'ubiquitine au voisinage de ce proton.

Ce proton amide est excité de manière très sélective grâce à la séquence FS-ST-CP : il n'y a plus qu'une seule source de polarisation dans la protéine. Cette polarisation est ensuite amenée à se propager à travers l'espace vers les plus proches voisins de ce proton (traits discontinus). Les attributions des pics sont représentées avec un code couleur se référant aux distances indiquées dans la structure. L'expérience a duré une heure.

## Nouvelles expériences à basse résolution

Lorsque le spectre RMN d'un échantillon n'offre pas une résolution suffisante pour séparer les signaux des noyaux d'une molécule, il est impossible d'obtenir une information locale. On trouve souvent de tels systèmes, notamment au cours de l'optimisation des conditions de préparation d'une solution de protéine pour une étude RMN, *a fortiori* s'il s'agit d'une protéine membranaire. Il est toutefois possible de mesurer le coefficient de diffusion translationnelle de l'édifice observé, dont on peut extraire une information sur la taille, la forme de l'édifice, son état d'agrégation ou ses interactions éventuelles.

### Mesurer un coefficient de diffusion translationnelle par RMN : gradients de champ et échos

La mesure du coefficient de diffusion translationnelle d'une molécule ou d'un édifice supramoléculaire implique de pouvoir repérer sa position. En RMN, l'utilisation de gradients du champ  $B_0$  permet de marquer cette position. L'emploi le plus fructueux des gradients de champ est celui qui consiste à produire des images *in vivo* par ce que l'on appelle l'IRM, imagerie par résonance magnétique (nucléaire).

Durant l'application d'un gradient de champ, ce dernier peut s'écrire :  $B_0 + gz$ , où  $z$  est la position suivant l'axe vertical et  $g$  l'intensité du gradient  $\text{dB}_z/\text{dz}$  (sur un équipement standard, sa valeur maximale est de l'ordre de  $0,5 \text{ T.m}^{-1}$ ). La pulsation de Larmor est alors une fonction affine de la position :  $\omega_0(z) = -\gamma B_0 - \gamma gz$ . On peut décrire l'évolution des polarisations dans un référentiel tournant à la pulsation  $\omega_0 = -\gamma B_0$ , où  $\tilde{\omega}_0(z) = -\gamma gz$ . L'effet d'une impulsion de gradient de champ est représenté sur les deux premiers schémas au bas de la *figure 10* : dans le référentiel tournant, les extrémités des vecteurs de polarisation forment une structure hélicoïdale, dont le pas est inversement proportionnel à  $\gamma g \delta$ , où  $\delta$  est la durée du gradient. Le signal macroscopique correspond à l'intégrale des signaux de chaque tranche d'échantillon ; il est donc nul. On dit que la polarisation est *défocalisée*. Il est cependant possible d'inverser les phases acquises durant le gradient par l'application d'une impulsion  $180^\circ$  (*figure 10*). Un nouveau gradient, de même durée et de même intensité,

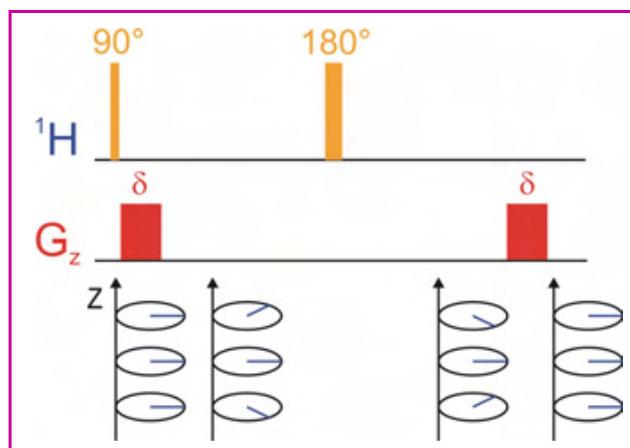


Figure 10 - Principe de l'écho de spin (écho de gradient).

Les rectangles orange représentent des impulsions  $90^\circ$  ou  $180^\circ$ , ceux en rouge, l'application d'un gradient de champ. Les vecteurs de polarisation du proton de trois tranches de l'échantillon sont représentés en bleu.

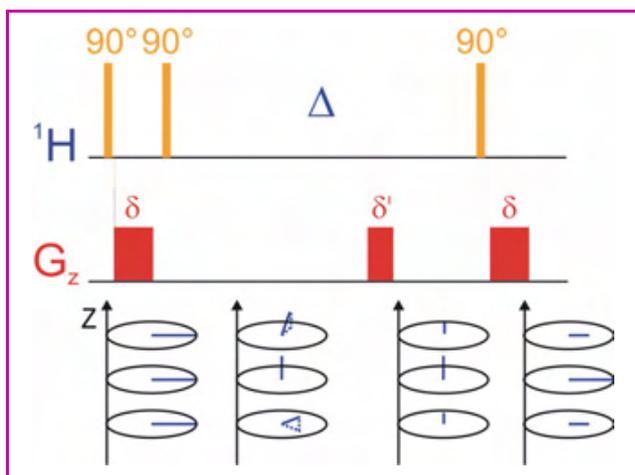


Figure 11 - Principe de l'écho stimulé. Les codes sont les mêmes que ceux de la figure 10.

produit la même évolution que le premier et déroule l'hélice pour aboutir à une situation où les vecteurs de polarisation de chaque tranche sont à nouveau en phase. On dit que la polarisation macroscopique est *refocalisée* : c'est un *écho* de spin [17].

Si un délai  $\Delta$  est inséré entre les deux impulsions de gradients de champ, la diffusion translationnelle des molécules entraîne que leur position et la pulsation associée  $\omega_0(z)$  ne sont pas exactement les mêmes lors de ces deux impulsions. Ainsi, la refocalisation n'est pas parfaite et l'écho est atténué. On peut alors quantifier la réduction de signal et relier cette valeur au coefficient de diffusion  $D$ .

Cependant, cette technique n'est presque jamais utilisée telle quelle. En effet, le signal est également atténué par la relaxation des polarisations transverses de temps caractéristique  $T_2$ . Ce temps est souvent très court lorsque l'édifice observé est de grande taille (voir précédemment). On préfère une variante exposée sur la figure 11 appelée écho stimulé [2, 18]. Cette expérience consiste à stocker sous forme de polarisation longitudinale l'information sur la phase (le cosinus de celle-ci). La polarisation transverse résiduelle est éliminée par un deuxième gradient. Après une dernière impulsion de  $90^\circ$ , la polarisation est refocalisée par l'application d'une impulsion de gradient identique à la première. On perd la moitié du signal (on observe la moyenne d'une fonction cosinus au carré), mais la relaxation longitudinale (de temps  $T_1$ ) pendant le délai  $\Delta$  est beaucoup plus lente que la relaxation transverse, de telle sorte que le solde est très positif.

Pour l'étude de macromolécules biologiques, l'expérience d'écho stimulé permet d'atteindre des délais de diffusion  $\Delta$  de l'ordre de 100 ms. Au-delà, la vitesse de relaxation longitudinale des protons est trop grande et le signal est contaminé par celui de l'eau. Il est alors difficile de mesurer le coefficient de diffusion d'un édifice biomoléculaire de grande taille avec un équipement standard. Nous avons développé une séquence d'impulsion appelée écho stimulé hétéronucléaire [19] dans laquelle l'information de phase est stockée sous la forme de la polarisation longitudinale d'un noyau dont le  $T_1$  est plus long que celui des protons, comme l'azote-15 dans une protéine. Le principe de cette expérience est exposé figure 12. Après l'avoir encodée sur les protons, on transfère la polarisation vers l'azote-15 où elle est stockée pendant le délai de diffusion  $\Delta$ . La polarisation est ensuite transférée vers les protons où elle est décodée et observée. On trouve ainsi une configuration optimale où la polarisation

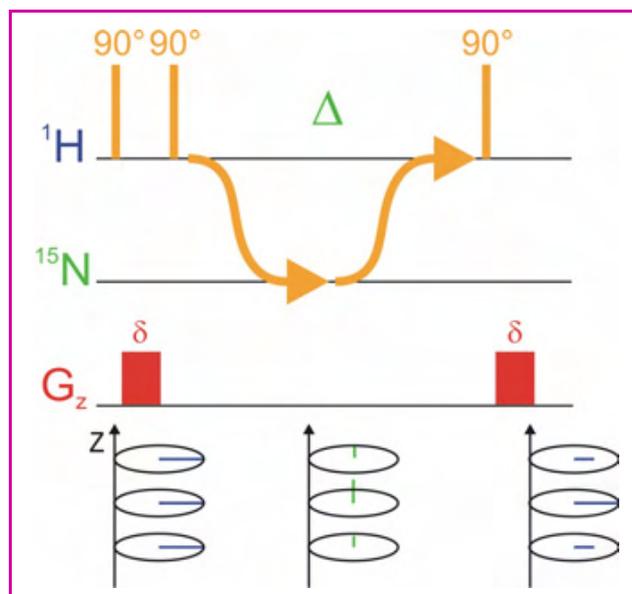


Figure 12 - Principe de l'expérience d'écho stimulé hétéronucléaire.

Les codes sont les mêmes que ceux de la figure 10. La couleur verte correspond à une polarisation des noyaux d'azote-15.

est codée/décodée efficacement sur le proton (de grand rapport gyromagnétique) et stockée avec un minimum de perte sur l'azote-15 (qui a un long  $T_1$ ).

Nous avons appliqué cette expérience à plusieurs systèmes : la protéine ubiquitine, un ARN de transfert et le domaine transmembranaire de la protéine OmpA (« outer membrane protein A ») d'*E. coli*, solubilisé dans une solution de détergents. Ces derniers résultats sont présentés figure 13. Il nous a été possible d'atteindre un délai de diffusion de 1 s, soit un ordre de grandeur plus long que dans une expérience d'écho stimulé. Le coefficient de diffusion obtenu donne un rayon hydrodynamique de 4,2 nm, correspondant à un nombre d'agrégation faible. Cette valeur est compatible avec une forme monomérique pour la protéine dont le tonneau  $\beta$  est recouvert par des molécules de détergent.

## Conclusion

Nous avons présenté deux axes de recherche en dehors des approches conventionnelles de RMN appliquée aux macromolécules biologiques. En changeant l'échelle de

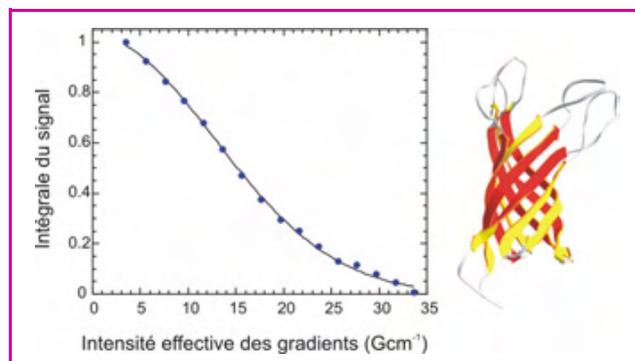


Figure 13 - Atténuation du signal expérimental (disques) et ajusté (courbe) en fonction de l'intensité des gradients pour l'expérience d'écho stimulé hétéronucléaire appliquée à la protéine OmpA dont la structure (code pdb 1G90) est présentée à droite. Le coefficient de diffusion ajusté est  $D = (6,43 \pm 0,10) \times 10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ .

l'information recherchée – soit locale et à haute résolution, soit globale et à basse résolution –, nous avons montré l'adaptabilité de l'outil RMN au problème qui est posé aux spectroscopistes. Les applications potentielles des méthodes développées sont nombreuses : l'excitation sélective introduite est un module qu'il a été possible d'insérer dans de nombreuses expériences RMN. D'après les informations fournies par les utilisateurs eux-mêmes, la méthode de mesure de coefficients de diffusion est très aisée à mettre en œuvre. Des développements récents permettent d'accéder à des échelles de temps encore plus longues mais sont limités à des systèmes de spin particuliers.

## Remerciements

L'auteur tient à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail, en particulier son directeur de thèse Geoffrey Bodenhausen et Thomas R. Eyky, ainsi qu'Emanuel Winterfors, Jean-Pierre Baltaze, Ludovic Jullien, Isabelle Aujard, Claire Mangenet, Damien Alcor (École Normale Supérieure), Jean-Luc Popot, Manuela Zoonens et Dror E. Warschawski (Institut de biologie physico-chimique, Paris).

## Références

- [1] Cavanagh J., Fairbrother W.J., Palmer III A.G., Skelton N.J., *Protein NMR Spectroscopy: Principles and Practice*, Academic Press, New York, **1996**.
- [2] Johnson C.S., Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: principles and applications, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **1999**, 34, p. 203.
- [3] Levitt M.H., *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Chichester, **2001**.
- [4] Keeler J., *Understanding NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Chichester, **2005**.
- [5] Goldman M., *Quantum Description of High Resolution NMR in Liquids*, Clarendon Press, Oxford, **1988**.
- [6] Goldman M., Interference effects in the relaxation of a pair of unlike spin-1/2 nuclei, *J. Magn. Reson.*, **1984**, 60, p. 437.
- [7] Kumar A., Grace R.C.R., Madhu P.K., Cross-correlations in NMR, *Prog. NMR Spectrosc.*, **2000**, 37, p. 191.
- [8] Pervushin K., Riek R., Wider G., Wüthrich K., Attenuated T-2 relaxation by mutual cancellation of dipole-dipole coupling and chemical shift anisotropy indicates an avenue to NMR structures of very large biological macromolecules in solution, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, 94, p. 12366.
- [9] Fiaux J., Bertelsen E.B., Horwich A.L., Wüthrich K., NMR analysis of a 900K GroEL-GroES complex, *Nature*, **2002**, 418, p. 207.
- [10] Emsley L., *Nuclear Magnetic Resonance Pt C*, **1994**, 239, p. 207.
- [11] Ferrage F., Eykyn T.R., Bodenhausen G., Coherence transfer by single-transition cross-polarization: quantitation of cross-correlation effects in nuclear magnetic resonance, *J. of Chem. Phys.*, **2000**, 113, p. 1081.
- [12] Eykyn T.R., Ferrage F., Bodenhausen G., Quasi-isotropic single-transition cross-polarization in nuclear magnetic resonance, *J. of Chem. Phys.*, **2002**, 116, p. 10041.
- [13] Eykyn T.R., Ferrage F., Winterfors E., Bodenhausen G., Single-transition coherence transfer by adiabatic cross polarization in NMR, *ChemPhysChem*, **2000**, 1, p. 217.
- [14] Pelupessy P., Chiarparin E., Hartmann-Hahn polarization transfer in liquids: An ideal tool for selective experiments, *Concepts in Magnetic Resonance*, **2000**, 12, p. 103.
- [15] Ferrage F., Eykyn T.R., Bodenhausen G., Highly selective excitation in biomolecular NMR by frequency-switched single-transition cross-polarization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 2076.
- [16] Ferrage F., Eykyn T.R., Bodenhausen G., Frequency-switched single-transition cross-polarization: a tool for selective experiments in biomolecular NMR, *ChemPhysChem*, **2004**, 5, p. 76.
- [17] Hahn E.L., Spin echoes, *Phys. Rev.*, **1950**, 80, p. 580.
- [18] Alcor D., Allemand J.F., Cogné-Laage E., Croquette V., Ferrage F., Jullien L., Kononov A., Lemarchand A., Stochastic resonance to control diffusive motion in chemistry, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, 109, p. 1318.
- [19] Ferrage F., Zoonens M., Warschawski D.E., Popot J.L., Bodenhausen G., Slow diffusion of macromolecular assemblies measured by a new pulsed field gradient NMR method: a) *JACS*, **2003**, 125, p. 2541 ; b) *JACS*, **2004**, 126, p. 5654.



### Fabien Ferrage

est chargé de recherche au CNRS et travaille au sein de l'UMR 8642, « Biomolécules : synthèse, structure et mode d'action », Département de chimie de l'ENS\*. Il a reçu le **prix de thèse 2003 de la division Chimie physique**, division commune à la Société Française de Chimie et à la Société Française de Physique.

\* CNRS UMR 8642, École Normale Supérieure, Département de chimie, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.  
Courriel : ferrage@chimie.ens.fr




Nous utilisons des matières premières renouvelables issues de la nature et les transformons en produits ultra-performants dans le plus grand respect de l'environnement.



Acteur mondial de premier plan dans le secteur de la chimie de spécialités, Cognis axe sa démarche sur des tendances internationales comme le bien-être et le développement durable. Avec nos produits, nos concepts marketing et nos solutions personnalisées, nous apportons des impulsions nouvelles sur de nombreux marchés industriels : cosmétiques, soins corporels, détergents et lessives, denrées alimentaires, nutrition et santé, vernis et peintures, lubrifiants, textiles, phytosanitaire ou extraction pétrolière.



Tous les sites de Cognis sont soumis aux mêmes exigences très strictes en terme de qualité, environnement, santé, social et sécurité. Nous apportons la même attention à tous : collaborateurs, clients, toutes personnes directement concernées par nos activités.

En 2000, Cognis devient la première entreprise de chimie à recevoir deux certifications mondiales, ISO 14001 et ISO 9001 pour ses cycles de gestion qualité et environnement




**Cognis France**  
185 avenue de Fontainebleau  
F-77310 Saint Fargeau Ponthierry  
TEL : +33 1 60 65 21 00  
FAX : +33 1 60 65 21 01  
<http://www.cognis.com>

# Mise au point d'une optimisation de séparation en CLHP

## Séparation de cinq bases nucléiques : adénine, thymine, uracile, cytosine et guanine

Xavier Bataille et Caroline Bazot

Ce travail constitue le bilan d'une série de travaux pratiques réalisés par des étudiants de licence professionnelle de génomique de l'ENCPB [1]. L'objectif de cette séquence de TP était d'étudier expérimentalement l'influence de différents paramètres sur une séparation en chromatographie liquide haute performance (CLHP) ; ce constat étant destiné à être réinvesti dans une optimisation de séparation et une analyse quantitative.

\*Des données complémentaires à cet article sont téléchargeables en format pdf sur le site de L'Actualité Chimique ([www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org), page liée à la présentation du présent article).

**Mots-clés** Optimisation, séparation, chromatographie liquide haute performance, CLHP, adénine, thymine, uracile, cytosine, guanine, bactéries thermophiles, taux de GC.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est une technique utilisée en routine dans tous les laboratoires d'analyse. Forte d'être une technique largement répandue, son enseignement expérimental demande beaucoup de temps, et bien souvent la CLHP s'enseigne de façon exclusivement théorique. Nous proposons donc ici une série de résultats pouvant directement être réinvestis dans le cadre d'un enseignement de niveau DUT-BTS.

### La chromatographie liquide haute performance

La CLHP est une technique séparative apparue à la fin des années soixante [2] qui permet l'identification et la quantification d'espèces au sein d'un mélange en phase liquide. La quantification se fait par l'utilisation de gammes d'étalonnages ou d'étalons internes et l'identification de produits se fait soit par rapport à des chromatogrammes de référence constitués de produits purs, soit par couplage avec une technique spectroscopique, généralement par spectrométrie de masse avec ionisation par électrospray (ESI-MS). À la différence de la chromatographie en phase gazeuse (CPG) où l'on est limité à l'étude de produits volatiles, on trouve toujours (ou presque) un éluant pour dissoudre le ou les produits à analyser : la CLHP est une méthode quasi universelle.

#### Principe de la CLHP

Dans une chaîne de CLHP, un éluant, chimiquement inerte vis-à-vis des produits à analyser, est mis sous pression entre 50 et 200 bar. Les produits sont injectés dans l'éluant et sont séparés par la colonne selon leur affinité [3] plus ou moins marquée pour la phase stationnaire de la colonne, et leur solubilité, plus ou moins importante dans l'éluant. En CLHP en phase inverse, la situation la plus

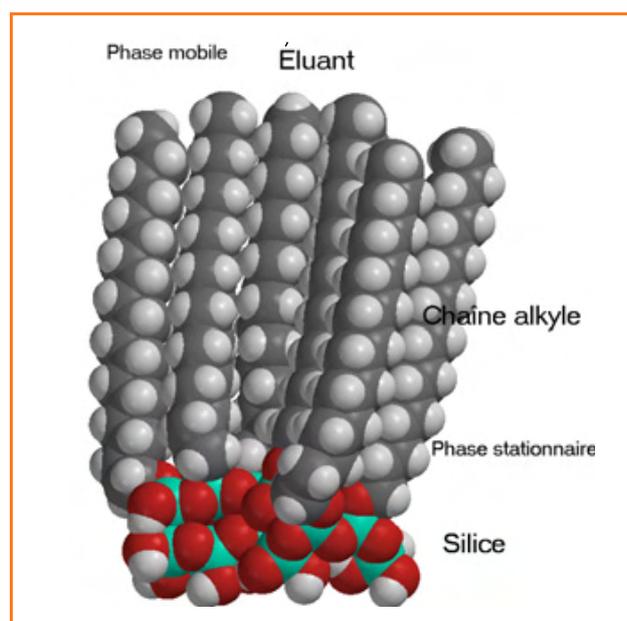


Figure 1 - Silice greffée par des chaînes alkyles en C<sub>18</sub>.

courante, la colonne est remplie de billes de silice tapissées de chaînes alkyles (C<sub>8</sub>, C<sub>18</sub>) (figure 1) et l'éluant, polaire, est un mélange d'eau et de solvants organiques comme l'acétonitrile ou le méthanol. À la sortie de la colonne, l'analyse se fait par un détecteur, le plus souvent UV-visible, monochromatique ou à barrette de diodes, mais aussi réfractométrique, électrochimique ou autre (figure 2). Le temps de rétention (t<sub>r</sub>) correspondant au temps que met un produit donné pour être détecté dépend donc de différents paramètres :

- le débit du fluide (et donc la pression) ;

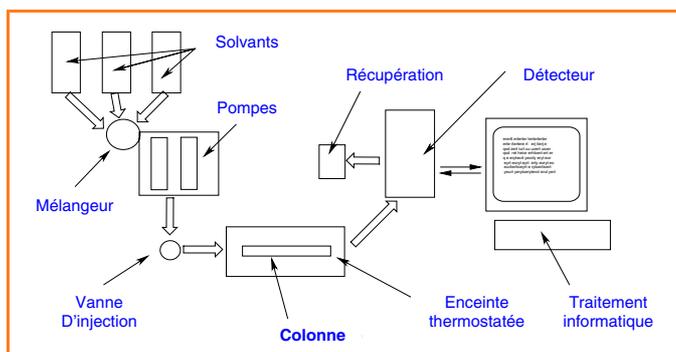


Figure 2 - Schéma d'une chaîne de CLHP.

- la composition du fluide (plus ou moins polaire, à un pH donné) ;
- la colonne, généralement en phase inverse, où les composés les plus polaires sortent en priorité [4] ;
- la température dans la colonne.

Optimisée, la CLHP permet d'analyser un grand nombre de composés différents en peu de temps. Son avantage repose sur le nombre de paramètres que l'on peut faire varier : débit, température, composition et proportions de l'éluant (polarité, pH, mode isocratique ou gradient [5]), nature de la colonne (longueur, diamètre, taille des particules, porosité), nature de la chaîne alkyle en phase inverse (le matériel utilisé est décrit dans l'*annexe I* sur le site\*).

### Critères d'optimisation en CLHP

Une analyse en CLHP est optimisée lorsque l'ensemble des constituants d'un mélange sont séparés individuellement en un temps le plus court possible, tout en répondant aux critères de robustesse :

- le temps d'analyse, correspondant au temps de sortie du dernier produit, doit être le plus petit possible ;
- pour que la séparation soit efficace, le facteur de résolution ( $R$ ) doit être au moins de 1,4 et compris si possible entre 1,5 et 2 ;
- la méthode doit être robuste, c'est-à-dire qu'une légère modification des paramètres ne doit pas influencer sur la qualité de la séparation et de l'analyse.

D'autres paramètres interviennent également (voir définitions dans l'*annexe II* sur le site\*) :

- la finesse du pic chromatographique, et donc l'efficacité ou « performance » des conditions de séparation, se mesure à l'aide du nombre de plateaux théoriques ( $N_{th}$ ) qui doit être le plus important possible, généralement au moins 15 000 par mètre (de colonne) ;
- la qualité des conditions de séparation est jugée aussi par la symétrie du pic chromatographique et est mesurée par le facteur d'asymétrie ( $A_s$ ) qui doit être le plus proche de 1, généralement compris entre 0,9 et 1,2.

### Le mélange étudié

Destiné à des étudiants de génomique et protéomique fonctionnelle [6], le mélange choisi est celui des cinq bases nucléiques (ADN/ARN) : adénine (A), guanine (G), cytosine (C), thymine (T) et uracile (U) (figure 3) (produits utilisés décrits dans l'*annexe III* sur le site\*). Ces bases sont dissoutes dans une solution tampon d'acétate d'ammonium à  $20 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Quatre tampons sont préparés : pH = 3,5,

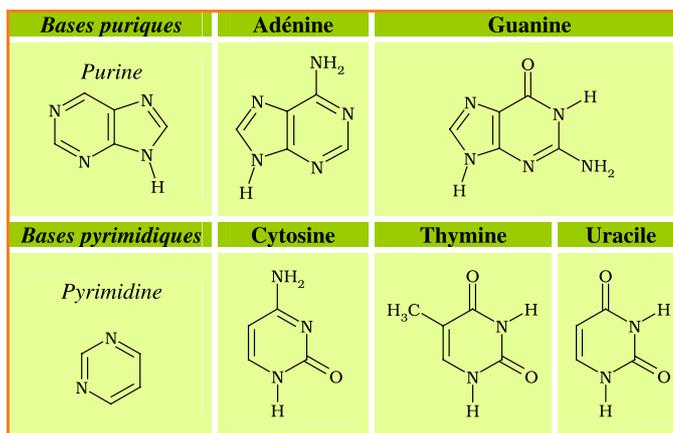


Figure 3 - Les cinq bases nucléiques composant le mélange étudié.

3,9, 4,8 et 5,8, dans lesquels les bases sont dissoutes à hauteur de  $10 \mu\text{mol.L}^{-1}$ .

### Choix de la longueur d'onde de travail

La longueur de travail est choisie en fonction des produits à analyser de façon à ce qu'ils soient tous détectés. La longueur retenue est de 254 nm, longueur d'onde à laquelle les cinq bases absorbent (déduite des spectres présentés dans l'*annexe IV* sur le site\*).

### Recherche de l'influence des différents paramètres

Nous sommes partis initialement de conditions standards issues de la littérature : colonne  $C_{18}$ , débit de  $1 \text{ mL.min}^{-1}$ ,  $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , tampon à pH = 5,8, 3 % de méthanol et 97 % d'eau. L'optimisation sera faite dans un premier temps sur la base de la résolution.

#### Influence du débit

Nous avons choisi de faire varier le débit entre 0,5 et 2 mL (figure 4 et chromatogramme en *annexe V* sur le site\*). On constate qu'un fort débit n'altère pas, ici, la qualité de la séparation, bien qu'un débit trop élevé diminue la performance (Van Deemter, Knox). Il faut néanmoins éviter de trop augmenter le débit sans quoi une trop grande pression est exercée en tête de colonne. Ce sera donc, dans cet exemple, la pression qui fixera le débit maximal.

#### Influence de la proportion de méthanol

La littérature propose comme éluant un mélange eau/méthanol 97/3 (V/V). Comme l'augmentation de la proportion en solvant moins polaire diminue le temps d'analyse, la proportion peut être augmentée jusqu'à la limite de valeurs de résolution de l'ordre de 1,5 à 2.

On vérifie que l'augmentation de la proportion de méthanol diminue le temps d'analyse (figure 5). Sur le chromatogramme enregistré, on constate que les valeurs des résolutions sont encore un peu élevées.

#### Influence du pH du tampon

Le pH est également susceptible de faire varier de façon significative le temps d'analyse sur les espèces présentant

N°	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	Pression en tête de colonne (bar)	Temps d'analyse (min)
1	0,5	42	21
2	0,8	65	14
3	1	90	10,5
4	2	170	5,2

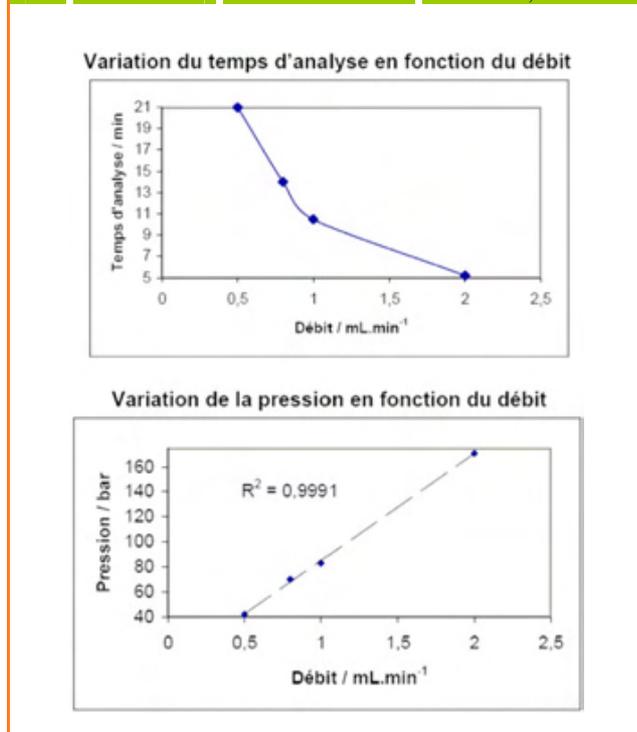


Figure 4 - Influence du débit.

**Conditions** : colonne YMC ODS AQ (longueur : 125 mm, diamètre : 4,6 mm, diamètre des particules : 5 µm), pH tampon : 5,8, éluant : 3 % MeOH-97 % eau, température de colonne : 25 °C.

des sites acido-basiques. Nous réalisons une étude sur une série de solutions tampons (figure 6) qui nous en concluons que l'éluion est plus rapide en milieu acide. On constate également une inversion dans l'ordre de sortie des bases adénine et thymine entre pH 3,9 et pH 4,8.

### Influence de la nature de la colonne

La longueur de la colonne, la taille des particules (billes) ainsi que la longueur des chaînes alkyles sont des paramètres intervenant dans la séparation. La longueur de colonne influe directement sur le temps d'analyse, tandis que le diamètre des particules et la longueur des chaînes alkyles influent sur l'efficacité de la séparation. Les expériences décrites figure 7 permettent de constater l'influence de la longueur de colonne ainsi que celle de la longueur des chaînes alkyles. Avec la colonne Kromasil C<sub>8</sub>, la sortie très rapide s'est accompagnée d'une perte de résolution. La valeur importante de la pression mesurée lors de l'utilisation de la colonne WakoC<sub>18</sub> nous oblige à utiliser la YMC ODS AQ.

### Influence de la température

La température de l'enceinte thermostatée peut également être modifiée de façon à observer l'influence de la température dans le cadre de cette analyse. En effet,

N°	Éluant % MeOH	Éluant % H <sub>2</sub> O	Pression en tête de colonne (bar)	Temps d'analyse (min)
8	3	97	99	10,8
9	5	95	89	8,2
10	10	90	99	5,2

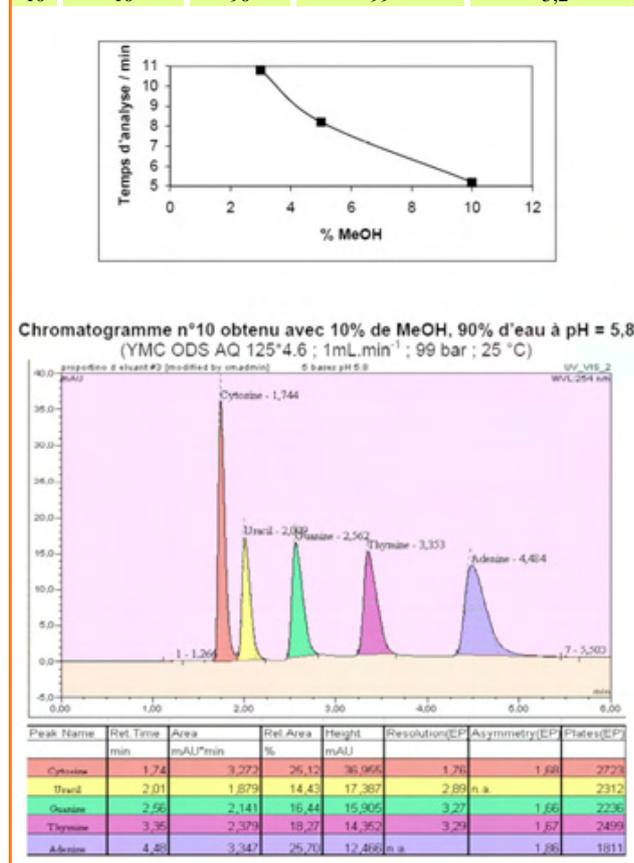


Figure 5 - Influence de la proportion de méthanol.

**Conditions** : colonne YMC ODS AQ (longueur : 125 mm, diamètre : 4,6 mm, diamètre des particules : 5 µm), pH tampon : 5,8, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, température de colonne : 25 °C.

N°	pH tampon	Pression en tête de colonne (bar)	Ordre de sortie des bases nucléiques	Temps d'analyse (min)
11	3,5	96	CUGAT	6,5
12	3,9	86	CUGAT	8
13	4,8	88	CUGTA	9
14	5,8	86	CUGTA	10,5

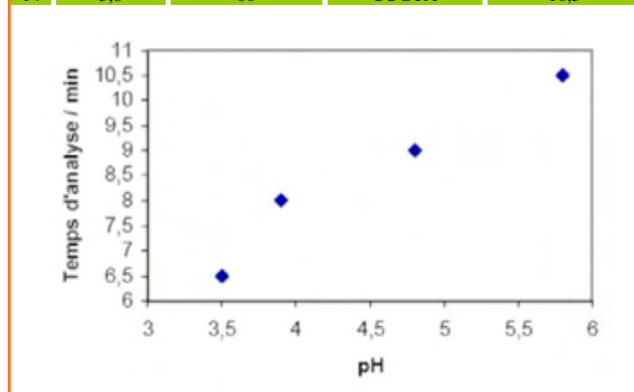


Figure 6 - Influence du pH du tampon.

**Conditions** : colonne YMC ODS AQ (longueur : 125 mm, diamètre : 4,6 mm, diamètre des particules : 5 µm), éluant : 3 % MeOH-97 % eau, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, température de colonne : 25 °C.

Colonnes en C <sub>8</sub>						
N°	Colonne	Longueur (mm)	Diamètre particules (µm)	pH tampon	Pression (bar)	Temps d'analyse (min)
15	Kromasil C <sub>8</sub>	150	5	5,8	66	2
16	Nucléosil C <sub>8</sub>	250	5	5,8	142	15
Colonnes en C <sub>18</sub>						
17	WakoC <sub>18</sub>	100	3	3,9	150	4
18	YMCODSAQ (C <sub>18</sub> )	125	5	3,9	86	8
19	WakoC <sub>18</sub>	250	3	3,9	142	12

Figure 7 - Influence de la nature de la colonne.

Conditions : pH tampon : 5,8 et 3,9, éluant : 3 % MeOH-97 % eau, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, température de colonne : 25 °C.

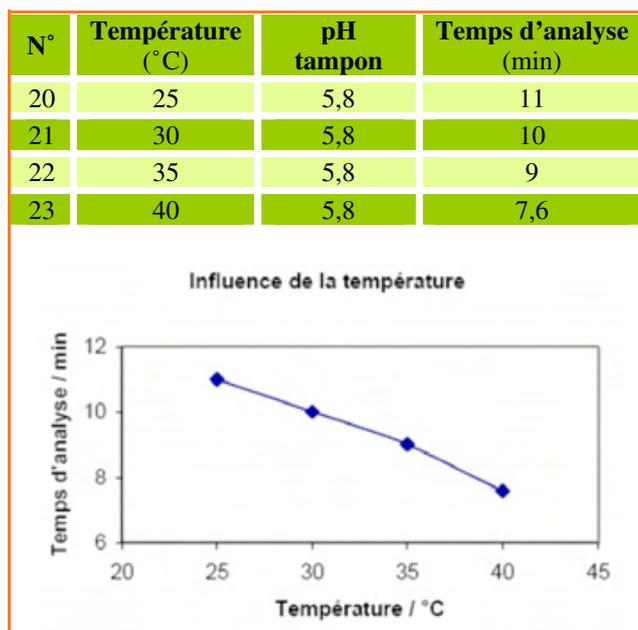


Figure 8 - Influence de la température.

Conditions : colonne YMC ODS AQ (longueur : 125 mm, diamètre : 4,6 mm, diamètre des particules : 5 µm), pH tampon : 5,8, éluant : 3 % MeOH-97 % eau.

l'augmentation de la température augmente la solubilité des espèces dans l'éluant, accélère la désorption des espèces des chaînes alkyles et diminue la viscosité de l'éluant. Les analyses effectuées (figure 8) permettent de déduire que le temps d'analyse diminue lorsque la température augmente : on travaillera donc à haute température.

## Bilan

L'ensemble de ces manipulations permet de proposer des conditions d'optimisation : débit élevé (dans la limite de la pression maximale tolérée), proportion de méthanol élevée, colonne en C<sub>18</sub>, température élevée, tampon acide.

La séparation peut être optimisée par la réalisation d'essais sur la colonne YMC ODS AQ C<sub>18</sub>, L = 125 mm (figure 9).

Le temps d'analyse et la résolution ne sont pas les seuls paramètres dont on doit tenir compte. Nous allons comparer dans le tableau de la figure 10 les résolutions, le nombre de plateaux théoriques et les asymétries des trois derniers essais (voir également le chromatogramme de E'5 en annexe VI sur le site\*). On peut vérifier ici que la séparation suit le modèle de Van Deemter selon lequel un trop fort débit implique une chute de la performance. Au vu de la

Essai	pH tampon	% MeOH	% eau	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	Pression (bar)	Temp. (°C)	Temps d'analyse (min)
E'1	4,8	10	90	1	62	30	6,5
E'2	4,8	12	88	1	-	30	4,5
E'3	4,8	12	88	2,5	196	30	2
E'4	4,8	12	88	2,5	180	40	1,9
E'5	4,8	13	87	2,5	184	43	1,7
E'6	4,8	13	87	3	221	43	1,45
E'7	4,8	15	85	3	220	40	1,40

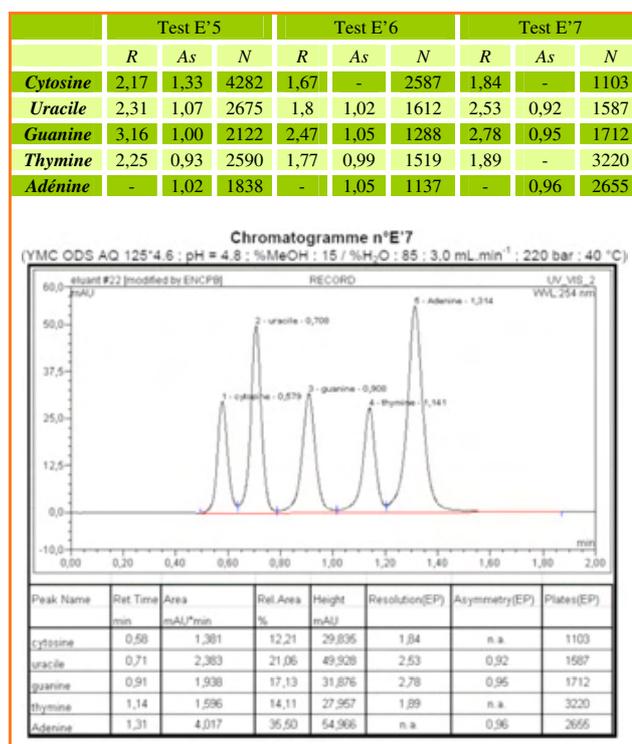
Figure 9 - Essais sur la colonne YMC ODS AQ C<sub>18</sub>.

Figure 10 - Comparaison des trois derniers essais.

R : facteur de résolution, As : facteur d'asymétrie, N : nombre de plateaux théoriques.

comparaison des résultats des chromatogrammes E'5, E'6 et E'7 (pression trop élevée et nombre de plateaux théoriques inférieurs à 2 000), ce sont les conditions de E'5 qui seront considérées comme les conditions optimisées.

En comparant les deux séries de tests, les conditions d'optimisation sur la colonne YMC ODS AQ seront : un tampon pH = 4,8, un éluant à 12 % de MeOH pour 88 % d'eau et, au choix, un débit de 3 mL.min<sup>-1</sup> ou une température supérieure à 40 °C.

## Partie quantitative

Après avoir mis au point les conditions d'analyse, une série d'analyses quantitatives ont été réalisées. Deux échantillons contenant les quatre bases ont été préparés, chacun simulant l'analyse de l'hydrolysate de l'ADN d'une bactérie (figure 11). L'objectif est de déterminer à quel échantillon correspond une bactérie thermophile [7]. En effet, la détermination du taux de GC est un indicateur de stabilité thermique (le couplage guanine-cytosine constitué de trois liaisons hydrogène étant plus stable que le couplage AT fait de deux liaisons hydrogène). Dans les bactéries

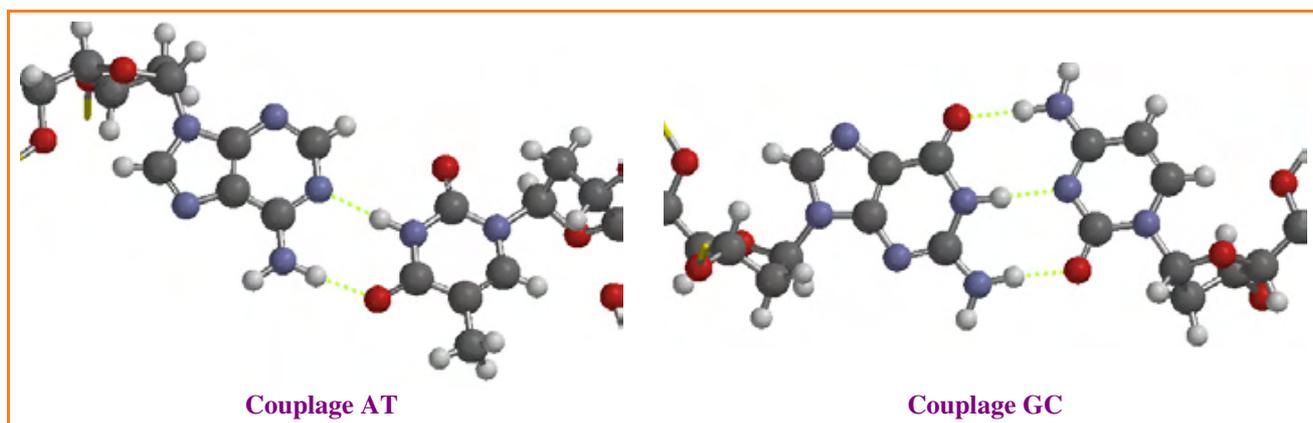


Figure 11 - Couplages adénine-thymine (AT) et guanine-cytosine (GC).

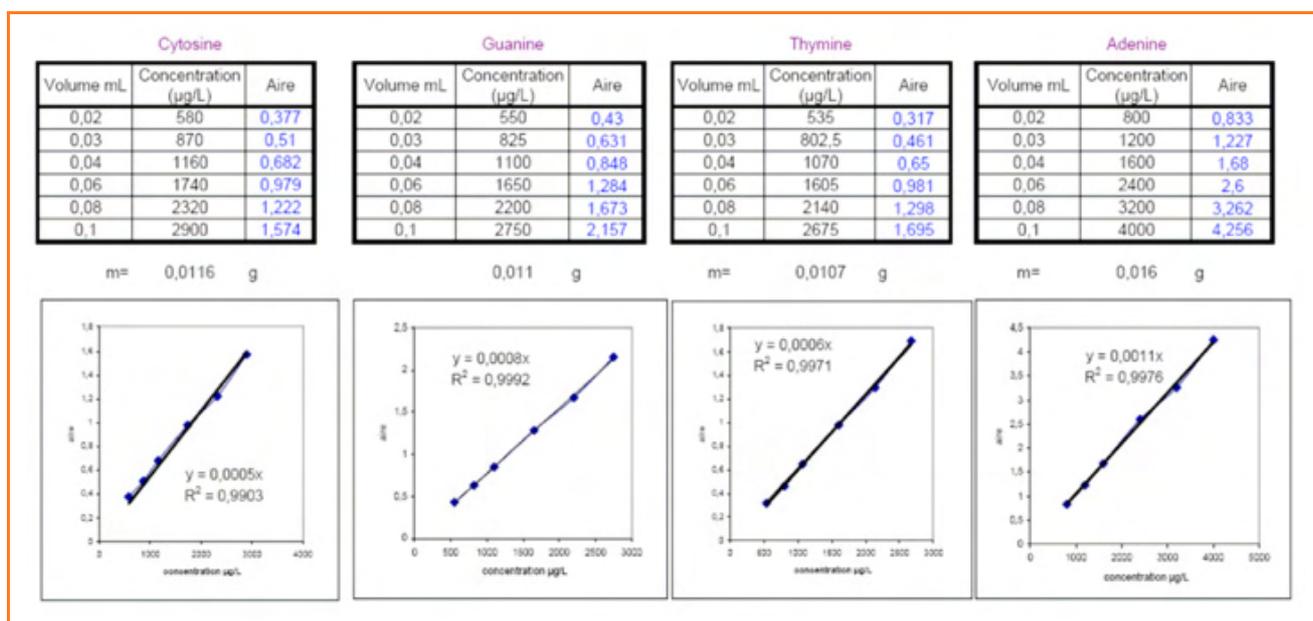


Figure 12 - Gammes d'étalonnage.

« courantes », le taux de GC est compris entre 20 et 55 %. Dans les thermophiles, cela peut atteindre 70 à 80 %. L'objectif du TP proposé était de calculer le taux de GC des deux échantillons par CLHP par gamme d'étalonnage.

Quatre solutions de référence d'adénine, de guanine, de thymine et de cytosine ont été réalisées de façon à réaliser des gammes (figure 12). Les solutions de la gamme ont été préparées par dissolution de la masse  $m$  (11,6 mg pour la cytosine par ex.) dans une fiole jaugée de 20 mL d'éluant. 20, 30, 40, 60, 80 et 100 µL de cette solution ont été dilués dans une fiole de 20 mL afin de préparer la gamme. Ces gammes permettent par la même occasion de vérifier la linéarité dans le domaine de concentration choisi (ici des concentrations comprises entre 0,5 et 2,5 mg.L<sup>-1</sup>).

Une fois les quatre gammes d'étalonnage réalisées, les étudiants injectent, tour à tour, les solutions à analyser (mélange 1 et mélange 2, voir annexe VII sur le site\*). À l'aide des aires déterminées pour chaque base nucléique, ils

déduisent que le taux de GC est de 52 % dans le mélange 1, tandis qu'il est de 75 % dans le mélange 2 (figure 13).

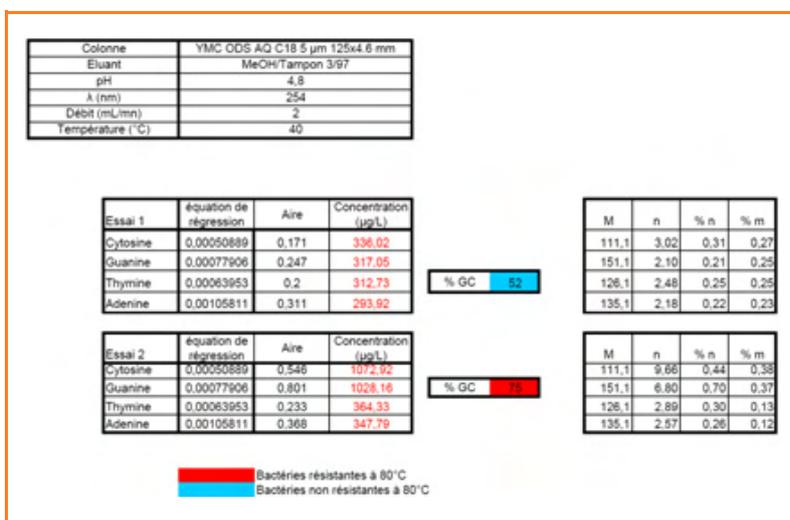


Figure 13 - Conditions d'analyse et résultats obtenus.

Ce TP permet de balayer une partie importante de ce qui peut être réalisé en analyse par chromatographie liquide haute performance, notamment dans un contexte biochimique. Le travail en équipe, le souhait de battre à chaque promotion le « record » du temps d'analyse optimisé de la promotion précédente lors de l'optimisation, la préparation des échantillons, des solutions, les opérations de paramétrage, de réglage, voire de maintenance, et la mise au point de la feuille de calcul en font un TP dynamique, très apprécié des étudiants.

### Remerciements

Les auteurs remercient Gérard Colpin, directeur de l'ENCPB, ainsi que Daniel Loncle, responsable de la formation de génomique fonctionnelle et protéomique.

### Notes et références

- [1] Promotions 2001-2002 à 2006-2007, ENCPB.  
 [2] Snyder L.R., Modern practice of liquid chromatography: before and after 1971, *J. Chem. Educ.*, **1997**, 74, p. 37.  
 [3] Dans ce contexte, le terme affinité est relatif aux interactions intermoléculaires de type Van der Waals, interaction de dispersion de type London, liaison hydrogène, interaction  $\pi$ - $\pi$ , etc.  
 [4] La désorption des produits apolaires étant favorisée lorsque la proportion de solvant apolaire augmente.

- [5] On travaille soit en mode isocratique, à composition d'éluant constante, mais on peut aussi envisager la possibilité d'utiliser des gradients de solvants, où l'on augmente la proportion de solvant moins polaire en fonction du temps selon une rampe imposée permettant ainsi de faire sortir plus vite les produits ayant le plus d'interactions avec la colonne.  
 [6] Loncle D., Rossier J., A specialized training year in post-genomics for highly skilled technicians, *Biochemistry and Molecular Biology Education*, **2003**, 31(6), p. 437.  
 [7] Les bactéries thermophiles sont capables de vivre dans des milieux où règne une température comprise entre 55 et 80 °C. Certaines bactéries, qualifiées d'hyperthermophiles, peuvent vivre à des températures comprises entre 80 et 110 °C.



X. Bataille

Xavier Bataille est professeur agrégé de chimie et Caroline Bazot est professeur attaché de laboratoire à l'École Nationale de Chimie Physique et Biologie\*.



C. Bazot

\* ENCPB, 11 rue Pirandello, 75013 Paris.  
 Courriel : xavierbataille@free.fr



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

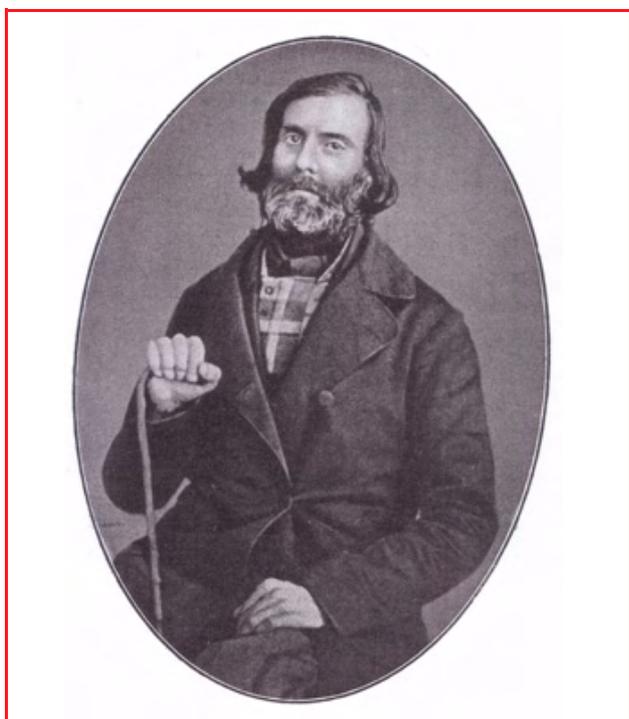
Web : [www.edif.fr](http://www.edif.fr)

# Auguste Laurent (1807-1853) : chimiste bicentenaire et inconnu

Marika Blondel-Mégrelis

Le 13 juin dernier, le club Histoire de la chimie a consacré une journée pour célébrer le bicentenaire d'Auguste Laurent. Marika Blondel-Mégrelis, Josette Fournier et Christian Gérard ont donné chacun une conférence sur des sujets complémentaires. Les articles de ces deux derniers seront publiés dans nos colonnes courant 2008.

\*Des documents complémentaires à cet article sont téléchargeables en format pdf sur le site de L'Actualité Chimique ([www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org), page liée à la présentation du présent article).



Auguste Laurent (1807-1853)

Reproduit de *Correspondance de Charles Gerhardt de Tiffeneau, I, 1918.*

Auguste Laurent est peu, voire pas connu. Chez les historiens chimistes, il a fallu que les Américains le découvrent pour que les Français commencent à s'y intéresser. En 1950, Clara de Milt [1] présentait au congrès de la Société chimique américaine, devant la division d'histoire de la chimie, une conférence plutôt explosive où elle renvoyait à Laurent la plupart des avancées révolutionnaires que l'on a coutume d'attribuer à Gerhardt [2]. Suivait un article important conférant à Laurent le titre de fondateur de la chimie organique moderne [3]. Par la suite, s'inscrivant dans la lignée de C. de Milt mais aussi de Stumper [4], Jean Jacques écrivait une série d'articles, dont celui paru dans le *Bulletin de la Société chimique* de 1954, qui précisait les circonstances dans lesquelles Laurent soutint sa *Thèse de Chimie et de Physique*, en décembre 1837, et publiait les premières pages de son manuscrit que l'on ne retrouve ni dans les *Annales de Chimie*, dirigées par Gay-Lussac, ni même tout à fait dans le recueil des thèses qui existe dans la réserve de la Sorbonne, vu et approuvé par Thenard. Suivait la bibliographie quasi complète du chimiste, dont l'œuvre « restait dans une quasi-pénombre » [5].

Chez les chimistes actuels, il est quasiment inconnu : il n'existe pas de réaction ou de réactif de Laurent, pas non plus de synthèse, de méthode ou de traité à son nom. Les seuls chimistes qui en ont eu connaissance sont ceux qui l'ont rencontré, à la source de leur recherche : Marcel Delépine, qui travaillait sur l'hydrocyanamide en 1898, par ailleurs le « bon maître » de Jacques ; René Locquin dans son important *établissement de la formule des corps* du tome I du *Traité* de Grignard, et les auteurs de monographies de ce même *Traité* aux chapitres des corps qu'a travaillés Laurent (naphtalène, isatine...). Il est cité par Charles Moureu (1921), Albert Kirrmann (1928) et Robert Lespieau qui le dit « *l'un des promoteurs du type eau* » (1926). Ladenbourg le cite plus de vingt-cinq fois dans son *Histoire de la Chimie* (1909).

Si l'on compare les festivités qui furent organisées à Giessen pour le bicentenaire de la naissance de Liebig en 2003 et celles organisées en France pour le bicentenaire de Laurent, on est atterré. Pourtant, ces deux chimistes ont pris la chimie organique à un même moment, ont travaillé sur les mêmes produits ou des produits voisins, et ont tenté de mettre un peu d'ordre dans cette prolifération de substances nouvelles au comportement étrange. Un buste fut érigé devant l'hôtel de ville de Langres en 1903, qui fut fondu pendant la Seconde Guerre mondiale puis rétabli sur sa terre natale en 1968, avec un texte qui informe « *de la place qu'a tenue Auguste Laurent dans la science et les principaux postes qu'il a occupés.* » Un projet d'émission d'un timbre en 1969 avorta. Une médaille fut frappée à la Monnaie de Paris. Quant à sa tombe, au cimetière Montparnasse, identifiable seulement si l'on est averti, elle a cessé d'être entretenue depuis que la Société Chimique de France, qui assumait ces soins jusqu'alors, fut informée qu'une famille existait, qui avait fait opérer une réduction des quatre corps gisants. La plaque commémorative que la Société se propose d'offrir attend donc l'entretien et une nouvelle gravure du nom de l'un des chimistes qui fait le plus honneur à la chimie française.

## Son œuvre

Pourtant l'œuvre d'Auguste Laurent est d'une importance rare. Elle mérite d'être analysée dans ses détails et mise en perspective dans le cadre des travaux de l'époque. Nous nous contenterons de la résumer très brièvement ici. Après avoir précisé que si l'œuvre expérimentale peut être assez facilement restaurée, quoique même ce travail demande un examen sévère des priorités exactes, qui exige le retour aux textes premiers, assez délicat dans la mesure où les sujets et les produits sont partagés par bien des chimistes, l'analyse et l'évaluation de l'œuvre théorique exigent une longue imprégnation de l'esprit et de la quête de l'époque, un perpétuel souci de décryptage des termes employés et une grande exigence de précision.

## L'expérimentateur

Laurent a été un très grand analyste, d'abord formé à l'analyse minérale (docimasie) à l'École de Mines où il fut élève externe de décembre 1826 jusqu'en mai 1829, diplômé seulement en juin 1830. Sa dextérité en la matière le fera recruter par Alexandre Brongniard, chargé des analyses de kaolin et de feldspath à la Manufacture royale de Sèvres. Le nouveau procédé qu'il imaginera pour analyser les silicates (par action d'acide fluorhydrique) est un modèle de travail expérimental qu'il livre au jugement des chimistes, précisément décrit, riche en tours de main et astuces qui signent l'expérimentateur de génie. Les silicates continueront d'ailleurs de l'intéresser, en particulier en raison des difficultés rencontrées pour l'établissement de leurs formules [6], puis les tungstates et un grand nombre de sels. Mais il ne se sent pas porté vers cette chimie et l'abandonnera, mais jamais tout à fait, aux « silicateurs » : « ce qui m'épouvante dans la chimie minérale, c'est la longueur des analyses, c'est qu'il y a une foule de faits parmi lesquels il est difficile de choisir ce qui est bon » [7].

C'est auprès de Jean-Baptiste Dumas, en tant qu'assistant à l'École Centrale des Arts et Manufactures, avec ses conseils et ses instruments, qu'il s'est initié à l'analyse organique. C'est aussi là qu'il se familiarise avec les produits de la distillation des goudrons, de la houille, des bois, des schistes bitumeux et que convergent les questions intéressant aussi bien le géologue que l'organicien. En fait, il se concentrera sur quelques corps, dont la naphthaline qui en avait intéressé plus d'un. Dès 1832, dans le laboratoire de Dumas « qui a bien voulu mettre ses instruments à ma disposition et m'aider de ses conseils », il confirme l'analyse de Faraday et la soumet à un certain nombre de réactifs, ainsi que l'avait fait John Kidd. Et l'on peut admirer, déjà dans le mémoire de 1832, sa description précise des opérations, des astuces imaginées et des produits obtenus, odeur, couleur, forme, qui traduit l'amour et la fascination du chimiste, les suggestions d'utilisation possibles de celui qui veut appliquer, et les échecs aussi. Mais comme Dumas, comme Liebig et Wöhler, comme Reichenbach, ce directeur d'un établissement où l'on fabriquait du noir de fumée, comme Opperman qui travaillait dans le laboratoire de Liebig, il voulait répondre à « cette question importante qui intéresse le chimiste et le géologue » : si la naphthaline, ce produit de la distillation du goudron de houille, « existait toute formée » dans le goudron, résultat de l'altération des anciens végétaux, ou si elle était un des produits immédiats « semblable aux essences. »

Il a corrigé un très grand nombre de formules données par les chimistes, à tel point qu'il était redouté : « ce corps a été analysé par Laurent, donc bien » ! Pour les alcaloïdes, qui demandent une très grande précision dans la détermination de l'hydrogène, il a imaginé un procédé qui améliore très sensiblement les résultats de Liebig, Will et Regnault. On le trouve reproduit, commentaires et schéma descriptif, dans nombre de traités ultérieurs sans toujours les références aux sources [8]. C'est Laurent qui a rectifié la formule du fameux mellon (1847), véritable brûlot des relations avec Liebig : le mellon contient de l'hydrogène et n'est pas un radical au sens où l'entend le chimiste allemand (figure 1).

Une fois la formule déterminée, il fait agir d'une façon systématique quelques réactifs privilégiés (acide nitrique, halogènes, puis ammoniac), identifiant une immense variété de composés nouveaux dont il s'efforcera de déterminer la composition et la formule. Avec les halogènes par exemple, il a préparé une foule de composés de substitution et d'addition, du naphthalène en particulier. Par action de l'ammoniac sur l'essence d'amandes amères, ou sur l'aldéhyde cinnamique, il a préparé de nombreux composés nouveaux, déjà à l'époque de sa thèse, puis à Bordeaux, composés dont la structure passionnera Delépine qui, cinquante à soixante ans plus tard, fera part de « faits établis par Laurent » [9]. « J'ai toujours pensé qu'en étudiant un seul corps, en essayant de lui faire subir une foule de modifications, et en poursuivant l'étude des nouveaux composés auxquels ces modifications donnent naissance, il serait plus facile de découvrir quelques généralités qu'en éparpillant mes recherches sur divers corps pris au hasard » [10].

Pour séparer la multitude des composés obtenus, il examine les formes cristallines au microscope et devient maître dans l'utilisation des critères cristallographiques à des fins chimiques [11]. Parfois il se contente de la loupe. Il a par ailleurs utilisé les « instruments que

mon cher ami  
je viens d'analyser le mellon -  
provenant de la calcination de la  
chloro cyanamide, il renferme  
C<sup>24</sup> - 36 - 36.  
H<sub>6</sub>... 1,5 1,7  
ce mellon se dissout dans les bouillottes avec  
grand dégagement d'ammoniac l'acide nitrique vert  
dans la diff. produit un précipité gélatineux.  
vous dites dans votre note (que j'ai vu aujourd'hui  
à l'institut pour l'analyse) que le mellon (ou résidu  
de la calcin. de l'ac. persulfure au bydrogène) se  
dissout dans la potasse bouillante sans que  
les acides n'en aient plus de flocons. n'est-ce  
que tout cela veut dire.  
vous dites dans votre note p. 439 que l'acide  
bydro-mellon chauffé dans une tube de verre  
se convertit en un corps jaune orangé (mellon)  
qui dit former une base - qui a dit cela ?  
et alibis - n'est-ce pas que ce corps jaune orangé  
est du mellon ? il est important que j'en  
sache cela. nous traiterons ces questions.

Figure 1 - Lettre d'Auguste Laurent à Charles Gerhardt (23 février 1846), voir la suite dans l'annexe I sur le site\*.

M. Biot a bien voulu mettre à ma disposition » et a constaté « à sa grande surprise » que des bases, se ressemblant fortement sous de multiples rapports, n'avaient pas du tout le même effet sur la lumière polarisée. Laurent n'a pas tiré de conclusions, mais il a incité les chimistes à diriger leurs recherches vers la résolution de cette question : est-ce que « réellement, comme l'expérience semble le prouver jusqu'à ce jour, les substances artificielles ne peuvent pas posséder la propriété d'agir sur la lumière polarisée » ? [12].

Il a préparé une foule de composés dérivés du benzène, du naphthalène et de l'anthracène. Mais aussi, en oxydant l'indigo, il a obtenu l'isatine, en a préparé et étudié un nombre stupéfiant de dérivés. Puis il s'est intéressé aux alcaloïdes et a préparé de nombreux alcaloïdes artificiels.

La richesse de sa production expérimentale est d'autant plus stupéfiante que Laurent a toujours été à court de produits, peu ou mal approvisionné. Après les deux années passées au laboratoire de Dumas puis les deux autres à la manufacture de Sèvres, il crée, Passage du commerce, un laboratoire privé où il admet des étudiants payants : lorsqu'il a accumulé quelques avances, il achète des produits et se consacre à ses propres travaux... jusqu'à épuisement des fonds. Il ouvre alors l'école à nouveau. Nommé professeur de chimie à la Faculté de Bordeaux à la fin de l'année 1838, dans une chaire tout juste créée, il trouve un laboratoire vide et peu de moyens pour l'équiper, sans doute ses seules ressources personnelles. Il y fait pourtant de très fécondes recherches expérimentales : « personne n'a possédé une plus grande collection de corps chlorés que moi, et n'a pu, aussi bien que moi, comparer leurs propriétés avec celles des composés qui leur ont donné naissance », écrira-t-il à Berzélius. Il lui envoie un certain nombre de produits dérivés de l'essence d'amandes amères, s'excusant de ne pas en envoyer davantage : « mais en général, je fais des essais sur mes produits tant qu'il m'en reste » [13]. La collection de ses

produits devait être prodigieuse. L'année avant sa mort, il la mettra en vente, car « *il me faut de l'argent à tout prix.* »

Élu membre correspondant de l'Académie des sciences dans la section de chimie, en remplacement de Faraday (avril 1845), fait chevalier de la Légion d'honneur quinze jours plus tard, il quitte Bordeaux à la fin de cette année là. Il y était « *exilé dans une ville de province, dont quelques habitants ne suivent mon cours que dans l'espérance que je leur apprendrai à falsifier l'indigo et les vins, ne subissant pas le frottement des savants.* » Il occupera officiellement le poste jusqu'en novembre 1847. Hébergé dans tel ou tel laboratoire, de Pelouze au Collège de France, de Balard à l'ENS – dans les bâtiments tout juste construits de la rue d'Ulm –, de Chancel à l'École des Mines, la première occasion de disposer d'un véritable laboratoire lui est fournie par sa nomination comme essayeur à la Monnaie de Paris. Il y accueillera Gerhardt dès 1848 et, durant trois ans, les deux chimistes collaboreront dans ce laboratoire « *charmant* » selon Gerhardt, « *glacial et humide* » selon Laurent.

Laurent était animé d'une sorte de génie de la manipulation, doué d'un art du bricolage digne des plus grands chimistes de paille (voir trois exemples en *annexe II* sur le site\*).

### Le théoricien

Laurent a également été un immense théoricien. L'eût-il été s'il avait disposé d'un laboratoire digne de ce nom ? Devant Berzélius, il reconnaît que l'exil le pousse à s'absorber « *peut-être dans des idées excentriques...* Mais elles me font travailler. » Le choix de ses réactifs lui est dicté par le souci de comprendre quelque chose de l'arrangement des atomes dans la molécule.

Il a été théoricien doublement : parce qu'il a élaboré une théorie des combinaisons organiques qui lui permet de comprendre et de classer les *métamorphoses* qui ne peuvent décidément plus être conçues sur le modèle de la chimie minérale, parce qu'il a été un théoricien de la méthode chimique, quelqu'un qui a travaillé aux fondements de la science, sur le processus même de production de la connaissance.

#### La théorie des combinaisons organiques

Dès 1835, Laurent conçoit une théorie des combinaisons organiques, dont il donne le principe dans sa thèse, qu'il reprend avec corrections en 1843, et qu'il présentera dans son livre-testament. Il *envisage* la combinaison organique à l'image d'une forme cristalline sur laquelle on peut ajouter des modifications (pyramides) superficielles : le composé obtenu pourra avoir toutes les propriétés imaginables mais, son cœur n'ayant pas été touché, il demeure à l'intérieur d'une même famille. Si les actions s'exercent d'une façon plus énergique, on pourra avoir une destruction, la chaîne carbonée est brisée et on sort de la série. Mais une autre action est possible qui, quoiqu'agissant au cœur de la matière, ne détruit pas l'équilibre de la charpente centrale : on peut remplacer des atomes d'hydrogène par des atomes de chlore par exemple, sans modifier ni le squelette ni les propriétés. C'est ce que Laurent appelle les substitutions *équivalentes*. N'enrichissant pas la série en ce qui concerne les propriétés, elles sont en revanche très fécondes du point de vue théorique car elles renseignent sur le *noyau*, radical fondamental ou chaîne carbonée au sens moderne du terme.

Ainsi, la théorie dispose les combinaisons organiques d'une même famille à la croisée de deux opérations, de deux dimensions d'un tableau : selon une dimension, le noyau reste le même (fondamental ou substitué), les CO déclinent les différentes propriétés. Selon l'autre dimension, les arrangements sont semblables, les propriétés ne varient pas, et on passe d'une case à l'autre par les « *substitutions équivalentes* » (*figure 2* et complément en *annexe III* sur le site\*).

#### Le théoricien de la chimie

Repérant et distinguant ces deux composantes, l'expérience et la théorie [14], Laurent a tenté de comprendre pourquoi la méthode suivie par les chimistes a conduit à une impasse, à une « *science des corps qui n'existent pas* », un comble pour cette science de la matière ! Certes, depuis la catharsis lavoisienne, le chimiste disait ne travailler que sur des *faits*, ou presque : supprimer ou au moins

halides	hyperhalides	aldehydes	acides
$C^2H^4$	$C^2H^4 + H^2$	$C^2H^4 + O$	$C^2H^4 + O^2$
$C^2H^2$	$C^2H^2 + H^2$	$C^2H^2 + O$	$C^2H^2 + O^2$
$C^2H^2 + H^2$	$C^2H^2 + H^2 + H^2$	$C^2H^2 + O + H^2$	$C^2H^2 + O^2 + H^2$
$C^2H^2 + O$	$C^2H^2 + O + H^2$	$C^2H^2 + O + O$	$C^2H^2 + O + O^2$
$C^2H^2 + O^2$	$C^2H^2 + O^2 + H^2$	$C^2H^2 + O^2 + O$	$C^2H^2 + O^2 + O^2$

Figure 2.

Document reproduit avec l'aimable autorisation de l'Académie des sciences de l'Institut de France.

simplifier « *le raisonnement qui est de nous et qui peut seul nous égarer.* » Et Dumas reprenait : « *jamais, en chimie, nous ne devons aller plus loin que l'expérience.* » La première phase de la démarche laurentienne consiste à montrer que ce que le chimiste appelle l'expérience est toujours mêlé de spéculations, croyances, ou automatismes. En réalité, on peut faire dire à « *l'expérience une chose et son contraire* », ce qu'il montre sur l'exemple de la dissociation par la pile électrique. Il procède à une redéfinition de l'expérience (ce qui concerne les propriétés) et de la théorie (ce qui concerne les atomes et leur arrangement), et pense la méthode comme une combinaison de ces deux composantes, une série d'allers et retours de l'une à l'autre, de contrôle de l'une par l'autre, toujours tenues soigneusement séparées. L'articulation entre les deux niveaux se faisant par le moyen de l'analogie : on supposera que des corps aux propriétés analogues (expérience) présentent une certaine analogie dans l'arrangement de leurs atomes (théorie), ou encore que l'analogie observée dans les propriétés a pour cause une certaine analogie dans la disposition des atomes.

L'outil par lequel le chimiste pourra saisir tout cela et le faire fonctionner sera la *formule* (et la classification et la nomenclature, les trois composantes du système). D'abord une exigence : si des corps sont analogues, il faut que la formule le dise. La formule doit *traduire*, dans sa forme, les analogies de l'expérience. Ensuite, elle doit signifier quelque chose des arrangements : des formules analogues diront des arrangements analogues. On le voit : Laurent fait des hypothèses. Il faut bien reconnaître que si l'on veut avancer dans la compréhension des phénomènes troublants de la chimie organique, on ne peut faire l'économie de spéculations sur les atomes et leurs arrangements. Mais il les limite et veut en garder le contrôle. Il propose donc une sorte de voie moyenne : moyenne car un minimum d'hypothèses ; moyenne aussi car, ce que l'on ne peut pas connaître, on va le *dire*. On va dire, dans les formules, des arrangements. Il s'agit donc d'une méthode de connaissance : au bout du parcours, on en saura un peu plus. « *L'arrangement que je donne peut être faux ; mais c'est un arrangement relatif ; c'est-à-dire que si la formule de l'acide acétique =  $C^8H^8 + O^4$ , celle du formique sera  $C^4H^4 + O^4$*  » [15].

La formule est l'être biface de la méthode laurentienne, qui lui permet de préserver dans leur pureté les cheminements de la théorie d'une part, de l'expérience d'autre part ; puis en les combinant, d'en faire une méthode de connaissance. C'est bien sur des faits que l'on travaillera, et non plus sur des êtres imaginaires ; et l'on dira plus que les faits bruts, car on les fera parler. La méthode amorce un mouvement, une avancée dans l'inconnu ; elle fraie une voie qui évite ces deux écueils : les faits, muets, et les causes-chimères. Faute de connaître, on dira, par la formule, la classification et si possible la nomenclature.

Le souci de comprendre et de classer apparaît dès les tout premiers mémoires. Dès l'introduction de sa thèse, il dit, d'une façon assez provocatrice, que ses recherches ont « *pour but d'appuyer la théorie* » qu'il avait déjà proposée sur les combinaisons organiques et qu'il lit à l'Académie des sciences en 1836. On le voit donc, il inverse d'emblée l'ordre classique de la méthode chimique telle que balisée par Lavoisier. Mais, plus qu'à l'origine de la démarche, Laurent place la théorie selon un autre mode : elle devient initiatrice, ordonnatrice et organisatrice de la démarche expérimentale. Elle était la faiblesse de la science, la canne qui guide l'aveugle et qu'il rêve de jeter ; elle va désormais en semer la richesse.

« Tous mes travaux ont été, depuis quelque temps, dirigés vers un même but, et sous l'influence d'une idée dominante, la théorie des radicaux dérivés ; je devrais donc dire que c'est à elles que je dois les découvertes ou les observations suivantes. Mais non : ce serait offenser la logique [...] » [16] (voir citation plus complète en annexe IV sur le site\*).

Il faudra cependant attendre près de cinquante ans pour que le statut auquel Laurent élève la théorie soit énoncé par Friedel, sans d'ailleurs que référence soit faite à Laurent : « La plus ingénieuse des hypothèses, si elle reste confinée dans l'interprétation des faits déjà connus et qui par conséquent ont servi à l'établir, ne saurait [...] Pour conquérir le rang de théorie, il faut encore qu'elle se montre féconde et qu'elle permette de prévoir des conséquences que l'expérience vérifie. Plus ces conséquences sont nombreuses et lointaines, plus la théorie prend de poids. » L'exigence sera reprise par les théoriciens de la chimie, Daudel et les Pullmann en particulier. Les lois apparentes sont la manifestation visible d'interactions dans l'infiniment petit. La construction théorique doit permettre de comprendre, de décrire et de prévoir.

## Laurent hors de l'histoire

Quelles sont les raisons pour lesquelles Laurent est si peu entré dans l'histoire ?

### L'école

Laurent ne venait d'aucune école. Il n'en a pas créée. N'ayant pas eu de laboratoire, ou si peu, il n'a pu avoir d'élèves comme Dumas en a eu, comme Chevreul, Wurtz ou même Gerhardt, dont se souvient Charles Lauth avec émotion. Dans son laboratoire privé, Passage du commerce, ses élèves étaient plutôt des gens intéressés à l'application. Maisonneuve, médecin, est resté fidèle, et Laurent lui soumettra plus tard le sulfate de strychnine et son dérivé chloré afin d'en comparer les effets physiologiques. Car toutes les propriétés, de quelque ordre qu'elles soient, sont prises en considération lorsqu'il compare les composés et leurs dérivés halogénés : « deux chiens de taille moyenne succombent avec la même promptitude sous les attaques du tétanos » lorsqu'ils sont soumis au sulfate de strychnine et à son dérivé monochloré.

Il existe cependant un élève qui a conquis une célébrité exceptionnelle, formé par Laurent dans ses premiers gestes, d'une façon déterminante, et pourtant personne n'en sait rien. « Il y a un jeune homme à l'École normale auquel j'ai fait examiner le chlorure d'arsenic ammoniacal » écrit Laurent à Gerhardt le 23 février 1847. Dans ces années-là, Laurent, recalé au concours de la Monnaie où Péligot était nommé, ne voulant pas rentrer à Bordeaux, travaillait, hébergé par Balard, dans le laboratoire « à moitié monté » qui se construisait rue d'Ulm. Il analyse et réanalyse un certain nombre de sels minéraux, dont des silicates, des aluns, puis des borates et des tungstates, tournant autour de la notion de *valence*, ainsi que l'on dira un peu plus tard, question qu'il reprendra dans sa *Méthode*, où il parle de la *divisibilité* des atomes d'une part, et de la nature de l'eau contenue dans les sels d'autre part. Appliqué aux combinaisons organiques, le raisonnement chimique lui permettra de renverser la théorie dualistique (les acides contiennent de l'eau « toute formée » et les sels contiennent un oxyde). Il rencontre donc un jeune préparateur agrégé qui vient d'être nommé : Pasteur. Ce dernier écrit à son ancien camarade du Collège de Besançon : « Une circonstance très heureuse pour moi s'est offerte. M. Laurent dont j'ai eu l'occasion de te parler, professeur (en congé) à la faculté de Bordeaux, est venu depuis un an à Paris soutenir ses idées nouvelles. » En novembre 1846, c'est son père qui lui écrit : « Il est sans doute très avantageux pour toi d'être sous la direction journalière de MM. Balard et Laurent, l'un et l'autre d'un si grand mérite. Il est assuré qu'ils te feront marcher à grands pas. »

La thèse que soutient Pasteur en août 1847 porte l'empreinte de ce maître, utilisant même les termes et les expressions propres à Laurent. Cet « homme, si distingué à la fois par le talent et par le caractère » est explicitement nommé plusieurs fois : « Guidé par les bienveillants conseils de M. Laurent, auprès duquel j'ai eu le bonheur, de trop courte durée, de travailler dans le laboratoire de

chimie de l'École Normale, j'avais entrepris de mettre à l'épreuve un des points de sa théorie des acides amidés. » Cependant, peu de temps après, conscient des puissances scientifiques qu'il s'agit de ménager, après avoir raconté à son ami Chappuis « la circonstance très heureuse » qui s'est offerte à lui et l'immense profit qu'il y a pour lui de « pouvoir manipuler durant plusieurs mois avec un chimiste si expérimenté », il ajoute : « ne dis pas que je travaille avec M. Laurent. » Il a bien vite compris qu'il n'est pas politique de se dire un élève de Laurent ou un adepte de ses idées quand par ailleurs on sollicite l'appui de Dumas.

C'est donc Laurent qui intéresse Pasteur aux formes cristallines, lui apprend à les observer au microscope, à trier à la pince, à être sensible aux groupements, aux formes. Et c'est Laurent qui introduit Pasteur à la question théorique, l'arrangement des atomes ; en l'occurrence, les acides dits hydratés ne « contiennent pas d'eau. » Laurent a été, un temps bref mais décisif, l'inspirateur et le formateur, théorique et pratique, du chimiste que les Français connaissent le plus et qui a très vite mis sous silence cette filiation. Le grand bactériologue René Dubos, qui a fait il est vrai toute sa carrière aux États-Unis, et dont Robert Debré dit qu'il a « cherché à déterminer dans l'esprit de Pasteur le mécanisme de la découverte », exhume une note manuscrite de Pasteur, datant vraisemblablement de fin 1846 : « Un jour, il arriva que M. Laurent étudiant, si je me rappelle bien, un tungstate de soude parfaitement cristallisé, me fit voir un microscope que ce sel en apparence très pur était évidemment un mélange de trois espèces de cristaux distincts, qu'un peu d'habitude des formes cristallines permettait de reconnaître sans peine. Cet exemple et plusieurs autres du même genre me firent apprécier tout le parti que les études chimiques pouvaient retirer de la connaissance des formes cristallines » [17] (pour en savoir plus, voir également l'annexe V sur le site\*).

### L'œuvre elle-même

Laurent a beaucoup écrit : Jean Jacques dénombre 205 mémoires, dont certains sont énormes. Mais la lecture en est parfois difficile, déconcertante, et son système de nomenclature a souvent découragé, parfois prêté aux rires. Mais il fallait bien trouver une dénomination systématique pour cette multitude qu'il créait. Le grand ouvrage, la *Méthode de Chimie*, est trop plein d'idées nouvelles. Ce n'est pas un ouvrage d'initiation, d'enseignement, ce n'est pas un traité non plus. Pour en estimer la portée, il faut déjà avoir baigné dans l'œuvre. Paru un an après la mort de l'auteur, il a été publié grâce à la ténacité de Nicklès. Biot l'introduit par un bel *Avis au Lecteur* ; Biot qui l'avait si fermement défendu auprès des académiciens lors de sa candidature au Collège de France, Biot qui l'avait si chaleureusement entouré aux dernières années de sa vie et l'avait conseillé pour l'orientation du jeune Hermann (voir annexe VI sur le site\*). « Il voulait, il espérait, mettre aux mains des chimistes un ensemble d'analogies symboliques qui les guidât avec les plus fortes probabilités, sinon avec certitude, dans les interprétations auxquelles ils sont continuellement obligés de recourir ». La *Méthode de Chimie* sera traduite en anglais par « le blond Odling » dès 1854. Kekulé s'était proposé pour une traduction allemande. On ne sait pas la suite.

La plupart des avancées expérimentales de Laurent sont référencées dans le *Traité de Chimie organique* de Gerhardt, et le seront encore dans le *Traité* de Grignard, aux chapitres concernés. De plus, Locquin, dans son grand chapitre du premier tome sur les formules, évoque souvent ses travaux.

### Les amalgames

#### Dumas/Laurent

En 1853, une controverse occupe l'attention de l'Académie des sciences autour des recherches sur les amides. Wurtz travaille sur des formules qui « représentent la constitution des amides » alors que Gerhardt se défend « de leur assigner aucun sens moléculaire. » Wurtz ne laisse planer aucun doute : « une amide n'est autre chose qu'un acide » dans laquelle une partie de la « molécule d'ammoniaque » a pris la place d'autre chose. « La forme générale

ou le type n'a pas changé », ajoute-t-il. Il se montre donc dans la droite ligne de Laurent et pour la nécessaire prise en compte par le chimiste de l'atome ou du groupe d'atomes dans l'espace de la molécule (même s'il ne fait pas nettement la distinction que Laurent avait faite, il parle d'arrangement, d'édifice moléculaire, de tendance à la stabilité...), et pour la puissance de représentation de la formule ; contre Gerhardt resté à sa position des années 40 : les formules brutes ou empiriques ont seules une importance sérieuse. Mais en même temps, il renvoie à Dumas, confondant les types de Dumas et ceux de Laurent (qui d'ailleurs n'était pas coutumier de l'emploi de ce terme, préférant celui de molécule), entretenant et propageant la confusion que Laurent s'était acharné à dénoncer, depuis l'amalgame de la théorie des substitutions jusqu'à celui de la théorie des types.

Mais Wurtz redouble cette captation de filiation. Il rapporte à son maître J.-B. Dumas, Ô combien influent sur sa destinée [18], le flot de la fécondité de la pensée laurentienne ; mais encore, dans une mission très « morale », en chantant les mérites de Laurent et Gerhardt, « que la mort a grandis », Wurtz « confondra leur mémoire » dans une même destinée. Or Wurtz deviendra le chef de file de la nouvelle école organicienne. Son laboratoire à l'École de Médecine puis à la Faculté des Sciences sera considéré comme la pépinière à partir de laquelle la théorie atomique s'est diffusée et « la nouvelle langue chimique enseignée. » Et en effet, les élèves – Friedel, ce chimiste cristallographe, et Béhal, ce « fanatique de la chimie organique » qui organisera un cours libre de chimie organique, en notation atomique, à l'École de Pharmacie – auront à leur tour des élèves qui occuperont pratiquement toutes les chaires de chimie organique à Paris. En propageant cette confusion, Wurtz laisse passer, pour l'histoire de la chimie qui se fait, un Auguste Laurent mutilé. Mais l'opération était déjà entamée. Nous le montrons ailleurs [19], ces deux « fondateurs de la chimie moderne » ne sauraient être assimilés. Nous nous contenterons ici de marquer les étapes par lesquelles Gerhardt s'est en quelque sorte emparé de la pensée laurentienne, pour finalement devenir « le réformateur français ». Hofmann, une dizaine d'années après la mort de Gerhardt, voit la jeunesse « accourir de toutes parts et se ranger sous les drapeaux » du « hardi novateur ». À la fin du siècle, Cannizzaro constate que « son œuvre est reconnue plus importante à mesure que la science avance. »

### Gerhardt/Laurent

#### • Les concomitances

Charles Gerhardt apparaît sur la scène chimique alors que Laurent, de neuf ans son aîné, a déjà effectué des travaux majeurs et énoncé sa théorie. Ses premières notes à l'Académie des sciences, sur la classification chimique, datent de 1841-42. C'est d'ailleurs à ce moment qu'il énonce l'opposition, qui fera long feu en chimie, entre la chimie et la vie : « les forces chimiques sont contraires aux forces vitales ; le chimiste fait tout l'opposé de la nature vivante ; il brûle, il détruit, il opère par analyse » [20].

Les deux chimistes se sont rapprochés à partir de 1844. La collaboration, presque purement épistolaire, s'est concrétisée dans le laboratoire de la Monnaie en 1848. Paraissent un certain nombre de mémoires en commun, dont ceux sur les anilides, ces « corps semblables aux amides », mais qui régénèrent « non de l'ammoniaque mais de l'aniline » [21]. À la fin de 1850, les choses changent sensiblement. Auguste Laurent abandonne peu à peu la scène chimique. Après son échec au Collège de France, malgré l'appui que Biot lui apporte pour convaincre les académiciens, il tombe malade (janvier-mars 1851) et part en avril pour le Luxembourg où il « mange, se repose, se promène et baille » jusqu'à la fin de l'été, tout en demandant à son « cher Gerhardt » des nouvelles de la chimie et de la république [22]. Après un bref retour à Paris en octobre, pendant lequel il vit le coup d'état du 2 décembre et la fusillade sur les boulevards le 4, il part à Hyères fin décembre. « La santé va couci-couça, cependant mieux qu'à Paris. » Il reste avide de nouvelles de la chimie et semble très abandonné, s'enquérant de la vente de sa collection de produits [23], ainsi que de celle de minéraux et des « revenus de la boutique ». Pour Gerhardt, il n'est plus désormais que « ce pauvre Laurent », qui

« dépérit » [24]. Laurent revient à Paris en mai 1852, sa santé se dégrade encore. Il présente néanmoins plusieurs mémoires à l'Académie. Les deux hommes ne se rencontrent pas. Laurent mourra le 15 avril 1853.

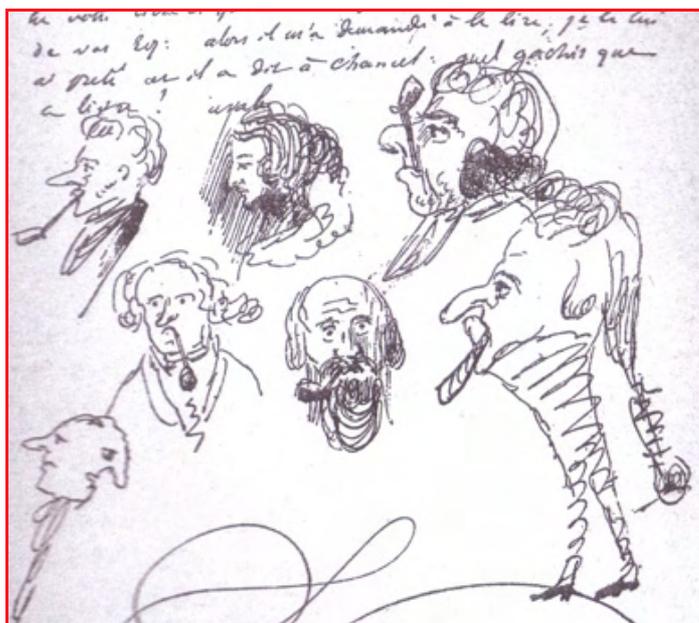
Pendant ce temps-là, Gerhardt, réduit à demi-solde, sommé par Thenard de reprendre ses fonctions, « monte » son École de chimie pratique, grâce à la générosité de Mme Saunders, sa belle-mère, qui lui fait une confiance aveugle et de son demi-frère, Charles Victor Lobstein, qui l'a toujours accompagné. Elle est ouverte à l'automne 1851, sous les deux noms, mais il est clair que Laurent n'en sera pas [25].

#### • Les acides organiques anhydres

Les 17 mai et 14 juin 1852, Gerhardt lit à l'Académie son mémoire sur les acides organiques anhydres. Ce mémoire est très remarqué : « tout le monde est changé à mon égard : Regnault me donne des poignées de main, Dumas a failli m'embrasser, et il y a jusqu'à Frémy qui m'a dit les politesses les plus sucrées. On s'accorde à dire que je suis revenu sur l'eau, suivant l'expression de l'illustre Barreswill, qui m'a fait appeler en consultation au Ministère du Commerce » [26]. Hofmann écrit qu'il « contient des choses extrêmement intéressantes » et Williamson le cite devant la Royal Society dès le mois de juin. Tout se passe comme si les « farouches dualistiques » étaient enfin foudroyés par Gerhardt et ses acides organiques anhydres. « Qui sait même si Liebig n'entrera pas dans cette voie » écrira Chancel [27]. Or la question de l'existence de l'eau toute formée dans les acides, pilier de la théorie électrodualistique, avait été au cœur du combat mené par Laurent, qui s'était toujours efforcé « d'essayer de détruire un préjugé qui domine sur toute la science, et que les chimistes conservent autant par conviction que par habitude ; je veux parler de la constitution des acides et des sels considérés, en notation atomique, comme des combinaisons d'acides anhydres avec de l'eau ; les seconds comme des combinaisons de ces mêmes acides avec les bases » [28].

Le mémoire cite Laurent, mais une seule fois et en s'associant à lui, dans une aventure dont Gerhardt se gardait jusqu'alors : « dans le système d'idées que nous essayons, M. Laurent et moi, de faire prévaloir, cette impossibilité d'obtenir des anhydrides par la déshydratation des acides monobasiques est une conséquence nécessaire de la constitution des acides. » Pourtant, même dans son *Introduction à l'Étude de la Chimie*, dédié à son ami Auguste Laurent, Gerhardt insistait : les représentations graphiques des molécules, empruntées à Davy, peuvent conduire à une confusion. La seule chose en dehors de toute controverse, c'est le rapport des poids. On ne doit prendre en compte que les équivalents et que le rôle que jouent les éléments ou les groupes, jamais la place qu'ils occupent.

Ainsi dans ce mémoire, Gerhardt maintient le « système d'idées », mais en ne prononçant pas les mots qui fâchent. Il n'est pas question d'arrangement, les atomes demeurent confondus aux volumes et aux équivalents et l'on précise encore qu'il ne faut pas attacher une « importance exagérée aux formules dites rationnelles. » C'est ce non-dit, entretenu, qui escamotera la totale extériorité de pensée entre Gerhardt et Laurent, pourtant essentielle. Boutlerov, en posant le principe de la structure chimique en 1864, remettra prudemment à plus tard l'hypothèse des atomes, leur existence physique dans l'espace, aussi, « leur position topographique ». Au moins les choses seront claires. Gerhardt a laissé flotter le flou, quoiqu'il s'en défende, malgré Laurent qui s'évertuait à lui montrer que « dans une foule de cas », l'idée « vous domine » (1844). Wurtz s'est rapidement assagi [29]. Il faudra attendre un temps pour que la prise en compte de l'espace ne puisse plus être évitée : les actions chimiques se passent dans l'espace, et les partenaires existent dans l'espace. Lorsque van't Hoff fera paraître sa *Chimie dans l'Espace*, Wislicenus écrira : « Que les atomes constituant une molécule puissent être arrangés d'une certaine façon dans l'espace, que ces mêmes atomes reliés entre eux de la même façon, puissent, dans des molécules compliquées, être regroupés de façon différente et que chaque disposition particulière puisse se répercuter sur les propriétés de molécules [...] ce sont là des idées qui s'imposaient. Il était évident qu'il existait déjà des faits orientant dans cette direction toute tentative d'explication.



Dessins d'Auguste Laurent représentant les académiciens ; on reconnaît (de gauche à droite et de haut en bas) : Balard, Gerhardt, Pelouze, Dumas, Laurent et le Baron Thenard.

Document reproduit de *Correspondance de Charles Gerhardt de Tiffeneau*, 1918, p. 241.

Mais il est aussi vrai que de telles idées n'osaient guère s'exprimer, ou ne le faisaient qu'en termes timides ou imprécis » [30].

Dumas, dans le très long rapport qu'il fera du mémoire de Gerhardt devant l'Académie, un an plus tard il est vrai, pointe bien le danger, la fuite dont la chimie doit se préserver. Il passe très rapidement sur les expériences, « bien dirigées et très exactes », à savoir les procédés « assez généraux » par lesquels Gerhardt prépare les acides organiques sous leur forme anhydre [31]. Mais il se montre très critique sur la « tentative de les rattacher à un point de vue général. » Or ces « idées » sont précisément celles sur lesquelles Laurent a concentré ses efforts dans les années 1844-46, celles qui ont été une véritable « bombe » lancée à l'Académie et qui ont provoqué des ricanements. Ce sont elles dont Laurent a discuté éperdument avec Gerhardt : les acides dits « hydratés » ne contiennent pas d'eau toute formée, ils sont chimiquement différents des acides dits « anhydres » [32], la déshydratation des acides est une opération de double décomposition. C'est la constitution même des acides monobasiques qui s'oppose à la formation des anhydrides par déshydratation.

Les conclusions théoriques de Gerhardt sont dans la droite ligne des idées pour lesquelles Laurent a combattu, seul, et dont il a tant et tant entretenu Gerhardt

#### • Le *Traité de Chimie organique*

En octobre 1850, Gerhardt se rapproche de Liebig : « Faisons la paix, je suis le plus jeune, je vous tends la main », et lui fait une proposition, qui aurait l'adhésion de Masson : il s'agirait, dit-il, de s'associer afin de préparer un traité de chimie organique. Gerhardt présente d'une façon alambiquée ce projet, qui le « préoccupe depuis bien longtemps », obéissant ainsi à « l'impulsion de son cœur » ; il veut « revenir » à son maître, leurs divergences théoriques ne portant finalement que « sur la forme dogmatique ». En résumé, il s'agirait « de compléter mon rôle d'apôtre en ajoutant aux textes du maître quelques chapitres ou développements de mon cru. » Liebig répond rapidement qu'il lui est « impossible de se charger de nouveaux travaux » [33].

Peu après, Gerhardt se met à la rédaction de son *Traité*, prolongation du *Traité de Chimie* de Berzélius laissé inachevé, ainsi que le lui avait proposé Masson. Effectivement, l'*Avertissement*, daté de juin 1853, inscrit l'ouvrage dans « les traditions de l'ancienne école », tout en « tentant le rapprochement [...] avec le mouvement

des esprits dans la recherche des vérités nouvelles. » Il s'agit bien de concilier les théories relatives à certaines questions fondamentales sur lesquelles les chimistes sont encore divisés. Gageure difficile mais position de prudence. Sont nommés (dans l'ordre) Liebig, Dumas, puis Laurent « dont la science déplore la perte récente. » L'ouvrage conserve la notation dualistique, y compris pour les acides, et y conjugue la notation typique. Il est bien spécifié qu'on exclut toute « spéculation moléculaire ».

Il est évident que si la postérité a retenu le *Traité*, c'est d'abord parce qu'il est infiniment plus complet, précis et mis à jour par rapport à celui de Liebig, fournissant une solide base de travail pour le chimiste qui veut se lancer dans telle ou telle recherche expérimentale – ainsi que le sera le *Traité* de Grignard, quatre-vingt ans plus tard – ; ensuite à cause des *Généralités* du 4<sup>e</sup> volume, dont les cinquante premières pages au moins sont évidemment issues de la pensée et des écrits laurentiens [34]. Certes, l'idée de représenter par la formule quoi que ce soit de l'arrangement est toujours fortement repoussée, mais la prise en compte de la molécule telle que définie par Laurent (p. 583), le principe de la génération chimique (p. 611), essentiel pour Laurent, et la réaction de double décomposition placée au centre de la chimie organique (p. 507) y figurent bien.

Lorsque Grimaux par exemple salue ce livre « initiateur et vade mecum » des chimistes de sa génération à qui il doit d'avoir « consacré sa vie de travail aux recherches de chimie organique », il précise que c'est surtout par les *Généralités* que le livre exerça une « influence directrice sur les jeunes générations » [35]. Si Williamson se fâche sèchement et menace même Gerhardt pour qu'il précise la dette qu'il a à son égard [36] – ce qui fut fait –, personne n'a demandé de comptes sur ce que Gerhardt a pu emprunter à Laurent : bien plus que des détails, la sève même de la pensée laurentienne, sortie enfin de sa confidentialité. Et pour faire simple, on les a associés pour l'éternité.

## Laurent dans l'histoire

Dans l'histoire de la chimie et de l'industrie chimique, le nom d'Auguste Laurent apparaît peu. Il faut décrypter les avancées et les filiations pour détecter son influence, qui n'est pourtant pas mince, même si elle n'est sensible que dans un deuxième temps. En voici quelques exemples.

### Les colorants

Laurent s'est beaucoup intéressé aux goudrons, à leurs composants et aux produits dérivés de ces derniers. Il était d'une part curieux des applications pratiques (voir l'*encadré*), et était d'autre part très sensible à l'apparence de ses produits, en particulier de leur forme et couleur, qu'il décrivait avec ravissement : « odeur analogue à celle du narcisse [...] belles lames nacrées [...] couleur d'œillet » (voir *annexe VII* sur le site\*). Dans ces années-là, si la houille offrait l'intérêt des multiples sous-produits de sa distillation, les goudrons n'avaient pas trouvé de débouchés. Or l'aniline, obtenue par réduction du nitrobenzène, issu du goudron de houille via le benzène, marque le point

### L'intérêt d'Auguste Laurent pour les goudrons

[...] Dans la distillation du goudron, on obtient un résidu charbonneux, infusible ; mais si on arrête l'opération avant qu'il ne se boursoufle, par le refroidissement il se solidifie en une masse résineuse d'un beau noir, possédant une cassure conchoïdale très facile, susceptible de se mouler à chaud et de recevoir les empreintes les plus délicates. Coulée sur de la nacre de perle, sa surface réfléchit toutes les couleurs ; elle pourrait être employée bien plus avantageusement que la plâtre pour mouler différents objets. Coulée sur une surface polie, elle servirait aux physiciens à faire des miroirs noirs à une seule réflexion ; malheureusement, le frottement la ternit aisément. [...]

*Ann. Chimie*, 1832, 49, p. 221.

de départ de l'industrie des colorants artificiels (brevet de 1858), Perkin étant un élève de Hofmann, ce Hofmann avec lequel Laurent avait eu l'occasion de travailler brièvement au laboratoire de Giessen, fin 1843. Laurent démontre alors expérimentalement que l'aniline dérive du benzène et non de l'acide phénique (phénol) [37]. L'expérience, réalisée sous les yeux de Liebig, longuement décrite et interprétée auprès de Berzélius, que Laurent introduit dans les *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences* comme des « *recherches entreprises avec M. Hofmann* », n'a jamais donné à lieu à citation de Laurent lorsqu'il s'est agi d'aniline par la suite. Pourtant Laurent a travaillé et a fait avancer la connaissance de tous ces produits extraits ou dérivés des goudrons de houille qui fournissent « *des principes colorants à la teinture* » : benzène, naphthalène, anthracène (paranaphtaline), aniline, acide picrique (dont Laurent donna la formule et démontra qu'il dérive du phénol)... , en contribuant à en démêler la structure. Il a travaillé sur l'indigo et ses composés, a découvert l'isatine, en a déterminé la formule, en a préparé une foule de dérivés de substitution, d'oxydation, a fait agir l'ammoniaque, l'hydrosulfate d'ammoniaque... Il a mis en évidence les liens (métamorphoses) entre les multiples composés de ce que Gerhardt rassemblera sous le groupe indigotique et a repéré les analogies de constitution entre ces multiples produits, en particulier l'acide picrique, nitro-salicylique, et le radical phényle (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) [38]. Il serait intéressant de voir de plus près l'impact de ces travaux et de ces réflexions sur les futurs acteurs du développement de l'industrie des colorants, Caro et von Baeyer, via Hofmann et Kekulé, par exemple.

Cependant, quelques-uns ont été avertis du rôle qu'il avait joué : lorsque Louis Figuié s'apprête à publier le tome second *des Merveilles de l'Industrie* dans lequel un chapitre est consacré à l'industrie de la teinture, il demande une photographie d'Auguste Laurent à son fils Hermann. Désintéressé, désinvolturé ou aléas de la poste, Mme Vve Laurent enverra la photo trop tard et seul le portait d'Hofmann apparaîtra, alors que les deux chimistes devaient figurer côte à côte [39]. Décidément, Laurent joue de malchance !

Nous avons dit l'acharnement de Laurent à essayer de dégager quelques renseignements sur la structure de ces composés, renseignements tellement importants lorsque l'on veut réaliser les synthèses. Nous avons dit son opiniâtreté à comprendre la structure de l'aniline. Nous l'avons vu pratiquer une sorte d'analyse structurale de ces composés si complexes issus de l'action de l'ammoniaque sur l'essence d'amandes amères. Dans ces cas-là qui l'occupent dès sa thèse, et où il voit bien une « *complication de la molécule* », comme dans les cas ultérieurs où il dégrade les molécules complexes (indigo, isatine...), il sent bien que des « *groupes* » demeurent et perdurent, groupes que l'expérience met en évidence. Nous disons ailleurs que si les halogènes lui permettent d'analyser théoriquement la structure des combinaisons (en mettant en évidence un *noyau*, être théorique, qui permet de concevoir la combinaison et la série), le réactif ammoniacal lui permet de mettre en évidence des *groupes*, des entités bien réelles mais qu'il ne peut préciser, et que l'expérience révèle par les propriétés communes (voir *annexe VIII* sur le site\*).

### Les concepts théoriques

Dès sa thèse, Laurent a mis en place les concepts fondamentaux de la chimie organique : l'idée de la *série* dont la *raison*, un radical bien défini, pourrait porter successivement toutes les propriétés. Il donne la *molécule* comme l'entité centrale de la chimie organique, l'unité sur laquelle s'opéreront les métamorphoses, assemblage d'atomes dans la thèse, explicitée dans le mémoire de 1846 comme ce sur quoi s'opère une combinaison. Et en installant la *substitution équivalente* au centre de son raisonnement, il montre comme essentiel l'existence des atomes physiques, se référant à Ampère plus qu'à Avogadro ; des atomes physiques qui occupent une place dans l'espace. Il se battra toute sa vie pour faire reconnaître que sa *théorie des substitutions* n'est pas celle de Dumas, car elle dit que le chlore peut prendre la place et jouer son rôle : on parle d'êtres physiques qui se remplacent dans l'espace. Nous le voyons : il ne s'agit pas d'une adhésion romantique à une « *philosophie atomique* », mais d'une nécessité imposée par le fait que le chlore peut remplacer l'hydrogène,

équivalent à équivalent, sans modifier ou en modifiant si peu les propriétés, toutes les propriétés de telle ou telle combinaison. D'où son acharnement à fabriquer et fabriquer encore des combinaisons substituées, et à aligner les propriétés [40].

On a beaucoup parlé de la fécondité de l'hypothèse atomique et de la notation atomique. On n'a pas assez évalué l'importance de l'introduction de la *molécule* dans la chimie organique et du concept sous-jacent : celui de la *divisibilité* des molécules qui, escamotant la question épineuse de la divisibilité des atomes, sur laquelle achoppaient les chimistes, et la dépassant, allait permettre à la chimie organique de sortir de l'impasse. Lespieu insistera sur l'importance de ce nouveau concept en intitulant son petit ouvrage de 1926, *La molécule chimique* ; et il trahit, dans le choix même de ses mots, sa filiation : « *la chimie organique est l'étude des réactions qui laissent intacte la majeure partie de l'édifice moléculaire* » (p. 4). Lespieu, ce professeur de théories chimiques à l'École normale, dans le laboratoire duquel se formeront Dupont, Bourguet, Prévost et Kirrmann par exemple, où l'on a bien compris que la chimie théorique, en France, serait fille de la chimie physique. C'est qu'en effet, la molécule telle que Laurent l'avait installée dans sa thèse reste au centre de sa réflexion, puis est précisée d'une façon magistrale dans le magnifique mémoire de 1846. La molécule, assemblage d'atomes, est la particule simple ou composée sur laquelle s'exercent les actions chimiques. Elle est « *la plus petite quantité d'un corps simple qu'il faut employer pour opérer une combinaison* », divisible par deux dans l'acte de combinaison. Du coup, tout est possible : la représentation de la molécule de chlore ou d'hydrogène, (Cl Cl) et (H H), celle de l'eau, (H H)O, et tout le reste. En découlent les futurs types hydrogène, acide chlorhydrique, eau. En découle l'importance centrale de la réaction de double décomposition : « *envisagés de cette façon, on peut alors dire que presque toutes les métamorphoses de la chimie organique ne sont que des substitutions, ou des doubles décompositions, ou des réactions symétriques* » [41].

En découlent aussi le départage entre les radicaux, ceux qui n'existent pas, tels le cacodyle, l'éthyle, le cyanogène, « *à l'état libre* », corps « *incomplets qui ont besoin d'un complément pour se soustraire à la destruction* », et le radical divisible, qui correspond au doublement du précédent. En découle également la nécessité de doubler la formule pour écrire l'anhydride, dans le cas de ces acides nommés monobasiques, l'acide acétique par exemple... et donc l'acide acétique anhydre n'existe pas... Certes, Laurent affuble ces entités de noms qui peuvent rebuter : monaside, dydide, diamérone, mais sa molécule recouvre l'ensemble des termes et les distingue. Et, « *pour faire comprendre ce remplacement réciproque de deux restes* », l'équilibrage nécessaire, il dessine les entités réactionnelles dans l'action de l'ammoniaque sur le chlorure de benzoïle (*figure 3*, voir aussi *annexes IX et X* sur le site\*).

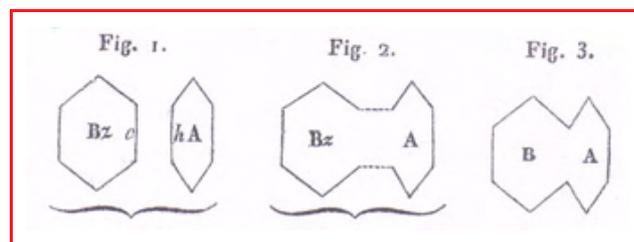


Figure 3 - L'action de l'ammoniaque sur le chlorure de benzoïle (*Méthode de Chimie*, 1854, p. 408).

Les types, la valence, la structure, et même l'hexagone du benzène, tout était prêt à éclorre, et qu'importe la priorité d'un Williamson, d'un Gerhardt ou d'un Wurtz dans la reconnaissance de tel ou tel type. Mais il était trop tôt, et il fallait d'abord vivre les prudences d'un Boullay, les limitations d'un Wurtz et les restrictions d'un Kekulé.

Les soixante dernières pages de la *Méthode de Chimie*, ce « *testament écrit jusque dans les bras de la mort* », constituent la substance de la pensée laurentienne parvenue à son stade ultime,

enrichie de toute l'expérience de sa vie et livrée, telle une bouteille à la mer, aux générations futures de passionnés de chimie.

On se prend à rêver. Que se serait-il passé si Laurent avait vraiment pu travailler, s'il avait pu se faire entendre ?

« Mes fonds s'épuisent ; en conséquence, dans deux ou trois jours, je partirai pour le Luxembourg ; là, j'attendrai des jours meilleurs. Je chercherai à me caser dans un pays ou dans un autre, à faire un métier quelconque, mais je ne remets plus les pieds à Bordeaux.

Malgré tout je me sens toujours un penchant pour revenir à mes amours ; parlons donc encore de chimie. Pourquoi les métaux auraient-ils seuls plusieurs équivalents ?... » [42].

## Notes et références

- [1] Professeur de chimie, Newcomb College, Tulane University, New Orleans (LA, États-Unis).
- [2] de Milt C., Auguste Laurent - guide and inspiration of Gerhardt, *J. of Chem. Ed.*, **1951**, 28, p. 198.
- [3] de Milt C., Auguste Laurent, founder of modern organic chemistry, *Chymia*, **1953**, 4, p. 85.
- [4] Stumper R., *Archives de l'Institut Grand-Ducal de Luxembourg*, **1953**, p. 20.
- [5] Jacques J., Essai bibliographique sur l'œuvre et la correspondance d'Auguste Laurent, *Archives de l'Institut Grand-Ducal de Luxembourg*, **1955**, p. 11-35.
- [6] Cf par ex. les lettres de 1846-48 à Gerhardt, la *Méthode de Chimie* (150-6, 429-30) et le mémoire paru en 1847, sa « bombe aux minéralogistes » : Formules générales des silicates et des borates (*J. Pharm.*, 12, p. 235).
- [7] Lettre de Laurent à Gerhardt, 28 juin **1845**.
- [8] Blondel-Mégrelis M., Auguste Laurent et les alcaloïdes, *Rev. Hist. Pharmacie*, **2001**, 49, p. 303.
- [9] Cf. par ex. Delépine M., Sur l'hydrocinnamide, *C.R.*, **1898**, 126, p. 648.
- [10] Laurent A., Série naphthalique, *Revue scientifique*, **1843**, 14, p. 74.
- [11] Laurent a signé, presque à son corps défendant, un *Précis de cristallographie* (1847) qu'il qualifie de bimboloterie : « La misère vient de me faire commettre un crime. »
- [12] Laurent A., Action de quelques bases organiques sur la lumière polarisée, *C.R.*, **1844**, 19, p. 925.
- [13] Lettre de Laurent à Berzélius, Bordeaux, 12 mai **1843**.
- [14] Nous disons ailleurs que Laurent fait une critique, au sens kantien du terme, de la méthode chimique : il distingue les éléments de la méthode employée par les chimistes, l'expérience et la théorie, ou les faits et le raisonnement (Lavoisier), ou la réalité et les spéculations sur les causes (Berzélius), et les analyse. Puis, tirant de cette critique les raisons mêmes de l'échec, il construit une nouvelle méthode, qui serait certes toujours mixte, mais construite, contrôlée : 1) la méthode expérimentale travaillant *seulement* sur les propriétés, mais toutes les propriétés, totalement séparée de 2) la méthode théorique, qui travaille *seulement* sur les arrangements, saisis dans leurs analogies (hypothèse minimum) et enfin 3) la combinaison raisonnée des ces deux méthodes.
- [15] Lettre de Laurent à Gerhardt, déc. **1844**.
- [16] *Recherches diverses de chimie organique*, Thèse présentée à la Faculté des Sciences de Paris le 20 décembre 1837, dont une partie est parue dans les *Ann. Chimie*, **1836**, 61. Nul étonnement, dans ces conditions, que la soutenance de thèse ait été certainement houleuse, ainsi que le décrit Jean Jacques, mais pas seulement à cause des revendications de priorité : Laurent, débutant, touche à la sacro-sainte méthode chimique. Dumas le blâmera, en particulier dans sa *Leçon de Philosophie chimique* du 11 juin 1836 au Collège de France.
- [17] Dubos R., Louis Pasteur, *Franco-Tireur de la Science*, **1955**, p. 92-93.
- [18] La carrière institutionnelle de Wurtz est en effet stupéfiante à partir du moment où il devient l'assistant de Dumas à l'École de médecine (1843). On peut dire qu'il met ses pas dans les siens, successeur également par ses *Leçons de Philosophie chimique* et ses notices nécrologiques. Pour la suite, cf. par exemple la *Biographie* de Wurtz par Hofmann, *Moniteur Scientifique*, **1897**.
- [19] Blondel-Mégrelis M., Quelques aspects méconnus de la personne et de l'œuvre de Charles Gerhardt, *Rev. Hist. Pharmacie*, à paraître.
- [20] Gerhardt C., Recherches sur la classification chimique des substances organiques, *C.R. Ac. Sc.*, **1842**, 15, p. 498.
- [21] À part deux mémoires sur le mellon et les mellonures des années 1845-46, issus de l'intense travail par correspondance, qui sera rapidement repris en 1847, on recense douze mémoires co-signés durant les années 1848 et 49. Ne paraîtra plus alors qu'un mémoire, en 1850, sur de nouvelles combinaisons de l'essence d'amandes amères.
- [22] Cf. la lettre à Gerhardt du 13 juin **1851**.
- [23] Quelques-uns des ces produits ont été identifiés dans la collection de Gerhardt, léguée par son fils au laboratoire de chimie organique de la Sorbonne (Tiffeneau M., *Correspondance de Ch. Gerhardt*, I, note 1, p. 268).
- [24] Cf. Lettre de Gerhardt à Chancel, 2 fév. **1851**.
- [25] Partout, Gerhardt parle de « son » établissement, de « son » laboratoire. À Liebig, il dit : « le concours de Laurent m'est acquis ; mais le pauvre garçon est malade. » À Chancel, il dit : « chez moi ».
- [26] Lettre de Gerhardt à Chancel, juin **1852**. « Revenu sur l'eau » fait allusion à la lutte acharnée à laquelle s'est livré Laurent durant toute sa carrière et en particulier dans Sur les acides amidés, *C.R.*, **1844**, 18 ; Sur de nouveaux acides amidés (il n'y a pas d'acides anhydres), *C.R.*, **1845**, 20, où il essaye de « détruire un préjugé qui domine sur toute la science... je veux parler de la constitution des acides et des sels considérés, les premiers comme des combinaisons d'acides anhydres avec de l'eau ; les seconds comme des combinaisons des mêmes acides avec les bases » ; enfin, Sur le mode de combinaison des corps... *C.R.*, **1845**, 21. Lue partiellement par Arago qui la dit « très tranchante », elle excita une « hilarité ironique », et fut fortement blâmée (Lettre de Laurent à Gerhardt, oct. **1845**).
- [27] Lettre de Chancel à Gerhardt, 12 oct. **1850**.
- [28] Laurent A., Sur de nouveaux acides amidés (il n'y a pas d'acides anhydres), *C.R.*, **1845**, 20, p. 510.
- [29] Dans ses *Leçons* devant la Société chimique de 1863 par exemple, il dit bien qu'il « ne faut pas perdre de vue que les formules typiques doivent représenter des faits sans jamais les dépasser », tout en confondant dans la conclusion Laurent et Gerhardt, indiquant que les « idées actuelles », qui semblent être les siennes, « tiennent le milieu entre les théories anciennes » et les leurs.
- [30] Wislicenus J., Préface à la traduction allemande de la *Chimie dans l'Espace* (1875), cité par J. Jacques, *Sur la Dissymétrie Moléculaire*, **1986**, p. 125.
- [31] Gerhardt utilise le chlorure de phosphoryle alors que Cahours utilisait le pentachlorure de phosphore.
- [32] Déjà en 1844, Laurent écrivait : « je ne considère pas les acides anhydres comme des acides. Je les désignerai avec M. Gerhardt sous le nom d'anhydrides » (*Revue scientifique*, 19, p. 139).
- [33] Lettre de Liebig à Gerhardt, 28 oct. **1850**.
- [34] On pourrait annoter ces *Généralités* en précisant en parallèle, en marge, les références des emprunts faits aux écrits laurentiens. Citons pour les seules premières pages : la discussion de la notation binaire (le sulfate de potassium étant remplacé par le sulfate de baryum), l'insistance sur les rapports (Gerhardt ne mentionnant pas les arrangements), l'importance soulignée de la réaction de double décomposition en chimie organique, la discussion sur les radicaux et leur existence à « l'état libre », qui sort tout droit du mémoire de 1846...
- [35] Cf. Grimaux E., Gerhardt C., *Charles Gerhardt, sa vie, son œuvre, sa correspondance*, **1900**, p. 416-20.
- [36] Lettre de Williamson à Gerhardt, 28 mai **1852**. Il s'agit des recherches sur l'éthérification (1850), au cours desquelles Williamson rapporte l'alcool et l'éther au type eau, résultats dans la droite ligne des considérations laurentiennes.
- [37] Laurent A., Sur un nouveau mode de formation de l'aniline, *C.R.*, **1843**, 18, p. 1366. Le raisonnement de Laurent est très difficile à suivre pour nous, aujourd'hui. Il est cependant, pour lui, d'une importance cruciale puisqu'il y revient plusieurs fois et le développe en particulier dans une lettre à Berzélius. Il est relié à la démonstration générale qui consiste à prouver qu'il n'existe pas d'eau toute formée dans les acides. En effet, le phénol étant considéré comme un acide (acide phénique), l'expérience réalisée par Hofmann et Laurent montre que la réaction classique de la chimie dualistique (acide + base) ne se fait pas, que l'aniline produite dans les conditions décrites ne résulte pas de ce schéma réactionnel, mais d'une décomposition (« phénate d'ammonium »), et donc que l'aniline contient le groupe NH<sup>2</sup> (dit amide). C'était aussi dire, avant la lettre, que l'aniline dérive du type ammoniac, dans lequel un hydrogène est remplacé par un radical C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>.
- [38] Parmi les nombreux mémoires sur le sujet des années 40, nous retenons : Recherches sur l'indigo, *Rev. Scientif.*, **1841**, 7, p. 387.
- [39] a) Figuier L., Industrie de la teinture, *Les Merveilles de l'Industrie ou Description des Principales Industries Modernes*, II, **1874** ou **75**, p. 611-720 ; b) Cf. la Lettre de L. Figuier à Mme Vve Laurent, 23 nov. **1874** : « Je vous remercie sans retard de l'envoi que vous voulez bien me faire de la photographie d'Aug. Laurent. Malheureusement [...] N'ayant reçu aucune réponse à ma lettre à M. Laurent fils, j'avais perdu l'espoir de recevoir ce document et la feuille a été tirée sans ce portrait. Je suis donc forcé d'attendre une seconde édition du tome deuxième des Merveilles de l'Industrie pour y placer, dans la notice Teintures, le portrait d'Aug. Laurent à côté de celui d'Hofmann [...] » La lettre de Figuier au fils était datée du 2 octobre !
- [40] Laurent n'a pas étudié une combinaison sans faire agir les halogènes. La liste est impressionnante pour le naphthalène. On pourra consulter les colonnes, en parallèle, des propriétés de l'isatine, de l'isatine chlorée, bichlorée... dans la *Méthode*, p. 245-246.
- [41] Laurent A., *Méthode de Chimie*, **1854**, p. 209.
- [42] Lettre de Laurent à Gerhardt, Paris le 11 oct. **1845**.



### Marika Blondel-Mégrelis\*

est ingénieur (ESCIL), ingénieur-docteur (physique), docteur en philosophie et historienne de la chimie. Elle a cessé ses activités dans le cadre de l'IHPST (CNRS/Paris 1).

\* Courriel : marika.blondel@club-internet.fr

# La chimie au cœur du développement durable

## Un message à faire passer dans l'enseignement et la société

Jacques Augé

### Résumé

S'il est généralement admis que la chimie participe au premier chef au développement économique et social d'un pays, sa présence est souvent plus tolérée qu'appréciée. Un changement sensible pourrait s'opérer en raison de la prise en compte de façon très nette des problèmes écologiques dans leur ensemble (évaluation des risques, écotoxicité, prise en compte des déchets, émission des gaz à effet de serre, etc.). La chimie se trouve ainsi de fait au cœur du développement durable et l'impact environnemental en terme de masse peut être quantifié de façon simple comme nous le montrons en proposant une formulation générale de l'efficacité massique de réaction. Quelques exemples de procédés performants sur le plan environnemental sont étudiés. Enfin, l'utilisation de la biomasse, en remplacement, en complément ou en concurrence avec celle du pétrole peut être un champ d'investigation plein d'avenir. C'est un nouveau regard de la chimie qu'il faut maintenant avoir et c'est la responsabilité des enseignants que de présenter cette nouvelle image.

### Mots-clés

**Chimie verte, développement durable, efficacité massique de réaction, biomasse, enseignement.**

### Abstract

**Chemistry at the heart of sustainable development: a message to get across in education and society**

It is generally admitted that the economical and social development of a country is largely due to chemistry. The existence of such an industry is tolerated but sometimes slightly appreciated. A radical change might occur since ecological problematic (evaluation of risks, toxicity, waste disposal, greenhouse gases, etc.) is taken into account as a priority. As a matter of fact, chemistry is now at the heart of the sustainable development. A mathematical expression of the environmental impact factor of a chemical reaction is presented in this article along with few examples of green processes (biphasic processes, biocatalysis). The use of biomass versus petroleum gives an opportunity to chemists to new investigations. We must have a new look towards chemistry and the teachers should take advantage of this to attract students.

### Keywords

**Green chemistry, sustainable development, reaction mass efficiency, biomass, teaching.**

Placer la chimie au cœur du développement durable, c'est réaffirmer sa place éminente dans le développement scientifique et économique d'un pays, mais c'est aussi lui imposer des contraintes d'ordre environnemental. Cela est doublement avantageux pour une discipline parfois décriée. Il est juste que la chimie s'intéresse de près aux procédés qu'elle utilise et aux produits qu'elle crée, à leurs conséquences écologiques, mais il est juste aussi de reconnaître que de nombreux progrès sont en train de se réaliser ; il est maintenant devenu évident que dans la conception même d'un procédé, l'aspect environnemental prend une place primordiale. Cette éco-conception dans le développement chimique devient essentiel et la réflexion en la matière peut être guidée par les douze principes de la chimie verte (voir encadré), qu'il faudrait



Sommet d'une « tour à flux » destinée à la mesure des flux de carbone (sous forme de gaz carbonique) et d'eau entre un écosystème forestier et l'atmosphère (forêt domaniale de Barbeau, 77). © CNRS Photothèque/PONTAILLER Jean-Yves.

pour être moins restrictif plus correctement appeler chimie pour le développement durable [1]. Il me paraît donc intéressant de proposer aujourd'hui une nouvelle vision de la chimie, donnant à celle-ci une image plus valorisante que celle qui est souvent véhiculée. Il y va de l'intérêt même de la discipline aux yeux de nos étudiants.

### La problématique du développement durable

C'est à la suite de la demande de l'ONU en 1983 concernant l'environnement et le développement qu'a été rédigé par le Premier Ministre norvégien, Mme Brundtland, le rapport précisant la notion de développement durable comme un développement « *which meets the needs of the present without compromising the*

## Les douze principes de chimie verte

1. Il vaut mieux limiter la pollution à la source plutôt que de devoir éliminer les déchets.
2. Dans une réaction chimique, il faut optimiser l'incorporation des réactifs dans le produit final.
3. Il est souhaitable de concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses, qui utilisent et conduisent à des produits peu ou pas toxiques pour la santé et l'environnement.
4. Les produits chimiques doivent être conçus de façon à préserver leur fonction tout en réduisant leur toxicité.
5. L'utilisation des solvants et des substances auxiliaires doit être réduite au maximum.
6. La dépense énergétique doit être réduite en privilégiant les procédés ayant lieu à température et pression ambiantes.
7. Il vaut mieux utiliser les matières renouvelables plutôt que les matières fossiles.
8. Les produits dérivés (protection temporaire par exemple) devraient être évités dans la mesure du possible.
9. Les procédés catalytiques sont supérieurs aux procédés stoechiométriques.
10. Les produits chimiques seront conçus en intégrant leur mode de dégradation finale.
11. Des méthodes analytiques en temps réel seront mises au point pour contrôler le procédé avant toute formation de substances nocives.
12. Les procédés seront choisis de façon à minimiser les risques d'accidents, de rejets, d'explosions et d'incendies.

*ability of future generations to meet their own needs.* » Dès lors, il s'agit d'être socialement Équitable, Écologiquement durable, Économiquement viable (les trois E en français ou les trois P pour les Anglo-saxons : « People, Planet, Profit »). On ne peut pas être plus clair.

Le développement économique d'un pays s'appuie aujourd'hui essentiellement sur des ressources d'origine fossile (pétrole, charbon, gaz naturel), peu chères encore jusqu'à ces dernières années. Dès l'instant où ces matières sont brûlées pour des besoins énergétiques, la combustion engendre du gaz carbonique avec des conséquences climatiques non maîtrisables (1 tonne de carbone donne 3,7 tonnes de CO<sub>2</sub>). Il est bon de rappeler qu'il revient à un chimiste, Arrhenius, prix Nobel en 1903, d'avoir dès 1896 lié l'utilisation industrielle des combustibles fossiles à l'effet de serre et à l'augmentation de la température terrestre [2].

Un autre aspect vient du fait que les ressources d'origine fossile ne sont pas inépuisables, même si des progrès sont faits continuellement pour leur extraction. Il est commun de dire aujourd'hui que c'est la ressource pétrole (la plus utilisée parmi les matières fossiles) qui s'amenuise le plus rapidement. Dès lors, il est urgent de développer d'autres sources d'énergie. En ce qui concerne les sources d'origine nucléaire, c'est une option qui a été prise très tôt en France, pour des raisons géopolitiques d'indépendance économique ; il faut rappeler que cette source d'énergie dépend tout de même d'un approvisionnement en minerais. Cette énergie ne peut donc pas être comptabilisée comme issue de ressources renouvelables.

Parmi les ressources renouvelables, citons celles qui émergent aujourd'hui comme l'énergie éolienne, la géothermie, l'énergie solaire avec les cellules photovoltaïques, la biomasse. Dans ces deux derniers domaines, de nombreux chimistes sont à l'heure actuelle très fortement impliqués.

## Bilan en gaz carbonique

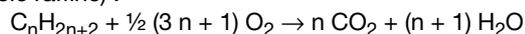
Pour faire baisser le taux de CO<sub>2</sub> atmosphérique, il faut :  
- soit diminuer la consommation énergétique ou n'utiliser

que de l'énergie nucléaire, de l'hydrogène (piles à combustible) ou des énergies renouvelables ;

- soit piéger le CO<sub>2</sub>, comme cela est en projet dans le bassin de Lacq par le procédé d'oxycombustion [3]. Notons qu'à une température supérieure à 31 °C et une pression supérieure à 74 bars, le CO<sub>2</sub> est sous forme supercritique, donc condensé (la densité de 0,466 au point triple peut atteindre 1,2 à plus haute température et pression). Dès lors, les anciennes fosses d'extraction situées à une profondeur supérieure à 700 mètres peuvent servir de réservoir de CO<sub>2</sub> à condition toutefois de savoir l'y maintenir ;  
- soit absorber le CO<sub>2</sub> avec des végétaux, notamment par reboisement.

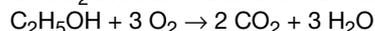
Parmi les ressources renouvelables, celles issues des végétaux peuvent apporter aux chimistes un immense champ d'investigation. Un calcul théorique simple du bilan du CO<sub>2</sub> donne la mesure de la situation :

- Production de CO<sub>2</sub> issu des hydrocarbures aliphatiques (pétrole raffiné) :

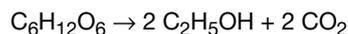


Pour une voiture de consommation moyenne, cela correspond à 120-150 g de CO<sub>2</sub> émis par km.

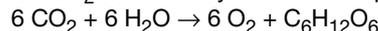
- Production de CO<sub>2</sub> avec de l'éthanol comme biocarburant :



- Production de CO<sub>2</sub> lors de la fermentation alcoolique de glucose :



- Absorption de CO<sub>2</sub> lors de la synthèse chlorophyllienne :



Une mole de glucose est donc formée à partir de six moles de CO<sub>2</sub> ; elle engendrera deux moles de CO<sub>2</sub> par fermentation, puis quatre moles de CO<sub>2</sub> par combustion de l'éthanol formé. Ce calcul théorique (il ne tient pas compte notamment de la consommation énergétique du fermenteur) indique que le bilan d'émission du CO<sub>2</sub> est alors nul. La supériorité d'un biocarburant en termes du taux de CO<sub>2</sub> est indéniable, même si la consommation avec du bioéthanol ne peut être que supérieure à celle obtenue avec des carburants pétroliers en raison de la liaison hydrogène qu'il faudra vaincre lors de la combustion.

Notons toutefois qu'en ce qui concerne le cycle de l'eau, la situation n'est pas aussi favorable, surtout pour les cultures avides d'eau. Le bilan en CO<sub>2</sub> permet une première approche, mais il est loin d'être suffisant car il faut l'associer au bilan en eau pour être réellement dans l'esprit du développement durable.

## La chimie face à ses risques

Que la chimie utilise des produits de base issus du pétrole et de la pétrochimie, ou bien qu'elle utilise de la matière issue de la biomasse, elle est confrontée à un certain nombre de risques que l'on peut classer grossièrement en deux catégories :

- les risques peu fréquents mais de gravité extrême,
- les risques de gravité moindre, mais dont la fréquence peut être élevée.

Le risque est en fait le produit de la fréquence par la gravité :

$$\text{risque} = \text{fréquence} \times \text{gravité}$$

Dans la première catégorie, on placera bien évidemment le risque nucléaire ; les contraintes que cette industrie, notamment en France, s'est imposée pour diminuer au maximum la fréquence de risque sont à la mesure de la gravité de celui-ci.

Dans la seconde catégorie, on a typiquement les risques ménagers qui sont très fréquents chez les enfants ; ils sont souvent (pas toujours, hélas) sans gravité.

Pour l'industrie chimique, la situation est médiane et évolutive ; on peut heureusement jouer sur les deux tableaux (fréquence et gravité) pour diminuer les risques.

Quelques graves catastrophes liées à l'industrie chimique sont cependant à déplorer au cours de ces dernières décennies. Elles ont été peu fréquentes et on a pu en retirer des leçons pour l'avenir. Pour concevoir comment diminuer la gravité du risque, on pourra se référer aux principes **3** et **4** de chimie verte (voir *encadré* p. 45). Pour diminuer la fréquence du risque, on se reportera aux principes **11** et **12**.

Concernant la gestion des risques, notons que la directive européenne Seveso relative aux risques d'accidents industriels a été révisée et transcrite en 2000 dans le droit français sous le nom de directive Seveso II ; elle impose des exigences en matière de sécurité concernant des mesures de prévention, des programmes d'inspection des entreprises, une urbanisation contrôlée autour des usines à haut risque. Enfin, la loi du 30 juillet 2003 est un plan global de prévention de tous les risques technologiques et naturels. Elle repose sur les quatre piliers suivants : maîtrise des risques à la source, information du public, maîtrise de l'urbanisation et plans de secours [4].

Une autre évolution inscrite dans le droit concerne la nouvelle approche face aux risques toxicologiques liés aux produits chimiques, à leur fabrication, à leur utilisation et à leur stockage. La nouvelle directive européenne dont l'entrée en vigueur a été fixée le 1<sup>er</sup> juin 2007 est connue sous le nom de REACH (pour Registration, Evaluation, Authorization, CHemicals). Cela concerne 30 000 substances produites ou importées dans l'Union européenne, diffusées à plus d'une tonne par an. Les exigences faites à l'industriel, en termes de données toxicologiques qu'il devra fournir, dépendent du volume des produits et des risques liés à leur utilisation. Ce sont les substances produites à plus fort tonnage (plus de 1 000 tonnes) ou celles suspectées d'être mutagènes, cancérogènes ou nocives pour la reproduction qui devront être enregistrées les premières. Certains produits pourraient être remplacés par d'autres ou bien leur utilisation pourrait être limitée dans le temps.

Certes, certains produits chimiques, tels que les chlorofluorocarbones (CFC), ont déjà été bannis suite aux travaux de chimistes de l'atmosphère qui avaient montré que les CFC détruisaient la couche d'ozone protectrice du rayonnement solaire. La directive REACH va beaucoup plus loin puisque c'est aux industriels de fournir les preuves que leurs produits sont sûrs et non plus aux pouvoirs publics de prouver qu'ils sont nocifs.

Cette contrainte est forte et devrait conduire à des progrès en toxicologie. Gageons qu'elle permettra, au moins à moyen terme, à l'industrie chimique européenne de faire également d'énormes progrès et de renforcer sa compétitivité. Le fait que le Canada s'intéresse de près à ce programme REACH est de ce point de vue encourageant [5].

## Concept d'économie d'atomes et facteurs d'impact environnemental

Considérons deux réactions conduisant au produit P. On peut imaginer que P est obtenu par une réaction de condensation de type  $A + B \rightarrow P$ , ou bien par une réaction d'addition conduisant également à un sous-produit Q, de type  $A + B \rightarrow P + Q$ .

La première réaction est par exemple une réaction de Diels-Alder, au cours de laquelle il n'y a aucune perte d'atomes, la molécule P étant constituée de tous les atomes de A et de B. Le facteur économie d'atomes est alors égal à 1 si bien que le principe **2** de chimie verte est parfaitement appliqué.

La seconde réaction est par exemple une autre grande réaction de la synthèse organique, la réaction de Wittig, conduisant à un sous-produit Q qu'il faudra éliminer. Ce sous-produit est souvent de l'oxyde de triphénylphosphine. La réaction de Wittig se fait donc avec une perte d'atomes, le phosphore (III) étant transformé sans régénération aisée en phosphore (V). Le facteur économie d'atomes est alors inférieur à 1. Il est défini [6] de la façon suivante :

$$E_A = \frac{M_P}{M_A + M_B} = \frac{M_p}{M_p + M_Q}$$

où  $M_A$ ,  $M_B$ ,  $M_P$  et  $M_Q$  sont les masses molaires de A, B, P et Q. On a supposé par souci de simplification que les coefficients stoechiométriques étaient égaux à 1 ; dans le cas général, chaque masse molaire doit être affectée du coefficient stoechiométrique correspondant.

Parmi les grandes réactions qui ont un facteur économie d'atomes de 1 et qui sont donc spécialement intéressantes [7], indépendamment de leur rendement et de leur sélectivité, on peut citer les hydrogénations, les hydroformylations, les hydrocyanations, les carbonylations, les aldolisations et les polycondensations.

Parmi les facteurs d'impact environnemental, directement liés aux sous-produits et déchets d'une réaction, on peut mettre en valeur le quotient environnemental et le facteur E de Sheldon [8], l'efficacité massique globale de réaction  $E_{MR}$  [9], ou bien l'intensité massique  $I_M$  [10] :

$$E = \frac{\text{masse des déchets}}{\text{masse du produit désiré}}$$

$$E_{MR} = \frac{\text{masse du produit désiré}}{\text{masse des matières premières}}$$

$$I_M = \frac{\text{masse des matières premières}}{\text{masse du produit désiré}}$$

Par matières premières, on entend les composés de départ, les catalyseurs et autres additifs, les solvants.

$$\text{Notons que } E + 1 = \frac{1}{E_{MR}} = I_M$$

Cette observation nous autorise à n'exprimer que l'un de ces trois facteurs, les deux autres en découlant automatiquement.

Par contre, le quotient environnemental, défini par Sheldon comme le produit du facteur E par un terme qui dépend non plus de la quantité des déchets mais de la nature de ceux-ci, apporte un aspect qualitatif non contenu dans les trois facteurs massiques. Il n'est en effet pas anodin que les déchets soient constitués de sels inoffensifs comme NaCl (dans ce cas, le coefficient multiplicateur est égal à 1) ou bien de sels métalliques lourds (dans ce cas, le coefficient multiplicateur peut atteindre 100 ou 1 000 selon la toxicité de ceux-ci) [8].

Pour illustrer l'importance des facteurs massiques qui peuvent être quantifiés [11], examinons quatre cas de figures pour la réaction  $A + B \rightarrow P + Q$  et donnons à l'efficacité massique de réaction une formulation simple et unique, ce qui à l'heure actuelle fait défaut [12].

• **Conditions stoechiométriques, solvants et catalyseurs recyclés**

x moles de A réagissent avec x moles de B pour donner y moles de P ; le rendement de la réaction est :

$$\varepsilon = \frac{y}{x}$$

$$E_{MR} = \frac{yM_p}{xM_A + xM_B} = \varepsilon E_A$$

$$\text{d'où } E = \frac{1}{\varepsilon E_A} - 1$$

• **Conditions non stoechiométriques, solvants et catalyseurs recyclés**

x moles de A réagissent avec z moles de B qui se trouve en excès ( $z > x$  ;  $z = x + \phi$ ) :

$$E_{MR} = \frac{yM_p}{xM_A + xM_B + \phi M_B}$$

En définissant un facteur stoechiométrique  $\sigma$  tel que :

$$\sigma = 1 + \frac{\text{masse de l'excès de B}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

$$\text{il vient } \sigma - 1 = \frac{\phi M_B}{xM_A + xM_B}$$

$$\text{et donc : } E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{\sigma}, \text{ d'où } E = \frac{\sigma}{\varepsilon E_A} - 1$$

• **Conditions stoechiométriques, solvants et catalyseurs non recyclés**

En plus des paramètres précédents, il faut introduire la masse de solvants utilisés (solvant de réaction, d'extraction, de lavage...) et la masse de catalyseurs non recyclés. Appelons S la somme de ces masses :

$$E_{MR} = \frac{yM_p}{x(M_A + M_B) + S} = \frac{yM_p}{x(M_A + M_B) \left[ 1 + \frac{S}{x(M_A + M_B)} \right]}$$

$$E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{1 + s}, \text{ d'où } E = \frac{1 + s}{\varepsilon E_A} - 1$$

$$\text{avec } s = \frac{\text{masse des solvants et catalyseurs non recyclés}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

• **Conditions non stoechiométriques, solvants et catalyseurs non recyclés**

En utilisant la même définition que précédemment pour le facteur stoechiométrique, il vient :

$$E_{MR} = \frac{yM_p}{x(M_A + M_B) + \phi M_B + S} = \frac{yM_p}{x(M_A + M_B) \left[ \sigma + \frac{S}{x(M_A + M_B)} \right]} = \frac{\varepsilon E_A}{\sigma + s},$$

$$\text{d'où } E = \frac{\sigma + s}{\varepsilon E_A} - 1$$

• **Cas général**

Finalement, nous venons de démontrer qu'une formule simple et unique permet de donner pour les quatre cas de

figures l'expression de l'efficacité massique de la réaction (et donc du facteur E de Sheldon qui lui est directement relié) :

$$E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{\sigma + s}$$

dans laquelle  $\sigma$  est le facteur stoechiométrique défini plus haut ( $\sigma = 1$  dans les conditions stoechiométriques) et le quotient  $s$  est le rapport entre la masse de tous les produits qui n'interviennent pas dans l'équation bilan et des réactifs pris en quantité stoechiométrique. En fait, il faut faire intervenir dans le quotient  $s$  la partie **non récupérée** de tout type de solvant (solvant de réaction, d'extraction, de lavage, éluant), d'additifs (par exemple acides et bases pour neutraliser), de supports chromatographiques, de promoteurs ou de catalyseurs... Si tous ces produits pouvaient être récupérés,  $s$  serait nul.

Que se passe-t-il si tout ou partie des réactifs est récupéré, ou bien si tout ou partie du sous-produit Q est récupéré ? Il suffit de le porter en négatif dans le dénominateur de la formule précédente.

Appelons R la masse des réactifs (A et/ou B) récupérés et Q la masse du sous-produit Q récupéré pour une utilisation ultérieure ou autre ; alors :

$$E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{\sigma + s - r - q}$$

$$\text{avec } r = \frac{R}{x(M_A + M_B)} \text{ et } q = \frac{Q}{x(M_A + M_B)}$$

Notons que dans ce cas, il faut intégrer dans le nouveau quotient  $s$  les solvants et additifs non recyclés, nécessaires à la récupération des produits A, B et Q.

Par souci d'homogénéisation, on donnera la formulation suivante de l'efficacité massique globale de réaction :

$$E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{1 + b + s - r - q}$$

$$\text{où } b = \frac{\text{masse de l'excès de B}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

$$s = \frac{\text{masse de tous les solvants, additifs, catalyseurs non récupérés}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

$$r = \frac{\text{masse des réactifs récupérés après réaction}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

$$q = \frac{\text{masse du sous-produit récupéré}}{\text{masse des réactifs pris en quantité stoechiométrique}}$$

Si tous les réactifs n'ayant pas réagi sont récupérés, alors  $r = 1 + b - \varepsilon$ .

Si le sous-produit Q est entièrement récupéré, alors  $q = \varepsilon(1 - E_A)$ .

Dans le cas où les réactifs et le sous-produit sont entièrement récupérés,

$$E_{MR} = \frac{\varepsilon E_A}{s + \varepsilon E_A},$$

$$\text{ce qui donne : } E = \frac{s}{\varepsilon E_A}$$

L'efficacité massique globale de réaction  $E_{MR}$  est reliée au rendement  $\varepsilon$  de la réaction et au facteur économie d'atomes  $E_A$  par une relation très simple et unique, où l'on peut faire intervenir à volonté la part des réactifs récupérés, celle  $q$  du sous-produit récupéré ainsi que la part  $s$  des auxiliaires (solvants, additifs, catalyseurs...). Dans le cas

particulier, mais courant, où les réactifs et le sous-produit sont récupérés, la dernière équation donnant le facteur E de Sheldon montre clairement que la charge du catalyseur et sa régénération ainsi que le recyclage des solvants ont une importance capitale sur l'impact environnemental. Ce quotient s doit naturellement être le plus proche de zéro pour disposer d'un processus « vert », tel que nous le rappelle le principe 5 de chimie verte.

## Procédés biphasiques

L'utilisation de la catalyse en milieu biphasique présente beaucoup d'intérêts concernant la récupération des produits, ce qui correspond à un gain (économique et écologique) au niveau de la quantité des solvants utilisés. Nous étudierons deux milieux biphasiques : eau-milieu organique et liquides ioniques-milieu organique.

Nous avons montré avec André Lubineau pourquoi et dans quelles conditions on peut s'attendre à de bons rendements et de bonnes sélectivités en milieu aqueux [13]. Lors de l'hydroformylation du propène par le procédé Ruhrchemie/Rhône-Poulenc [14], le catalyseur à base de rhodium portant des phosphines hydrosolubles est dissous dans la phase aqueuse ; par contre, l'oléfine n'est que très partiellement soluble, mais la réaction a lieu en phase aqueuse et il s'agit réellement de catalyse homogène, l'aldéhyde formé étant relargué au fur et à mesure de sa formation. Le procédé permet également d'augmenter la sélectivité en produit linéaire.

De même, il a été montré que les liquides ioniques peuvent jouer un rôle primordial dans une telle récupération de produits [15]. Ainsi, dans le procédé Difasol (IFP) de dimérisation des butènes en octènes, le catalyseur est dissous dans le liquide ionique, alors que le butène n'est que partiellement soluble ; la réaction a lieu dans le liquide ionique et les octènes formés sont immédiatement relargués, donc faciles à récupérer. Le rendement est amélioré puisqu'on limite pratiquement totalement la réaction entre le produit (octène) et le composé de départ (butène), réaction qui conduirait au sous-produit en C<sub>12</sub> (du dodécène apparaît dans le procédé classique). Enfin, catalyseur et liquide ionique sont récupérés pour une utilisation ultérieure.

## Biotechnologies blanches

Les biotechnologies blanches font partie des procédés de chimie verte selon le principe 9 de chimie verte. Il s'agit en fait de l'utilisation de micro-organismes, de cellules vivantes ou bien des enzymes qui les composent afin de réaliser des transformations chimiques. On parlera de **biocatalyse** si l'enzyme a été isolée, mais pas nécessairement purifiée, de **biotransformation** si on utilise un micro-organisme donné, de **fermentation** si on fait une culture de micro-organismes (bactéries, levures, champignons...) sur un milieu nutritif qui leur sert ensuite de substrat.

Un exemple de biocatalyse industrielle est la transformation du glucose en fructose par la glucose isomérase (figure 1), transformation qui se fait avec un facteur économie d'atomes égal à 1 et une efficacité massique proche de 1. Cette réaction enzymatique, couramment utilisée aux États-Unis par les sociétés sucrières (plus d'un million de tonnes/an) utilise le glucose obtenu par hydrolyse de l'amidon provenant des cultures de maïs et de pommes de terre. Le fructose qui a un pouvoir

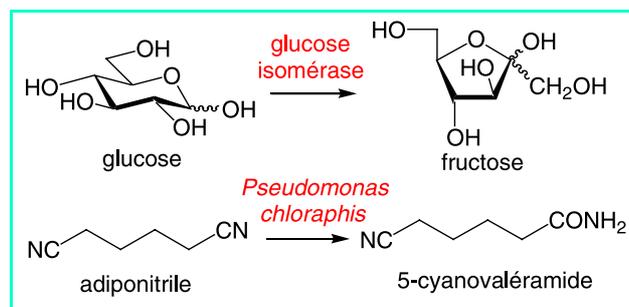


Figure 1 - Exemples de biotechnologie blanche.

sucrant supérieur au saccharose est utilisé massivement dans l'industrie alimentaire aux États-Unis.

Lorsque l'enzyme n'est pas isolée, on peut utiliser directement le micro-organisme. Un tel exemple de biotransformation est l'utilisation de la bactérie *Pseudomonas chloraphis* dans l'hydratation de l'adiponitrile en 5-cyanovaléramide (Dupont de Nemours, 10 t/an) catalysée par une nitrile hydratase, réaction qui a un facteur économie d'atomes égal à 1 (figure 1) [16].

Comme exemple de fermentation, rappelons que la fermentation alcoolique utilise comme micro-organisme une levure, *Saccharomyces cerevisiae*, et qu'elle permet de produire de l'éthanol à partir du glucose issu de l'hydrolyse de l'amidon ou du saccharose. Notons que la fermentation alcoolique a un facteur économie d'atomes très largement inférieur à 1 ( $E_A = 0,51$ ) par suite de dégagement de CO<sub>2</sub>. Un moyen d'abaisser le taux de CO<sub>2</sub> serait naturellement de le récupérer ou de le séquestrer à l'issue de la fermentation, ce qui serait donc très intéressant en termes de bilan de CO<sub>2</sub> (le calcul précédant ne tient pas compte de cette possibilité).

## Biomasse végétale

La production d'alcool à partir du glucose ouvre de nouvelles perspectives de développement d'une filière industrielle basée sur la biomasse [17] en lieu et place du pétrole [18]. La première étape de la pétrochimie, correspondant au vapocraquage du pétrole en éthylène, qui peut être éventuellement hydraté en éthanol, est alors remplacée par la fermentation alcoolique (figure 2). Il s'agit là d'une parfaite illustration du principe 7 de chimie verte.

Une utilisation intensive d'éthanol pourrait venir de son usage comme biocarburant en complément de l'essence. Notons que l'antidétonant ETBE (éthyltertiobutyléther) est formé à partir d'éthanol issu de la biomasse et d'isobutène issu du pétrole.

Les filières industrielles utilisant la biomasse peuvent être exploitées dans l'élaboration de nombreux produits de commodité et je ne citerai que quelques exemples tirés de *L'Actualité Chimique* de novembre 2002 [19] : les adhésifs à base de tannins, les produits lignocellulosiques, les tensioactifs à base de sucre, la chimie de l'amidon avec notamment le produit de réduction du glucose (le sorbitol ou glucitol), les produits issus des hémicelluloses tels que xylanes et xylose et son produit de réduction (le xylitol), les huiles végétales, le caoutchouc...

En ce qui concerne les huiles végétales (triglycérides) issues du colza, tournesol, soja..., leur méthanolyse, catalysée par un oxyde mixte d'aluminium et de zinc dans le procédé Esterip (IFP) [20], donne des esters méthyliques d'huiles végétales (EMHV) et du glycérol (figure 3). La réaction se fait

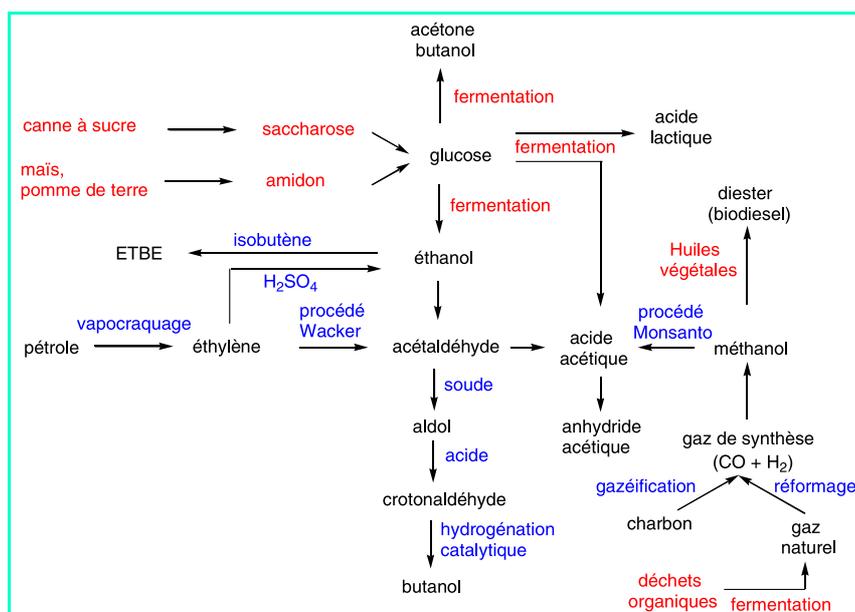


Figure 2 - Procédés utilisant la biomasse (en rouge) et les matières fossiles (en bleu).

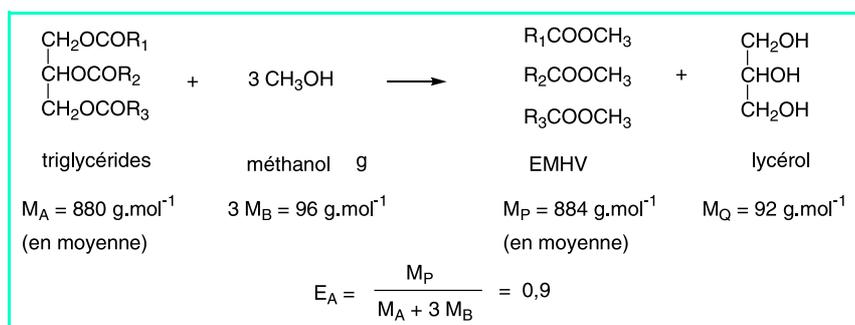


Figure 3 - Méthanolyse des huiles végétales.

avec un facteur économie d'atomes approximativement de 0,9 (valeur qui dépend naturellement de la longueur de la chaîne aliphatique, donc de la plante dont on extrait l'huile). Si l'on veut utiliser massivement les esters méthyliques comme biocarburant en complément du gazole, il faut alors trouver une filière permettant de développer le glycérol à la même échelle. La réaction n'a de sens économique (perte de 10 % en masse si on n'utilise pas le glycérol) et environnemental (que fait-on du glycérol ?) que si le sous-produit est utilisé. Un exemple d'utilisation récente liée à la mise sur le marché de glycérol concerne sa transformation en épichlorhydrine selon le procédé Epicerol® (Solvay) [21].

L'histoire de la fermentation acétobutyrique, qui est loin d'être terminée, est intéressante à plus d'un titre. Même si la production de butanol par fermentation microbienne a été observée par Pasteur en 1861, ce n'est qu'en 1912-1913 que les travaux de Weizmann (qui deviendra en 1948 le premier Président de la République d'Israël) à Manchester ont permis d'isoler une culture *Clostridium acetobutylicum* donnant de bons rendements en acétone et en butanol [22]. Le procédé Weizmann a été utilisé pendant la Première Guerre mondiale car il permettait de produire de grosses quantités d'acétone utile dans l'industrie des explosifs, d'abord en Angleterre, puis au Canada pour des questions d'approvisionnement en amidon. Cela a entraîné durant ces années une accumulation de butanol dont on n'avait pas *a priori* l'utilisation. Grâce

au développement aux États-Unis de l'industrie automobile, le butanol a ensuite pu être utilisé dans les peintures à séchage rapide par Dupont de Nemours. Il faut noter qu'en 1945, 60 % de la production de butanol aux États-Unis étaient issus de la fermentation acétobutyrique. Seulement 40 % de butanol étaient issus du pétrole ; cependant, cette filière pétrochimique n'a fait que croître puisqu'en 1960, le butanol était entièrement produit à partir du pétrole aux États-Unis. La dernière usine de production de butanol issu de la fermentation a fermé ses portes en 1981 en Afrique du Sud, cette prolongation étant liée aux difficultés d'approvisionnement pétrolier dans ce pays. La pétrochimie, au cours des soixante dernières années, a en effet permis d'abaisser sensiblement les coûts de production et de dissocier la production de butanol de celle de l'acétone. L'histoire de cette fermentation est en train de rebondir. On sait que le mélange ABE 3/6/1 (acétone-butanol-éthanol) est un excellent carburant de voiture qui peut être mélangé aussi bien au super qu'au diesel. D'autre part, le butanol qui tolère plus facilement que l'éthanol la contamination en eau, produit une énergie de combustion de 29,2 MJ par litre, légèrement inférieure à celle de l'essence, mais nettement supérieure à celle de l'éthanol (16 MJ/L) ; il se vaporise plus facilement que l'éthanol, ce qui est important puisque le carburant doit être vaporisé avant d'être brûlé. Le butanol pourrait donc faire partie des biocarburants de deuxième génération. Un accord vient d'être signé entre Dupont de

Nemours et BP pour développer cette filière [23]. Signalons également que la jeune société Metabolic Explorer, créée en 1999 à Clermont-Ferrand, produit du butanol par fermentation à partir de l'amidon [24].

Notons que dans l'amidon, polymère comestible de glucose, toutes les liaisons de jonction sont  $\alpha$ , alors que dans la cellulose, polymère non comestible de glucose, elles sont toutes  $\beta$  (figure 4). Il est de ce fait beaucoup plus difficile d'hydrolyser enzymatiquement la cellulose que l'amidon, mais il est clair qu'une telle utilisation de biomasse non comestible serait, sur le plan du développement harmonieux de la filière agricole, beaucoup plus intéressante. La même réflexion peut être faite avec les hémicelluloses où des unités xylose sont reliées par des liaisons  $\beta$ . Cellulose et hémicelluloses sont les constituants majeurs des résidus agricoles (paille) ou forestiers (sciure). Il y a là des perspectives intéressantes de développement pour la chimie et la biochimie.

## Conclusion

Le message qu'il faut retenir au travers de ces réflexions basées sur quelques avancées en chimie est le suivant : si la chimie est source de développement économique et social (les biens de consommation, la santé), elle peut aussi trouver

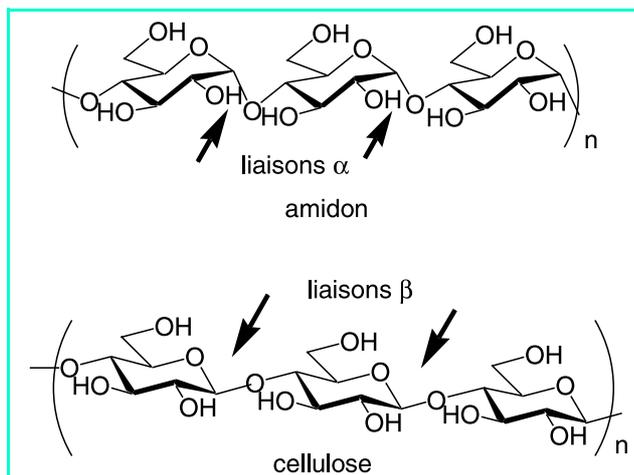


Figure 4 - Différence de structure entre l'amidon (polymère comestible du glucose) et la cellulose (polymère non comestible du glucose).

des solutions à l'impact environnemental que ce développement induit inmanquablement. Cet impact environnemental peut s'exprimer de façon extrêmement simplifiée en terme quantitatif. Plus difficile est le problème du cycle de l'eau dont il faudra tenir compte lors du développement d'une filière biomasse (par exemple en utilisant les résidus de plantes les moins consommatrices en eau) en complément de la filière pétrole et gaz naturel. Placer la chimie au cœur du développement durable, c'est lui donner une mission qui vaut que l'on se batte pour elle et qui devrait par-là même attirer les meilleurs parmi nos étudiants. C'est aussi pour les professeurs de chimie un moyen de passionner leur jeune public. La chimie a devant elle de grands champs d'investigation ; recevant cette année la médaille Priestley, la plus haute distinction de l'American Chemical Society, Georges Whitesides notait : « *We are at a wonderful time for chemistry. It is, I believe, in the position of physics in the 1910s, just before quantum mathematics made the world impossibly strange, or biology in the 1950s, just before the double helix obliterated the old biology* » [25].

## Références

- [1] Anastas P.T., Warner J.C., Origins, current status and future challenges of green chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, p. 686.
- [2] Arrhenius S., On the influence of carbonic acid in the air upon the temperature of the ground, *Phil. Mag.*, **1896**, 41, p. 237.
- [3] Séquestration du CO<sub>2</sub> : Total lance le premier projet industriel français en partenariat avec Air Liquide, *Infochimie Magazine*, **2007**, 478, p. 53.
- [4] Labbé J.-P., Une révolution culturelle pour le risque industriel français, *Chimie-Paris* **2006**, 313, p. 6 ; <http://aida.ineris.fr>
- [5] [www.substanceschimiques.gc.ca](http://www.substanceschimiques.gc.ca)

- [6] Trost B.M., The atom economy, a search for synthetic efficiency, *Science*, **1991**, 254, p. 1471.
- [7] Trost B.M., On inventing reactions for atom economy, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, p. 695.
- [8] Sheldon R.A., Consider the environmental quotient, *ChemTech*, **1994**, 24, p. 38.
- [9] Curzons A.D., Constable D.J.C., Mortimer D.N., Cunningham V.L., So you think your process is green, how do you know? Using principles of sustainability to determine what is green, a corporate perspective, *Green Chem.*, **2001**, 3, p. 1.
- [10] Eissen M., Metzger J.O., Environmental performance metrics for daily use in synthetic chemistry, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, p. 3581.
- [11] Andraos J., Unification of reaction metrics for green chemistry: applications to reaction analysis, *Org. Process Res. & Dev.*, **2005**, 9, p. 149.
- [12] a) Augé J., Détermination mathématique de l'impact environnemental pour une séquence réactionnelle, *Symposium Éco-conception, Chimie pour le développement durable*, FFC, Montpellier, **2007** ; b) Augé J., A new rationale of reaction metrics for green chemistry. Mathematical expression of the environmental impact factor of chemical processes, *Green Chem.*, **2008**, DOI: 10.1039/B711274B.
- [13] a) Lubineau A., Augé J., Queneau Y., Water-promoted organic reactions, *Synthesis*, **1994**, p. 741 ; b) Lubineau A., Augé J., Water as solvent in organic synthesis, *Topics in Current Chem.*, **1999**, 206, p. 1.
- [14] Cornils B., Modern solvent systems in industrial homogeneous catalysis, *Topics in Current Chem.*, **1999**, 206, p. 133.
- [15] a) Chauvin Y., Musmann L., Olivier H., A novel class of versatile solvents for two-phase catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, p. 2698 ; b) Chauvin Y., Olivier-Bourbigou H., Nonaqueous ionic liquids as reaction solvents, *ChemTech*, **1995**, 25, p. 26.
- [16] Bensoussan C., Biocatalyse industrielle, *L'Act. Chim.*, août-sept. **2002**, p. 48.
- [17] Danner H., Braun R., Biotechnology for the production of commodity chemicals from biomass, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, p. 395.
- [18] Chimie sans pétrole, les intermédiaires bio s'invitent dans la chimie, *Infochimie Magazine*, **2006**, 475, p. 6.
- [19] « La chimie des substances renouvelables », *L'Act. Chim.*, nov.-déc. **2002**.
- [20] Ballerini D., Hillion G., Méthanolyse des huiles végétales, *L'Act. Chim.*, nov.-déc. **2002**, p. 64.
- [21] Heming M., Claude d'Onidol S., Glycérol, une croissance de la demande attendue pour 2008, *Infochimie Magazine*, **2006**, 474, p. 40.
- [22] Jones D.T., Woods D.R., Acetone-butanol fermentation revisited, *Microbiol. Rev.*, **1986**, p. 484.
- [23] DuPont et BP s'associent dans le biobutanol au Royaume-Uni, *Infochimie Magazine*, **2006**, 474, p. 23.
- [24] Ménard C., Metabolic Explorer à l'assaut de la chimie de commodité, *ChimiePharma*, **2007**, 375, p. 1.
- [25] Whitesides G.M., Revolutions in chemistry, *Chem. & Eng. News*, **2007**, 85, p. 12.



### Jacques Augé

est professeur à l'Université de Cergy-Pontoise dont il a dirigé l'UFR Sciences et Techniques durant cinq ans. Il est membre de l'UMR 8123 CNRS-ESCOM-UCP\*.

\* Département de chimie, Université de Cergy-Pontoise, 5 mail Gay-Lussac, Neuville-sur-Oise, 95031 Cergy-Pontoise.  
Courriel : [jacques.auge@u-cergy.fr](mailto:jacques.auge@u-cergy.fr)



## Prix spécial division CNRS/division Enseignement-Formation de la SFC « pour une chimie soucieuse de l'environnement »



### Appel à candidature

Un prix spécial, décerné conjointement par le CNRS et la division Enseignement-Formation sera remis à l'occasion des 24<sup>e</sup> Journées pour l'innovation et la recherche dans l'enseignement de la chimie (JIREC) qui se tiendront à Ambleteuse du 14 au 16 mai 2008 (voir p. 57).

Ce prix récompensera la conception d'un **travail expérimental pédagogique** illustrant une ou plusieurs des douze recommandations pour une « chimie soucieuse de l'environnement » (« green chemistry ») (voir la liste sur le site des JIREC\* et également la version de J. Augé en encadré p. 45 de ce numéro). Nous espérons que vous pourrez découvrir ces travaux ensuite dans nos colonnes.

\*<http://www.univ-valenciennes.fr/congres/JIREC2008>

**Date limite de dépôt des candidatures : 15 février 2008.**

# Désorption thermoprogrammée (DTP)

## Définition

Très utilisée en catalyse hétérogène, la désorption thermoprogrammée (ou désorption à température programmée, spectroscopie à température programmée ; sigles anglais usités : TPD ou TPS) est une technique d'étude des espèces adsorbées à la surface d'un solide qui consiste à chauffer progressivement un échantillon de catalyseur préalablement recouvert de molécules adsorbées afin d'observer la désorption de ces molécules provoquée par l'élévation de température. Par exemple, la *figure 1* montre la vitesse nette de désorption de l'oxygène d'un oxyde SnO<sub>2</sub> en fonction du temps [1]. Le programme de chauffage étant souvent linéaire, cette vitesse est alors représentée directement en fonction de la température.

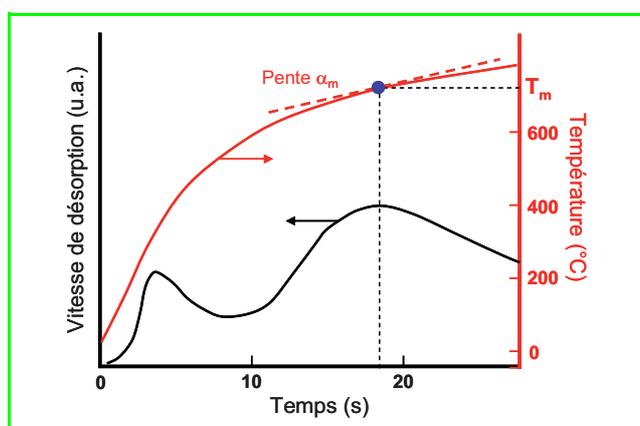


Figure 1 - Spectre de DTP de l'oxygène préalablement adsorbé à 500 °C sur un oxyde SnO<sub>2</sub> (montage apparenté au type a de la *figure 2*, mais sous vide secondaire habituel).

## Montages

La *figure 2* montre le schéma d'appareils types employés en DTP. Seul le montage **a** qui fonctionne sous ultravide garantit que la vitesse de réadsorption des gaz désorbés au cours de la montée en température est négligeable. Il est adapté à l'étude des monocristaux. Les montages **b** et **c**, sous vide secondaire habituel et sous courant de gaz inerte à la pression atmosphérique, respectivement, conviennent à l'étude des catalyseurs en poudre. La spectrométrie de

masse, habituellement quadripolaire, est recommandée pour détecter l'ensemble des composés désorbés. Néanmoins, des détecteurs plus simples comme le catharomètre sont utilisés pour le montage **c**.

## Théorie

La théorie de la DTP a été proposée par Readhead [2] et Carter [3] pour les essais sous vide et par Amenomiya [4] pour les essais sous courant de gaz inerte. Un formalisme permettant de regrouper ces deux approches a été proposé récemment [5]. La position du sommet des pics de DTP donne accès à des grandeurs fondamentales caractéristiques des espèces adsorbées.

Relations valables dans les modèles classiques *sans réadsorption* (éq. 1) ou *avec réadsorption libre* (éq. 2) :

$$\frac{E_d}{RT_m^2} = \frac{nv}{\alpha_m} \theta_m^{n-1} \exp\left(-\frac{E_d}{RT_m}\right) \quad (1)$$

$$-\frac{\Delta H}{RT_m^2} = \frac{nvX}{\alpha_m q_s w k_a} \frac{\theta_m^{n-1}}{(1-\theta_m)^{n+1}} \exp\left(\frac{\Delta H}{RT_m}\right) \quad (2)$$

**Résultats expérimentaux :**

$T_m$  : température au sommet du pic considéré ;  $q_s$  : capacité d'adsorption à saturation de l'espèce adsorbée considérée.

**Grandeurs fondamentales :**

$E_d$  : énergie d'activation de désorption ;  $\Delta H$  : enthalpie d'adsorption ;  $\nu$  : facteur de fréquence de la constante de vitesse de désorption ;  $n$  : ordre cinétique de désorption et d'adsorption ;  $k_a$  : facteur préexponentiel de la constante de vitesse d'adsorption.

**Paramètres expérimentaux :**

$\alpha_m$  : vitesse de montée en température au sommet du pic considéré ;  $\theta_m$  : taux de recouvrement au sommet du pic correspondant aux sites concernés (dépendant essentiellement du taux de recouvrement initial) ;  $w$  : masse de l'échantillon de catalyseur ;  $X$  : conductance entre échantillon et groupe de vide (montage **b**) ou débit volumique (montage **c**).

## Applications

L'utilisation de la DTP est illustrée par trois exemples concernant i) la labilité des espèces oxygénées de surface des oxydes des métaux de transition, ii) l'acidité des zéolithes et iii) la catalyse d'oxydation sélective.

L'application de l'équation (1) au sommet du pic à  $T_m = 670$  °C dans la *figure 1*, avec  $\nu = 10^{13}$  s<sup>-1</sup> conformément à la

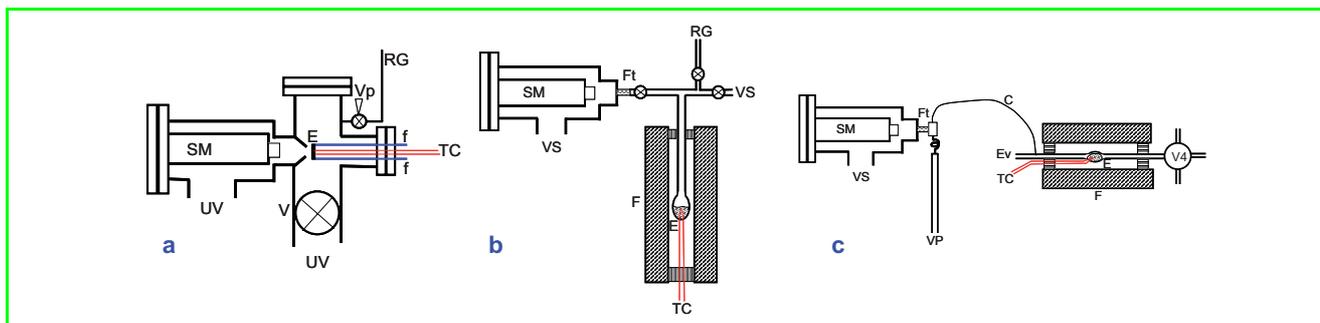


Figure 2 - Montage fonctionnant a) sous ultravide ; b) sous vide secondaire ; c) sous pression atmosphérique.

SM : spectromètre de masse ; UV : ultravide ( $P < 10^{-10}$  mbar) ; VS : vide secondaire ( $P < 10^{-6}$  mbar) ; VP : vide primaire ( $P = 0,1$  mbar) ; E : échantillon ; TC : thermocouple ; f : fil électrique pour le chauffage de l'échantillon ; F : four ; RG : rampe à gaz ; Ft : fuite ; C : capillaire ; V : vanne ; Vp : vanne à pointeau ; V4 : vanne 4 voies ; Ev : évént.

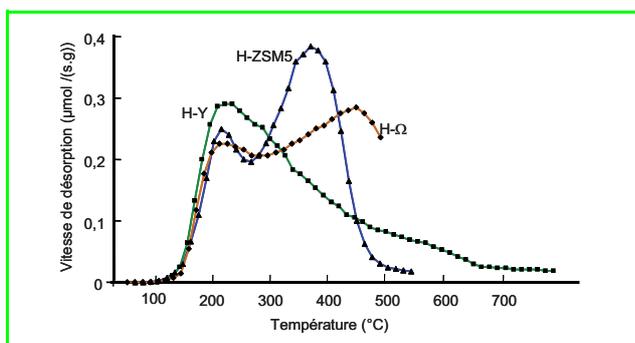


Figure 3 - Spectres de DTP de  $\text{NH}_3$  préadsorbé à  $100\text{ }^\circ\text{C}$  sur trois zéolithes (montage b). Vitesse de montée en température  $\alpha = 4\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ .

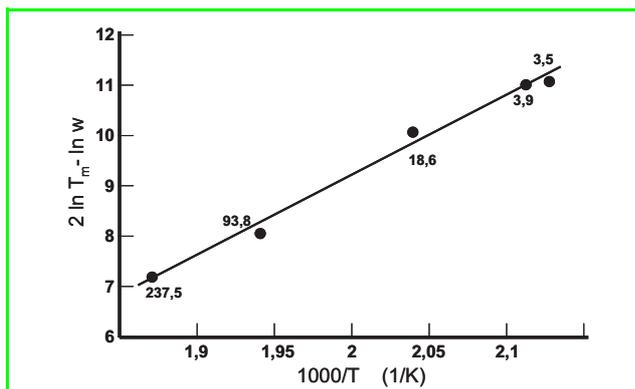


Figure 4 - Détermination de l'enthalpie d'adsorption  $\Delta H$  de  $\text{NH}_3$  adsorbé sur une zéolithe H-Y (pic à  $T_m = 220\text{ }^\circ\text{C}$  dans la figure 3).

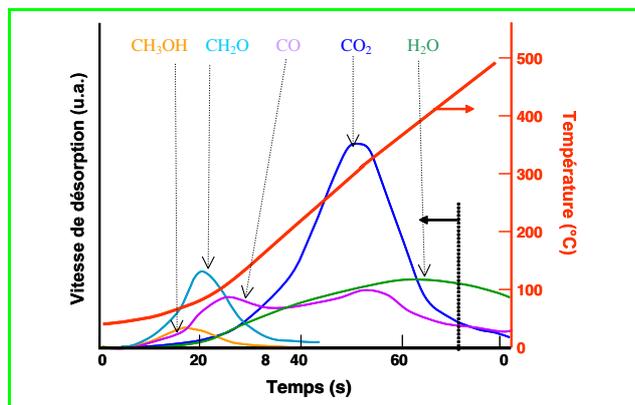


Figure 5 - TPRS du méthanol obtenu avec un montage apparenté au type a, mais sous vide secondaire habituel.

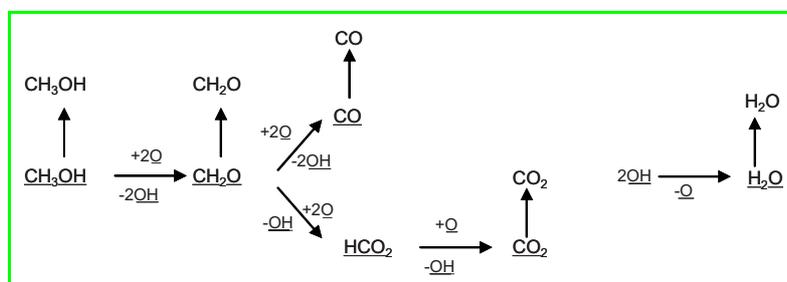


Figure 6 - Mécanisme de l'oxydation ménagée du méthanol sur  $\alpha\text{-Cr}_2\text{O}_3$  préadsorbé oxydé à  $550\text{ }^\circ\text{C}$  (espèces adsorbées soulignées).

théorie d'Eyring pour des espèces adsorbées fixes,  $n = 2$  (espèce ionique monoatomique adsorbée),  $\theta_m = 0,5$ , fournit  $E_d = 250\text{ kJ/mol}$ .

Dans la figure 3, la position des pics de DTP de l'ammoniac pour trois zéolithes renseigne sur la force acide des différentes familles de sites mises en évidence [6].

Cette force est caractérisée par la valeur de l'enthalpie d'adsorption  $\Delta H$  qui peut être déterminée à partir de la dépendance de  $T_m$  avec l'un des paramètres expérimentaux  $\alpha_m$ ,  $w$  ou  $X$  (éq. 2). Ainsi, la figure 4 montre une transformée linéaire de l'équation (2) pour une série d'essais ne différant que par la masse  $w$  (mg) de l'échantillon H-Y. La pente de cette droite fournit la valeur  $\Delta H = -136\text{ kJ/mol}$  [5].

Il arrive que les espèces préadsorbées subissent une transformation chimique à la surface du catalyseur pendant la montée en température. On parle alors de spectroscopie de réaction thermoprogrammée (sigle anglais usité : TPRS), technique particulièrement développée par Madix [7]. Le spectre de la figure 5 montre que le méthanol préadsorbé à température ambiante sur  $\alpha\text{-Cr}_2\text{O}_3$ , oxydé à  $550\text{ }^\circ\text{C}$ , se transforme thermiquement en formol, oxydes du carbone et eau [8].

Ce spectre s'interprète par le mécanisme écrit sous forme de « râteau » branché et présenté à la figure 6 [9]. Ces résultats constituent une base pour l'établissement d'un modèle microcinétique de l'oxydation ménagée du méthanol en formol.

La technique de désorption thermoprogrammée connaît de nombreuses variantes parmi lesquelles on peut signaler une forme intermittente [6], ainsi qu'un mode opératoire sous pression constante du gaz désorbé [10].

## Références

- [1] Joly J.-P., Gonzalez-Cruz L., Arnaud Y., Temperature programmed desorption of labile oxygen from stannic oxide, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, p. 11.
- [2] Redhead P.-A., Thermal desorption of gases, *Vacuum*, **1962**, 12, p. 203.
- [3] Carter G., Thermal resolution of desorption energy spectra, *Vacuum*, **1962**, 12, p. 245.
- [4] Cvetanovic R.-J., Amenomiya Y., Application of a temperature-programmed desorption technique to catalyst studies, *Adv. Catal.*, **1967**, 17, p. 103.
- [5] Joly J.-P., Perrard A., Determination of the heat of adsorption of ammonia on zeolites from temperature-programmed desorption experiments, *Langmuir*, **2001**, 17, p. 1538.
- [6] Gaillard F., Abdat M., Joly J.-P., Perrard A., An intermittent temperature-programmed desorption method for studying kinetics of desorption from heterogeneous surfaces, *Appl. Surf. Sci.*, **2004**, 238, p. 91.
- [7] Madix R.-J., Reaction kinetics and mechanism on metal single crystal surfaces, *Adv. Catal.*, **1980**, 29, p. 1.
- [8] Perrard A., Joly J.-P., Germain J.-E., Reactivity of labile oxygen from chromium oxide ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) with reducing gases. II. Methanol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, p. 208.
- [9] Perrard A., Joly J.-P., A classical model for temperature-programmed superficial reactions, *Vacuum*, **1989**, 39, p. 551.
- [10] Millot B., Methivier A., Jobic H., Adsorption of n-alkanes on silicalite crystals. A temperature-programmed desorption study, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, p. 3210.

## Pour en savoir plus

- Masel R.-I., *Principles of Adsorption and Reaction on Solid Surfaces*, John Wiley & Sons, New York, **1996**, p. 507-555.
- Niemantsverdriet J.-W., *Spectroscopy in Catalysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**, p. 22-36.

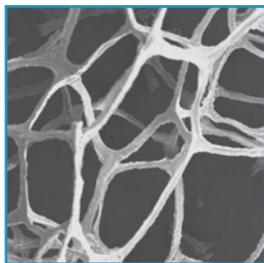
Cette fiche a été préparée par **Jean-Pierre Joly** et **Alain Perrard**, Université de Lyon, CNRS-UMR 5256, Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon, 2 avenue Albert Einstein, 69626 Villeurbanne Cedex.

Courriels : jean-pierre.joly@ircelyon.univ-lyon1.fr ; alain.perrard@ircelyon.univ-lyon1.fr

Les fiches catalyse sont soumises au bureau de la division Catalyse et sont coordonnées par **Jean-François Lambert** (lambert@ccr.jussieu.fr). L'intégralité des fiches est téléchargeable gratuitement sur [www.sfc.fr/DivCata/FichCata.htm](http://www.sfc.fr/DivCata/FichCata.htm) en fichiers pdf.

## Recherche et développement

### Chimie intégrative : une évolution des concepts de chimie douce et de chimie supramoléculaire



Exemple d'architecture complexe obtenue par chimie intégrative : mousse de dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) à cellules polygonaux.

Les concepts et les pratiques en chimie ne cessent d'évoluer. En

1977, Jacques Livage invente la chimie douce avec l'ambition de synthétiser des matériaux en s'inspirant des capacités d'être vivants produisant du verre à partir de silicates en solution, à température ambiante. Jean-Marie Lehn formalise les concepts de la chimie supramoléculaire, dont le principe est d'utiliser des briques moléculaires qui, une fois mélangées en solution, s'assemblent pour donner des édifices de taille nanométrique. Dans la chimie actuelle qui vise à concevoir, à différentes échelles, des architectures de plus en plus complexes, émerge le concept de chimie intégrative, développé en particulier par Rénal Backov au Centre de Recherche Paul Pascal (Unité propre du CNRS de Bordeaux) [1].

À l'heure actuelle, on demande au chimiste d'élaborer des systèmes de formes et de natures variées, présentant des fonctions déterminées que l'on doit pouvoir contrôler. Il doit également être capable de maîtriser la taille et la morphologie de ces systèmes, à différentes échelles. La réalisation d'architectures aussi complexes implique des modes de synthèse transversaux, regroupant des compétences faisant appel à différents domaines de la chimie : chimie douce, supramoléculaire, physico-chimie des systèmes biologiques et des fluides complexes, etc.

On peut considérer la chimie intégrative

comme un mélange et une évolution des concepts de « chimie douce » et de « chimie supramoléculaire ». Les synthèses, réalisées à température ambiante (principe de la chimie douce), vont permettre de faire interagir des systèmes organiques, biologiques et inorganiques en y associant les structures complexes de la matière molle, sans destruction de la matière organique particulièrement sensible aux élévations de température. Par auto-assemblage *via* des liaisons faibles (principe de chimie supramoléculaire), la matière organique va s'organiser et imposer sa morphologie aux entités inorganiques en croissance. C'est le couplage entre matière organique et fluides complexes qui, par exemple, pourra servir d'empreinte à la matière inorganique (dioxyde de titane, silice, etc.), c'est-à-dire lui donner sa forme définitive : ruban, mousse, fibre, bille... La possibilité de faire varier l'empreinte organique et la souplesse des modes d'organisation à différentes échelles permettent littéralement de ciseler la matière et d'imaginer une infinité de morphologies.

Ce nouveau concept de chimie intégrative est, sous certains aspects, une extension des stratégies de synthèses bio-inspirées [2]. D'ailleurs, en sciences du vivant, « physiologie intégrative » et « biologie intégrative » sont aujourd'hui des disciplines affirmées et reconnues, ce qui ne saurait tarder pour la chimie intégrative. Aux États-Unis, la National Science Foundation (NSF) a intégré cette discipline au sein de sa division de chimie sous l'appellation « Integrative Chemistry Activities ».

**C. Cartier dit Moulin et M. Hasler**  
(Département de chimie du CNRS, Communication)

[1] Backov R., *Soft Matter*, 2006, 2, p. 452.

[2] a) Sanchez C., Arribart H., Giraud-Guille M.M., *Nature Materials*, 2005, 4, p. 277; b) Mann S., Burkett S.L., Davis S.A., Fowler C.E., Mendelson N.H., Sims S.D., Walsh D., Whilton N.T., *Chem. Mater.*, 1997, 9, p. 2300.

### Des ciseaux innovants pour couper les molécules

Faire de l'ammoniac nécessite de couper l'une des plus fortes liaisons chimiques connues : la triple liaison qui relie les deux atomes d'azote dans la molécule de diazote. Les catalyseurs qui accomplissent cette coupure impliquent toujours plusieurs centres métalliques. L'équipe de Jean-Marie Basset et leurs collègues du CNRS (1) ont observé un autre mécanisme de clivage, qui repose sur un seul centre métallique.

En effet, pour la première fois, ces chimistes lyonnais ont réussi à dissocier la molécule d'azote sur un seul centre métallique au lieu de plusieurs nécessaires dans le procédé actuel. Il s'agit d'un atome de tantale, très pauvre en électrons, lié à la surface d'une silice par deux liaisons SiO-Ta selon un processus très original. La synthèse de ce type de catalyseurs extrêmement réactifs est le résultat de longues années de recherches en chimie organométallique de surface. Cette discipline a déjà permis de réaliser de nouvelles réactions catalytiques sur d'autres molécules très difficiles à activer, tels le méthane et les alcanes. Notamment, les chimistes lyonnais ont réussi à dépolymériser le polyéthylène, afin de le recycler par exemple. Ils ont également utilisé le méthane pour construire des alcanes plus longs (à plusieurs atomes de carbone), perçus comme l'une des énergies nouvelles de demain. Cette découverte élargit le champ d'application de la chimie organométallique de surface aux produits azotés et aux enjeux industriels et sociétaux qu'ils représentent. Ce travail a été publié dans la revue *Science* du 24 août 2007 (2).

(1) Laboratoire Chimie, catalyse, polymères et procédés (CNRS/Université Lyon 1/CPE Lyon), Laboratoire de chimie (CNRS/ENS Lyon) et Institut Charles Gerhardt (CNRS/Université Montpellier 2/ENSCM).

### Affiches Nobel 2005 et 2006

Les affiches des prix Nobel 2005 et 2006 en chimie et en physique sont arrivées à la SFC :

- Métathèse : une danse moléculaire (chimie 2005)
- Les deux visages de la lumière (physique 2005)
- Le lecteur d'ADN de nos cellules (chimie 2006)
- La première lumière dans l'univers (physique 2006)

• Pour décorer vos bureaux, vos salles de TP, vos couloirs..., vous pouvez les obtenir en envoyant à la SFC (250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris) une enveloppe timbrée à votre adresse (format minimum : 35x25 cm, affranchie à 2,11 € pour une ou deux affiches et 2,90 € pour trois ou quatre affiches). Une diffusion sera aussi organisée dans les sections régionales.

**CHROMOPTIC**  
Le spécialiste en colonnes et accessoires de chromatographie

Sa réactivité, son service technique, ses délais de livraison courts, son **partenariat avec les plus grands constructeurs** (AGILENT, BIOTAGE, CHROMACOL, La-Pha-Pack, SGE...), sa gestion rigoureuse, font de **CHROMOPTIC, une société proche de ses clients.**

  
Warner Reifferscheidt GmbH

  
**Agilent Technologies**

  
**CHROMACOL**

  
**SGE Analytical Science**

  
**Biotage**

  
**VIGIL International**

La Maison Des Services — ZAC De Villejust — Avenue Des 2 Lacs  
91971 COURTABOEUF CEDEX

Téléphone : **01 69 31 41 65**  
Télécopie : **01 60 14 46 92**  
Messagerie : **chromoptic@wanadoo.fr**  
**www.chromoptic.com**

(2) Avenier P., Taoufik M., Lesage A., Solans-Monfort X., Baudouin A., de Mallmann A., Veyre L., Basset J.-M., Eisenstein O., Emsley L., Quadrelli E.A., Dinitrogen dissociation on an isolated surface tantalum atom, *Science*, 2007, 317(5841), p. 1056.

- Source : CNRS, 23/08/2007.  
<http://www2.cnrs.fr/presse/communiquer/1165.htm?&theme=5>

## Collaboration CNRS/Rhodia



Rhodia et le CNRS ont renouvelé, pour une durée de cinq ans, leur accord cadre de collaboration. Cet accord, signé par Catherine Bréchnignac, présidente du CNRS, Arnold Migus, directeur général du CNRS, et Jean-Pierre Clamadieu, directeur général de Rhodia, marque une nouvelle étape de ce partenariat privilégié.

Cette collaboration entre un industriel et le CNRS, initiée en 1975, n'a cessé de se renforcer et de démontrer la complémentarité et les synergies existantes entre la recherche publique et la recherche privée. Dès les années 80, les laboratoires de Rhodia ont accueilli des chercheurs du CNRS pour travailler sur des thèmes aussi variés que la dépollution automobile, les catalyseurs pour la chimie fine ou la modification des surfaces.

Aujourd'hui des chercheurs du CNRS et de Rhodia coopèrent dans trois unités mixtes de recherche : le « Complex Fluid Laboratory » à Bristol (PA, EU), créé en 1996 (physico-chimie des fluides et surfaces), le Laboratoire du Futur à Pessac (microfluidique, voir brève ci-après) et le Laboratoire Polymères et matériaux avancés à Lyon, créé en 2006.

Au cours des années, la coopération entre Rhodia et le CNRS a également pris la forme de consultations régulières, d'intégration chez Rhodia de jeunes chercheurs après des formations par des thèses ou post-doctorats et des contrats de recherches dans les laboratoires du CNRS.

- Source : CNRS, 20/07/2007.  
<http://www2.cnrs.fr/presse/communiquer/1153.htm>

## Erratum

Dans le dernier numéro, « Chimie et patrimoine culturel », tableau I page 87 de l'article d'Ina Reiche *et al.*, les concentrations en carbone et en azote sont respectivement de 60 000 ppm et 40 000 ppm (et non de 6 000 et 4 000).

## Industrie

### Rhodia crée le Pôle Innovation Pierre-Gilles de Gennes

À l'occasion du 75<sup>e</sup> anniversaire de la naissance de Pierre-Gilles de Gennes, prix Nobel de physique 1991, Rhodia a annoncé fin octobre la création du Pôle Innovation Pierre-Gilles de Gennes sur son site de Pessac, dans l'agglomération bordelaise. L'établissement sera officiellement baptisé lors d'une cérémonie le 11 décembre prochain.

Le groupe rend ainsi hommage à cet éminent chercheur qui, pendant vingt ans, a fortement contribué à la stratégie scientifique et technique de Rhône-Poulenc, puis de Rhodia, en tant que membre du Conseil scientifique et du Conseil d'administration.

Pendant toutes ces années, il avait mis son esprit brillant, son rayonnement personnel et son talent pédagogique au service de l'animation scientifique des équipes de recherche, illustrant sa conviction profonde du besoin d'alignement entre enjeux scientifiques, académiques, sociétaux et industriels.

Ce nouveau pôle a pour ambition de devenir la plate-forme d'accueil des nouveaux grands projets d'innovation de Rhodia. Il s'appuiera sur une véritable pépinière de talents dans le domaine de la physico-chimie et des microtechnologies, et accueille déjà le Laboratoire du Futur, une des unités mixtes Rhodia/CNRS/Université de Bordeaux 1, également soutenu par la région Aquitaine et l'État.

Après trois années d'existence, le Laboratoire du Futur est aujourd'hui reconnu internationalement pour le développement de méthodes et de tests originaux miniaturisés permettant d'accélérer la mise au point de nouveaux produits et procédés. Il s'appuie fortement sur l'électronique et l'informatique, et de nouvelles technologies telles que la microfluidique ou la robotique.

## Sécurité et environnement

### Retour sur le symposium Éco-conception

Le symposium « Innover par l'éco-conception pour une chimie durable » a eu lieu les 14 et 15 juin 2007 au Corum de Montpellier, organisé par la Fédération Française pour les Sciences de la Chimie (FFC) avec la Chaire Européenne de Chimie Nouvelle pour un Développement Durable. Cette première manifestation en France sur cette thématique a rassemblé environ 120 participants de six

pays différents, provenant de l'industrie, multinationales ou PME issues de tous les secteurs de la chimie, de l'enseignement supérieur et de la recherche et des organismes publics.

À l'issue des conférences d'ouverture de François Guinot, président de l'Académie des technologies, d'Yves Piétrasanta, premier vice-président de la Région Languedoc-Roussillon, et d'Isabelle Rico-Lattes, directrice du programme interdisciplinaire du CNRS « Chimie pour le développement durable », la première journée de conférences a permis de positionner les enjeux de l'éco-conception dans le contexte d'un développement durable et de dresser un état actuel des méthodes et des référentiels utilisés pour éco-concevoir des produits ou des procédés.

L'éco-conception est en effet une démarche globale centrée sur le produit. Dans son principe, elle consiste à prendre en compte des critères environnementaux et humains dès la phase de conception d'un produit. Ces critères concernent généralement l'ensemble des phases du cycle de vie du produit, à savoir sa production, sa distribution, son utilisation et sa fin de vie.

La deuxième journée a été dédiée à la présentation de succès d'éco-conception qui ont permis de conduire à des innovations stratégiques chez des industriels dans des secteurs très différents de l'amont à l'aval de l'industrie chimique et de remporter des avantages concurrentiels sur leurs marchés respectifs.

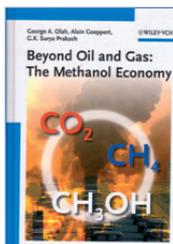
Ce symposium a de plus été une réelle tribune d'échanges sur des thèmes et des enjeux d'actualité : des méthodes d'analyse de cycles de vie aux éco-labels en passant par les filières de fin de vie et de valorisation.

L'ampleur des enjeux du développement durable conduit à une « re-conception » des produits et services. L'éco-conception est la voie pour innover et communiquer dans ce contexte. Les thèmes forts de ce symposium ont montré que l'éco-conception présente une réelle dynamique en expansion dans tous les secteurs de l'industrie. Les acteurs de cette démarche ont exprimé le besoin de conforter la méthode, de développer les outils d'analyse de cycle de vie et les bases de données correspondantes. Ils appellent à des collaborations avec la recherche publique. À tous les niveaux, la chimie possède les éléments-clés pour répondre à ces enjeux.

Une deuxième édition est envisagée avec pour objectif de faire le suivi de la mise en œuvre des avancées dans le domaine.

- [www.fcc-asso.fr/eco-conception](http://www.fcc-asso.fr/eco-conception)

## Livres

**Beyond oil and gas: the methanol economy**

G.A. Olah, A. Goeppert, G.K. Surya Prakash  
304 p., 27 €  
Wiley-VCH, 2006

Les grands débats du moment portent sur le réchauffement climatique et sur les mesures qu'il conviendrait de prendre pour ne pas l'amplifier par l'activité humaine avec les rejets de gaz à effet de serre. Parmi les axes de réflexion, la question de savoir quelle sera la chimie de demain et quelles seront ses matières premières est au premier plan, car le futur épuisement des matières premières fossiles est aussi un sujet de préoccupation.

Ce livre apporte une analyse particulièrement pertinente car il place le développement de la chimie dans le contexte plus large de la disponibilité en énergie dans l'avenir ; en effet, sur les quatorze chapitres de l'ouvrage, dix sont dédiés aux différentes sources d'énergies primaires.

L'introduction nous rappelle le rôle des matières fossiles dans la vie moderne et que l'incitation à l'évolution technologique est fortement dépendante du prix du baril de pétrole. En dessous d'une certaine valeur du brut, les technologies de substitution connues ou à développer ne peuvent connaître de développements industriels, sauf en cas d'économie de crise (Allemagne pendant la guerre ou Afrique du Sud durant l'apartheid). Cette introduction à caractère technico-économique est aussi intéressante en indiquant au lecteur les chiffres de consommation d'énergie dans le monde et en donnant un aperçu des possibilités alternatives. L'ouvrage se poursuit par l'évocation historique de la révolution industrielle avec l'utilisation du charbon, du pétrole et du gaz naturel.

Les chapitres 4 et 5 informent le lecteur sur les réserves des différentes sortes d'énergies fossiles. Actuellement, 86 % de la consommation énergétique sont assurés par les ressources fossiles et les réserves prouvées sont indiquées pour chaque source : charbon, pétrole,

gaz et hydrates de méthane. En ce qui concerne la durée d'exploitation possible de ces réserves, les conclusions des auteurs sont moins pessimistes que ce que l'on peut lire ou entendre en France, mais néanmoins préoccupantes. Le chapitre 6 rappelle l'intérêt des hydrocarbures et offre un petit cours de raffinage. La discussion du chapitre 7 sur le réchauffement climatique ne dure que dix pages mais « ce qui se conçoit bien s'énonce clairement... » et les graphiques, schémas et courbes attribuent à chacun des facteurs ses responsabilités.

La question des sources de substitution : énergie atomique (fission et fusion), éolien, solaire (sous toute ses formes), géothermie, biomasse, marées... est traitée de manière critique et comparative et on ne peut que recommander vivement la lecture de ces pages. Un chapitre entier est consacré à l'hydrogène : production, utilisation, stockage... le rédacteur de ces lignes a appris que la consommation annuelle de 50 Mt provenait pour 30 % du pétrole, 48 % du gaz, 18 % du charbon et seulement 4 % de l'eau. On voit là l'importance qu'il y a de disposer d'électricité à bon marché pour disposer d'un combustible à effet de serre nul.

C'est à partir du chapitre 10 que l'on entre dans le sujet du méthanol. À quoi sert-il ? Comme intermédiaire, comme combustible dans les moteurs à combustion interne, dans les piles à combustible (en produisant de l'hydrogène, mais aussi par conversion directe). Comment peut-on le stocker ? Quels sont ses effets sur l'environnement ? Quelle est sa toxicité ? Le lecteur trouvera des réponses à toutes ces questions.

Les chimistes qui s'intéressent au développement durable (mais n'est-ce pas l'ensemble de notre communauté en ce moment ?) doivent absolument lire le chapitre 12 qui est un cours sur les synthèses du méthanol : on revisite les vieilles réactions à partir du gaz de synthèse, du gaz naturel, mais on voit aussi les possibilités offertes par le méthane dont le livre nous a appris l'abondance sous forme d'hydrates de méthane. Enfin, pour les inconditionnels des ressources renouvelables, le livre décrit les procédés à partir de la biomasse, du gaz carbonique, si pour cette dernière matière première on dispose d'énergie assez bon marché pour traiter des réactions fortement endothermiques. Le livre s'achève par une description d'une pétrochimie basée sur le méthanol.

Avec une excellente bibliographie générale par domaine et une liste de

références importante, cet ouvrage qui offre une analyse des problématiques de l'énergie et de la chimie des matières premières est très original dans sa conception. Son intérêt dépasse largement la chimie du méthanol, et il sera utile aux enseignants, aux étudiants en fin de cycle, et bien entendu à tous les chercheurs qui réfléchissent aux questions de développement futur. Je ferai néanmoins une critique, qui s'adresse non aux auteurs mais à l'éditeur : il est dommage que les illustrations soient privées de leurs couleurs d'origine ; sur un graphique où l'on trouve plusieurs courbes, c'est parfois difficile à suivre !

**Bernard Sillion**

**Physique et chimie de l'atmosphère**

R. Delmas, G. Mégie, V.-H. Peuch (coord.)

639 p., 45 € (avec CD-rom)  
Belin, 2005

En présentant de manière approfondie les phénomènes physiques et chimiques, ce livre s'adresse au spécialiste, mais permet aussi au scientifique curieux (et travailleur) d'appréhender l'état de nos connaissances et donc la qualité de nos capacités de prévisions sur nombre de questions qui concernent la société : la météorologie, le changement climatique, les effets locaux de la pollution de l'air.

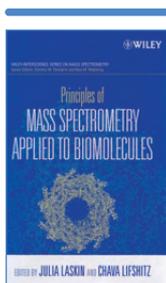
La science de l'atmosphère proprement dite est résumée au chapitre 1, « Dynamique atmosphérique et transport », alors que l'introduction rappelle les données de base essentielles sur la composition chimique de l'atmosphère. Tout au long de l'ouvrage, on revient sur ces références pour l'évaluation des effets des diverses perturbations sur la planète. Les trois chapitres suivants exposent l'état des connaissances sur les principaux phénomènes physiques et chimiques concernés : interaction rayonnement/matière, cinétique chimique homogène ou hétérogène, catalyse, d'une manière suffisante pour soutenir l'application ultérieure aux phénomènes atmosphériques. La chimie atmosphérique étant aujourd'hui indissociable des émissions anthropiques, celles-ci sont discutées au chapitre 5. Les développements de

ces premiers chapitres permettent de présenter aux chapitres 6 et 7 les systèmes chimiques de la stratosphère et de la troposphère.

Les chapitres 8 à 10 sont en quelque sorte des applications de la science qui vient d'être enseignée à des questions concrètes : la pollution de l'air, l'étude des paléo-environnements souvent pris en référence pour apprécier les changements ultérieurs, les changements globaux. Les chapitres 11 à 13 traitent des méthodes utilisées pour les études scientifiques : instrumentation, stations d'observation, modélisation numérique. L'importance politique et sociétale des études du climat (pollution, changement climatique) a conduit les auteurs à introduire un dernier chapitre sur la réglementation et la gestion du milieu atmosphérique.

On le voit, ce livre met le scientifique concerné par l'évolution de la planète en possession de la science nécessaire pour soutenir des décisions, s'il est appelé à un travail d'expertise, pour évaluer le bien-fondé d'analyses ou de prévisions, pour construire un enseignement sur ces matières. Par son niveau et son caractère complet, il se place au-delà des demandes inspirées par la simple curiosité. Cet ouvrage constitue une remarquable référence scientifique et, comme tel, ne se démodera pas malgré l'actualisation constante des questions pratiques liées au changement climatique.

Paul Rigny



### Principles of mass spectrometry applied to biomolecules

J. Laskin, C. Lifshitz (eds)  
687 p., 83,50 £  
Wiley, 2006

Depuis que les méthodes d'ionisation modernes, incluant l'électrospray et le MALDI, ont permis d'étudier par spectrométrie de masse des assemblages moléculaires complexes de grandes tailles, le champ d'application de cette méthode d'analyse, longtemps cantonné aux petites molécules facilement vaporisables sous vide, s'est considérablement étendu et inclut désormais de nombreuses classes de molécules

intéressant les sciences de la vie, comme le rappellent les auteurs dans leur préface. L'objet de ce livre est de réunir les contributions d'acteurs de premier plan pour dresser un bilan des avancées de la spectrométrie de masse dans ces nouveaux domaines ; les ouvrages sur ces questions étant rares, il est particulièrement bienvenu. Son intérêt est également de rassembler des études théoriques fondamentales et d'autres plus appliquées, mettant en avant des résultats expérimentaux.

Le livre se divise en trois parties : la première est consacrée aux études structurales des biomolécules en phase gazeuse ; la seconde s'attarde sur les phénomènes physico-chimiques liés à l'activation, la réactivité et la dissociation des biomolécules ; la troisième enfin, qui est la plus courte, traite des aspects thermodynamiques en phase gazeuse. Bien que le titre indique des applications aux biomolécules, l'ouvrage reste principalement focalisé sur l'analyse des protéines ; les autres classes de biomolécules telles les sucres ou les acides nucléiques ne sont que rarement abordées.

Si certains chapitres abordent des thèmes assez pointus, comme l'étude au chapitre 2 de la structure électronique des clusters Fe-S, une majorité d'entre eux constitue des revues générales bien documentées, permettant au

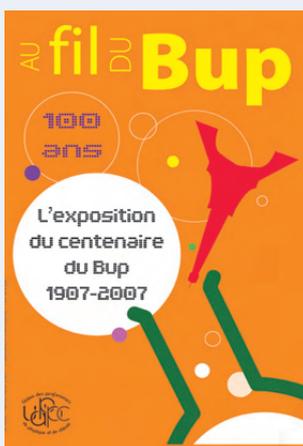
lecteur de s'initier aux sujets traités. Ainsi le chapitre 8 par Wysocki *et col.* est consacré à une revue concise mais détaillée des mécanismes de fragmentation des peptides ; le chapitre 12 par Cooks *et col.* décrit les processus d'activation par collision douce avec une surface (« ion soft landing ») ; le chapitre 13 par Zubarev est intégralement consacré aux mécanismes et aux applications de la dissociation des protéines induite par capture d'électrons. La troisième partie inclut une revue générale détaillée par Wesdemiotis et Wang des divers aspects de la thermochimie de petites biomolécules, et un chapitre rédigé par Laskin sur les phénomènes énergétiques et entropiques mis en jeu au cours de la dissociation en phase gazeuse des protéines.

Ce recueil d'articles, qui fut le dernier travail de Chava Lifshitz, décédée en 2005, et fut achevé par l'une de ses élèves, Julia Laskin, est un hommage rendu à Mme Lifshitz. Le résultat est un ouvrage de grande qualité qui dresse un bilan impressionnant des perspectives de la spectrométrie de masse pour l'analyse des protéines, et qui sera utile aux chercheurs utilisant la spectrométrie de masse pour l'analyse protéomique.

Patrick Arpino

### 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° 897 (1) (octobre 2007)

- Le Bup en 1939, par A. Gilles.
- Contrôle qualité d'un vin : quelques manipulations simples réalisables en classe de terminale spécialité, par J. Jezequel, H. Monin-Soyer.

#### N° 897 (2) (octobre 2007)

Énoncés des concours 2007

- Agrégation de sciences physiques (concours externe et interne).
- CAPES de sciences physiques (concours externe et interne).

#### N° 898 (novembre 2007)

Numéro spécial « Au fil du BUP »

L'exposition du centenaire du BUP 1907-2007

- 2007 : le Bup, revue scientifique et relais de la vie de l'association, par J.-C. Jacquemin.

- Enseignement et histoire des sciences, par G. Torchet.
- Pratiques et démarches expérimentales, par M. Goffard.
- Faire vivre le labo, par M.-H. Boulet, J.-P. Boulet.
- La sécurité au laboratoire, par M. Ficheux.
- L'émergence de la chimie, par M. Gouedard.
- L'enseignement de la chimie organique, par B. Proust.
- Les olympiades nationales de la chimie, par M. Boyer.
- L'enseignement technologique, par M. Sonnevillle, J. Winther.

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

26-30 mai 2008



## GE*Cat*-Div*Cat* 2008

Hammamet (Tunisie)

Le Groupe d'Étude en Catalyse fête son 40<sup>e</sup> anniversaire, avec trois thèmes au programme :

- Méthodes avancées de caractérisation des systèmes catalytiques (spectroscopies *in situ* et *operando*, sciences des surfaces...);
- Nouveaux matériaux catalytiques pour le raffinage;
- Bioressources (énergie, transports, chimie...).

**Date limite de soumission : 11 janvier 2008**

- <http://www.gecat.fr>

15-17 janvier 2008

## Microencapsulation of flavours

Industrial workshop

Sion (Suisse)

- <http://bioencapsulation.net/wmf>

21-22 janvier 2008

## CO<sub>2</sub>-Capture

Utilization and sequestration

Frankfurt am Main (Allemagne)

- <http://events.dechema.de/events/co2.html>

21-23 janvier 2008

## Journées sol-gel 2008

Sol-gel et polymères : un mariage réussi

Tours

- [http://www.solgel.fr/fr/conferences\\_2008.htm](http://www.solgel.fr/fr/conferences_2008.htm)

22-24 janvier 2008

## Préventica Lille 2008

Hygiène-sécurité et santé au travail

Lille

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

28-29 janvier 2008



## SFC*coord* DIJON 2008

Dijon

Journées de la division Chimie de coordination communes avec les Journées de la section régionale SFC-Bourgogne-Franche-Comté

(voir *L'Act. Chim.*, 312-313, p. 128)

- <http://www.u-bourgogne.fr/icmub/sfccoord>

4-7 février 2008

## ICDDD 2008

1<sup>st</sup> International conference on drug design and discovery

Dubai (Émirats Arabes Unis)

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

5-7 février 2008



## Glucidoc

1<sup>er</sup> Congrès pluridisciplinaire sur les glucides

Cap Hornu

(voir *L'Act. Chim.*, 312-313, p. 128)

- <http://glucidoc.2008.free.fr>

6-7 mars 2008

## BioPMat 2008

Biopolymers: sources, transformation, production and innovating applications

Veracruz (Mexique)

- <http://www.fesi.org.mx/iict/biopmat/indexen.html>

9-14 mars 2008

## 3<sup>e</sup> École Énergies et recherches

Fréjus

- <http://eer2008.in2p3.fr>

26-28 mars 2008

## The importance of polymer science for biological systems

Faraday discussion 139

York (Royaume-Uni)

- <http://www.rsc.org/ConferencesAndEvents/RSCConferences/FD139>

31 mars-3 avril 2008



## GFEC 2008

Journées scientifiques du Groupe Français d'Étude des Carbones

Chambon-sur-Lac

- <http://www.univ-bpclermont.fr/CONGRES/gfec2008>

2-3 avril 2008

## Detergency and cosmetics

CED annual meeting

Barcelone (Espagne)

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

5-9 mai 2008

## IFAT 2008

Salon de l'environnement et de la dépollution

Munich (Allemagne)

- <http://www.ifat.de>

7-10 mai 2008

## 6<sup>th</sup> International symposium on group five elements

Poznan (Pologne)

- <http://www.g5.amu.edu.pl>

13-16 mai 2008

## CFB9

9<sup>th</sup> International conference on circulating fluidized beds

Hambourg (Allemagne)

- <http://www.cfb9.org>

13-16 mai 2008

## SBCN 2008

11<sup>th</sup> International symposium on biochromatography

La Grande Motte

- [http://sbcn2008.free.fr/SBCN\\_2008/Welcome.html](http://sbcn2008.free.fr/SBCN_2008/Welcome.html)

14-16 mai 2008



## 24<sup>e</sup> JIREC

Journées pour l'innovation et la recherche dans l'enseignement de la chimie

Ambleteuse

Organisées cette année par les universités du Nord Pas-de-Calais, avec pour thème :

« Valorisation et cycle de vie de la matière minérale ».

- <http://www.univ-valenciennes.fr/congres/JIREC2008>

15-17 mai 2008

## CSM6

6<sup>th</sup> International conference on material sciences

Beyrouth (Liban)

- <http://www.ul.edu.lb>

15-17 mai 2008

## CEFood 2008

4<sup>th</sup> Central European congress on food

Cavtat (Croatie)

- <http://www.pbn.hr/CEFood2008>

18-23 mai 2008

## HTCPM 2008

7<sup>e</sup> International symposium high-temperature corrosion and protection of materials

Les Embiez

- <http://www.htcpm-2008.uhp-nancy.fr>

29 mai-1<sup>er</sup> juin 2008

## ESAT 2008

23<sup>rd</sup> European symposium on applied thermodynamics

Cannes

- <http://www.esat2008.com>

16-20 septembre 2008



## 2<sup>nd</sup> EuCheMS Chemistry Congress

Chemistry: the global science

Turin (Italie)

- <http://www.euchems-torino2008.it>

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

## Compte rendu de l'Assemblée générale (Paris, 27 septembre 2007)

**Rapport moral du Président Armand Lattes**

Cette Assemblée générale sera la dernière que j'aurais eu l'honneur de présider. Au moment où se terminent mes fonctions, je voudrais tout d'abord remercier l'équipe qui, autour de moi, a été le moteur principal de l'animation de notre Société. Cette équipe – permanents de la SFC, membres du Bureau, bénévoles, ainsi que toutes celles et tous ceux qui ont apporté leurs compétences – a œuvré d'une façon exemplaire. Je voudrais donc assurer toutes ces personnes de ma reconnaissance et leur dire quel a été mon plaisir de travailler avec elles. J'ai une pensée particulière pour Arlette Lavergne qui, après 41 ans d'activité, va prendre une retraite méritée. Elle est la mémoire de notre Société, qui lui doit beaucoup. Un grand merci de nous tous. Cécile Carret va lui succéder, à qui Arlette Lavergne a passé les consignes. L'avenir est assuré.

Si j'avais un souhait à faire, ce serait celui de voir récompenser les efforts de cette équipe par des adhésions toujours plus nombreuses : ce n'est malheureusement pas le cas et notre Société, comme beaucoup de sociétés savantes en France, ne présente pas à l'extérieur une force correspondant au potentiel français. Cela est très dommageable compte tenu du rôle toujours plus important que nous sommes amenés à jouer dans la vie scientifique française. C'est qu'en effet, le rôle de notre association ne se borne pas à une « épicerie » interne, ni à des activités limitées à l'intérieur de notre périmètre. Non, nous sommes constamment consultés par les différents Ministères et sommes présents, à divers titres, au sein d'organismes de réflexion, mais aussi de décision. Ainsi, comme je le développerai plus loin, nous travaillons aussi bien avec les différents Ministères concernés qu'avec l'ANR et, bien sûr, le CNRS.

Toutes ces actions, et d'autres que je vais détailler, sont évoquées dans les réunions régulières du Bureau, qui rassemble ses membres tous les quinze jours environ. Nos discussions portent évidemment sur la vie de la Société, mais elles nourrissent également un certain nombre de réflexions générales sur notre discipline, réflexions aboutissant souvent à des propositions. Au plan national, après les conclusions du rapport Garrigue, présentées publiquement en mai 2005, le ministre François Loos s'est employé à mettre très rapidement en place les instruments que ce rapport proposait et à lancer les actions qu'il préconisait. Je citerai seulement deux champs d'applications : la mise en place du Conseil stratégique de l'industrie chimique (COSIC) et la création d'un prix pour « l'innovation en chimie pour le développement durable », qu'il a été décidé de nommer « Prix Pierre Potier » à la mémoire de ce grand chimiste, inventeur de plusieurs médicaments anticancéreux à partir d'extraits végétaux. Par la mise en place du COSIC, et afin de disposer des instruments nécessaires pour nourrir les réflexions du Comité, trois sous-groupes, dont deux scientifiques, ont été mis en place : l'un travaillant, à partir des ressources, à définir les stratégies d'accompagnement pour la recherche (CDI), l'autre s'efforçant de définir le rôle des filières et des programmes dans la politique de recherche. La SFC est présente dans ces deux sous-groupes, qu'elle nourrit à partir des compétences de ses membres, mais d'où elle retire aussi des informations que nos organes de communication peuvent ensuite présenter aux adhérents.

**Fédération Française pour les Sciences de la Chimie**

Lors des rapports précédents, j'avais fait état de l'évolution des structures communes destinées à accueillir l'ensemble de notre communauté : sociétés industrielles et sociétés savantes. L'origine de ce rassemblement fut la création de la Conférence Pasteur, puis la Fédération Française des Chimistes (qui regroupait trois sociétés savantes : SFC, SCI, SFGP), et enfin, avec le même sigle FFC, la Fédération Française pour les Sciences de la Chimie – une appellation compliquée, destinée à rassembler jusqu'aux sociétés utilisant la chimie mais dont l'image serait censée pâtir de ce mot.

Une première approche consistait à réunir les deux champs qui s'étaient séparés en 1917 : la chimie industrielle et la chimie dite académique, la première représentée essentiellement par la SCI et la seconde par la SFC. C'est maintenant chose faite ! Avec François Guinot, président de l'Académie des Technologies, nous avons œuvré en ce sens. J'ai été amené à prendre la présidence de la SCI et nous avons procédé au transfert des activités, du personnel et des locaux de cette société : le personnel et les locaux sont désormais ceux de la FFC, et les activités, de deux ordres, ont été réorganisées de la façon suivante : accueil des sociétés industrielles par la FFC, accueil des individus par la SFC. Pour cela, une division de Chimie industrielle a été créée. Elle a démarré de façon parfaite, sous la présidence d'Olivier Homolle, président de BASF France. Une de ses missions consiste à réhabiliter l'enseignement de la chimie industrielle. Dans le même temps, compte tenu de l'évolution des techniques, un groupe de Biotechnologie a été mis en place à la SFC.

Revenons sur le rôle de la FFC : un projet pluriannuel a été retenu qui s'efforce de présenter tous les aspects concernant la chimie et le développement durable, à partir de cinq groupes chargés d'animer les différents thèmes. En mars 2006, un colloque organisé à la Maison de la Chimie a permis le lancement de l'opération. À l'heure actuelle, la FFC accueille la plupart des grandes sociétés industrielles et certaines PME commencent également à la rejoindre ; il en est de même des sociétés savantes qui participent à cet ensemble. Le futur suppose d'être encore plus exhaustif et, surtout, d'associer de façon plus étroite les différents organismes et sociétés aux travaux et à la marche de la FFC.

**L'état actuel de la SFC**

Notre Société fonctionne, à mon avis, particulièrement bien ! Les divisions scientifiques rassemblent leurs adhérents ; à l'exception de la région Île-de-France, les régions ont une vie scientifique intense ; il n'y a pas de problèmes financiers importants, notre comptable Joseph Elkrieff peut en témoigner. Les clubs de jeunes sont bien fréquentés.

Le problème fondamental, qui n'est pas seulement le nôtre mais celui de la plupart des associations en France, est celui du nombre d'adhérents – dont Nadine Colliot, qui est en charge de cette activité, nous rappelle régulièrement l'évolution –, et du manque d'intérêt de nos collègues pour la vie associative. Ce n'est donc pas le revenu des cotisations qui nous permet de vivre et d'agir, mais fort heureusement, grâce à la lucidité de mes prédécesseurs, notre participation aux journaux européens et à la maison d'édition EDP Sciences. Je vous rappelle, et

vous demande de rappeler à tous nos collègues, que désormais, nos revenus issus des journaux européens sont proportionnels au nombre d'articles français qui y sont publiés. Les indices d'impact augmentant sans cesse, ces journaux doivent avoir notre préférence lors de la publication de nos travaux.

**• La communication**

La communication fonctionne aussi très bien. Que ce soit par le biais de *L'Actualité Chimique*, dont le rédacteur en chef, Paul Rigny, entouré d'une excellente équipe composée de Séverine Bléneau-Serdel et de Roselyne Messal, anime avec bonheur le fonctionnement, ou par le site de la SFC, conçu et animé par Marie-Claude Vitorge, consulté par un nombre toujours croissant d'internautes (80 000 par mois en 2006). *L'Actualité Chimique* se développe à partir d'une vaste politique de partenariat extrêmement efficace. Pour rappel : le plan financier 2006 a permis de lancer la collection « AC Livres » et la numérisation des anciens numéros (de 1973 à 1999) par l'INIST. De plus, il est désormais possible d'acheter *L'Actualité Chimique*, ou tout article de son choix (de 2001 à 2007), en version électronique.

**• L'action d'aide à l'emploi**

Je voudrais souligner le rôle que joue Marie-Claude Vitorge, en association avec Nicole Leray, auprès des jeunes en recherche d'emploi. Dans toutes les manifestations où ces jeunes peuvent être présents, elles sont là pour les aider à rédiger leurs CV. Les jeunes sont également accueillis lors de réunions hebdomadaires à la SFC pour partager leurs expériences et être conseillés individuellement. C'est un travail admirable qui très souvent porte ses fruits.

**• La représentation**

Le rôle de représentation est une autre des missions de la SFC : partout où on nous le demande, nous sommes présents ; dans des manifestations reprenant nos propres thématiques bien sûr, comme les Olympiades, mais aussi auprès de nos collègues industriels lors de journées parlementaires.

« Matériaux 2006 » (13-17 novembre, Dijon) : en 2006, nous avons été parmi les organisateurs du congrès sur les matériaux, très réussi, avec près de 1 600 participants.

« 1<sup>st</sup> European Chemistry Congress » (27-31 août 2006, Budapest) : 2006 a également été l'année du premier grand congrès européen organisé par l'EuCheMS à Budapest, lequel a été un succès total. Pour rappel, l'European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS) est l'organisation professionnelle européenne où se retrouvent 50 sociétés savantes (dont la SFC), 36 pays et 150 000 chimistes. Elle est dotée depuis peu de nouveaux statuts, d'un correspondant sur place (son siège est à Bruxelles) et d'une lettre périodique, « *EuCheMS Newsletter* ». Elle est actuellement présidée par Giovanni Natile, ancien président de la Société chimique italienne. Nous participons aux activités de l'EuCheMS grâce à l'action de cinq de nos représentants et à la présence dans les workshops thématiques de membres de notre société. Pour ce premier congrès européen, nous avons souhaité une forte participation française : outre notre aide matérielle aux organisateurs, nous avons accordé environ 45 bourses à de jeunes chercheurs français pour qu'ils puissent se rendre à Budapest. La rencontre entre jeunes, à cette occasion, se poursuit, indépendamment de toute autre manifestation, et un

réseau européen de jeunes chimistes a été constitué où nos jeunes sont très bien représentés par Muriel Hissler, de Rennes. Selon les statuts de ce réseau, seuls sont acceptés les jeunes de moins de 35 ans ; c'est donc parmi les nouveaux docteurs, anglophones, que nous chercherons nos représentants. Le prochain congrès européen aura lieu en 2008, à Turin, et c'est Igor Tkatchenko qui en assure l'organisation.

#### • Le C6

Toujours dans le cadre de nos relations internationales, nous avons, cette année 2007, en marge des cérémonies commémorant le 150<sup>e</sup> anniversaire de la fondation de notre Société, accueilli le « C6 ». Le C6 est le groupe formé par les « 6 majors societies in chemistry » : États-Unis (160 000 membres), Grande-Bretagne (44 000 membres), Allemagne (25 000 membres), Pays-Bas (18 000 membres), Japon (15 000 membres) et... la petite dernière SFC (< 4 000 membres !). Soit au total environ 300 000 chimistes. L'année 2006 a donc vu une partie de nos activités tournées vers la nécessité de cet accueil [NDLR : voir *L'Act. Chim.*, 311, p. 62].

#### • SFC07

Il en a été de même concernant la préparation des cérémonies du 150<sup>e</sup> anniversaire. Je voudrais souligner ici l'excellent travail d'Igor Tkatchenko et de Marie-Claude Vitorge qui, à eux deux, ont assuré la majeure partie des innombrables tâches – administratives, matérielles et scientifiques – liées à l'organisation, accompagnés par l'ensemble de l'équipe de la SFC, permanente ou bénévole. Merci à toutes et à tous !

#### • Le « livre des présidents »

En marge de ces manifestations, un grand projet a vu le jour : réaliser le « livre des présidents », ouvrage qui raconte la vie et l'œuvre de tous ceux qui, depuis Jacques Arnaudon en 1857 jusqu'à moi-même, ont assuré la présidence de notre association. Les anciens, Louis Pasteur, Marcelin Berthelot, Henri Moissan et bien d'autres, nous ont laissé un formidable héritage que vous pourrez découvrir à la lecture de ce livre, dont la parution est prévue en novembre 2007.

#### • Nouveaux statuts

2006, enfin, a vu paraître les nouveaux statuts (définis près de 18 mois au préalable). Je ne parlerai que de deux points particulièrement importants, qui concernent les différentes représentations de nos instances : la participation des jeunes à notre Conseil d'administration, l'élection du président par le CA et non plus au suffrage universel. Ces deux points permettent d'éclaircir une situation que nous voulions plus nette.

#### • Société Chimique de France

Un choix controversé fut celui de changer le nom de « Société Française de Chimie » (SFC) en « Société Chimique de France » (SCF) ! Cela correspondait à deux événements : 1) le retour de la chimie industrielle au sein de la société après un éloignement de près de 90 ans, rétablissant ainsi la structure initiale, cette dernière pouvant donc reprendre son nom d'origine ; 2) la dissolution de la SCI que nous voulions illustrer par la création d'une nouvelle société plutôt que de voir la disparition pure et simple d'une société qui a enrichi la vie scientifique de notre pays au long de ces 90 années.

Pour terminer, permettez-moi de me livrer à quelques réflexions et d'exprimer quelques souhaits. Notre communauté scientifique mérite mieux qu'une représentation inférieure à 4 000 membres, je l'ai déjà dit plus tôt ! Quand 40 % des directeurs de laboratoires ne sont pas membres de la SFC, comment inciter les membres de ces laboratoires à nous rejoindre ? Comment imposer notre présence au C6, à l'EuCheMS, avec des effectifs aussi faibles ? Je vous demande d'œuvrer pour que l'on cesse d'entendre « être membre, à quoi ça sert ? » Être membre de la SFC (ou SCF), c'est contribuer au poids que nous représentons auprès des responsables nationaux et internationaux. C'est montrer notre appartenance à une communauté intellectuelle. C'est aussi une forme de solidarité entre nous tous. Dans les années 50-60, c'était un honneur ! Que cela le redevenne...

Au niveau européen, affirmons notre volonté de continuer de contribuer à l'effort général pour aider notre discipline à être acceptée par tous. Continuons à être présents et œuvrons pour la réalisation d'œuvres communes en enseignement (Euromaster, Eurochemists...), en recherche et en actions de communication.

Profitons aussi de l'opportunité que constitue la francophilie de nos collègues d'Europe centrale et des pays de l'Est, afin de renforcer les liens qui ont déjà été tissés et qui le méritent. Dans un souci de promotion d'une chimie francophone, aidons les chimistes du continent africain, de tout le continent africain, dans leurs efforts pour mettre en place une structure destinée à aider le développement de la recherche chimique en Afrique.

Mais surtout, continuons à être les témoins de l'importance de notre discipline auprès du public, des médias, des autorités. Répondons simplement par l'exemple aux attaques que nous subissons, donnons partout l'image sereine d'une communauté fière de rassembler des chimistes et qui n'a pas peur de revendiquer ce nom.

#### Rapport du Trésorier (Bernard Pierrelle)

L'exercice 2006 n'a été marqué par aucun événement exceptionnel pour ce qui est des manifestations organisées par la SFC. Il se solde par un résultat net positif de 33 505,33 €, dû en grande partie à l'augmentation en 2006 par rapport à 2005 du poste « redevances éditeurs », la revue ABC (Analytical and Biological Chemistry) ayant eu un apport financier notable (46 K€) qui a permis de compenser la diminution des recettes provenant des cotisations des membres (baisse du nombre des adhérents : 3 584 en 2006 contre 3 786 en 2005).

#### Rapport du Commissaire aux comptes

Dans son rapport général, le Commissaire aux comptes certifie sans réserve les comptes de l'exercice 2006 tels que présentés. Dans son rapport spécial, à propos des conventions passées entre la SFC et sa filiale à 20 %, la société EDP Sciences, le Commissaire aux comptes signale que ces conventions ont été conclues à des conditions normales.

#### Budget 2007

Hors incidences financières et comptables des manifestations prévues en juillet 2007 (150<sup>e</sup> anniversaire, réunion C6 et congrès SFC07), le budget 2007 présente *in fine* un résultat positif

de 45 051 €, en tablant sur un exercice assez similaire dans ses composants, tant en recettes qu'en dépenses, à l'exercice précédent.

#### Approbation des résolutions

Les trois résolutions suivantes ont été votées à l'unanimité :

#### Résolution n° 1

Ayant pris connaissance du compte d'exploitation de l'exercice 2006 et du bilan au 31 décembre 2006, arrêtés par le Conseil d'administration, du rapport du Trésorier et de celui du Commissaire aux comptes, l'Assemblée générale approuve les dits comptes, se clôturant par un bénéfice de 33 505,33 €. Elle donne quitus de leur mandat aux membres du Conseil d'administration.

#### Résolution n° 2

L'Assemblée générale approuve l'affectation suivante du bénéfice de l'exercice 2006, soit 33 505,33 € :

1. au compte « Fonds associatifs sans droit de reprise » : 10 % des revenus des biens de l'association (article 15-3 des statuts) diminués des sommes allouées aux Grands Prix (article 8 du Règlement intérieur), soit la somme de 6 681,80 € ;
2. au compte « Report à nouveau » le complément algébrique conduisant au résultat 2006 à affecter, soit 26 523,53 €.

Cette affectation faite, le compte « Fonds associatifs sans droit de reprise » passera de 1 764 852,21 € au 31/12/2005 à 1 771 834,01 € au 31/12/2006. Quant au « report à nouveau », il passera, aux mêmes dates, de 188 172,63 € à 214 696,16 €.

#### Résolution n° 3

Ayant pris connaissance du compte du résultat prévisionnel pour l'exercice 2007, l'Assemblée générale approuve ce budget dégageant un bénéfice de 45 051 €.

#### Élections au Conseil d'administration

L'Assemblée générale a élu pour trois ans douze administrateurs : Jean-Claude Bernier, Jean-Claude Brunie, Michel Che, Mireille Defranceschi, Gérard Férey, Muriel Hissler, Olivier Homolle, Claude Millot, Nicole Moreau, Paul Rigny, Christine Travers, Thomas Zemb [NDLR : voir *L'Act. Chim.*, 312-313, p. 126].

Jean-Claude Brunie, Secrétaire Général

#### La SFC a un nouveau Bureau

Le 6 novembre dernier, les membres du Conseil d'administration ont élu :

Président : Olivier Homolle.

Vice-présidents : Jean-Claude Bernier, Michel Che, Gérard Férey.

Secrétaire général : Jean-Claude Brunie.

Trésorier : Bernard Pierrelle.

Rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique* : Paul Rigny.

Jean-Claude Bernier et Gérard Férey seront plus directement en charge de toutes les questions « Enseignement supérieur et Recherche », et Michel Che des questions « Europe ».

Quatre chargés de mission renforceront ce Bureau : Marc Taillefer coordonnera les sections régionales ; Mireille Defranceschi et Edmond Amouyal prendront en charge le dossier « Énergie » ; Nicole Moreau assurera la liaison avec l'IUPAC ; Edmond Amouyal a également accepté de relancer la section régionale Île-de-France.

#### Partenariat L'Actualité Chimique-La Recherche

Comme vous pourrez le découvrir sur le bulletin de renouvellement 2008, *L'Actualité Chimique* et *La Recherche* se sont associées pour offrir aux membres de la SFC un abonnement couplé au prix exceptionnel de 65 € (tarif réservé à la France métropolitaine).

## Auteurs

- Abadie M. J.M.**, Un exemple de collaboration scientifique France-Kazakhstan dans le domaine des polymères (306, p. 4).
- Akhmetov T.Z.**, voir Abadie M. J.M. (306, p. 4).
- Aldebert P.**, Light, additifs et chimie : pourquoi tant de haine ? (310, p. 8).
- Amouyal E.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 5)/Énergie solaire : énergie du futur ? : introduction (308-309, p. 40).
- André C.**, La (bio)chromatographie pour la reconnaissance moléculaire : une méthode d'analyse efficace (314, p. 11).
- Anzala F.**, L'activité *in vivo* de l'aspartate kinase : étude par suivi isotopique (<sup>15</sup>N) (305, p. 17).
- Arimondo P.B.**, 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 (311, p. 21).
- Arntz Y.**, Les polymères utilisés dans le domaine des biomatériaux : de la fonctionnalisation de surface à l'ingénierie tissulaire (310, p. 20).
- Arpino P.**, Les multiples facettes de la chimie analytique (314, p. 3).
- Aucouturier M.**, Métaux, métallurgie et traitements de surface. Introduction (312-313, p. 53)/voir Mathis F. (312-313, p. 78).
- Augé J.**, La chimie au cœur du développement durable. Un message à faire passer dans l'enseignement et la société (314, p. 44).
- Aukauloo A.**, Water photolysis by molecular biomimetics (308-309, p. 42).
- Bach M.**, Prévention de l'altération de monuments historiques en pierre due à la corrosion d'armatures métalliques : étude du comportement et de l'efficacité d'inhibiteurs de corrosion (312-313, p. 12).
- Bacqueville D.**, voir Mavon A. (308-309, p. 35).
- Ball V.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Banaigs B.**, La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes (306, p. 7).
- Barberi-Heyob M.**, La thérapie photodynamique (308-309, p. 26).
- Baron S.**, Dispersion de métaux lourds dans l'environnement d'ateliers médiévaux (305, p. 6).
- Bataille X.**, La chimie extraordinaire de Jules Verne (304, p. 30)/Mise au point d'une optimisation de séparation en CLHP. Séparation de cinq bases nucléiques : adénine, thymine, uracile, cytosine et guanine (314, p. 30).
- Baudoin O.**, Synthèse de molécules chirales inspirées de produits naturels et à visée anticancéreuse (307, p. 11).
- Bazot C.**, voir Bataille X. (314, p. 30).
- Behmenyar G.**, voir Demirci U.B. (306, p. 19).
- Bellemin-Laponnaz S.**, Symétrie  $C_3$  et catalyse : application de ligands tris(oxazolines) dans des réactions énantiosélectives (307, p. 16).
- Benkirane-Jessel N.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Benoit-Marqué F.**, voir Maurette M.-T. (308-309, p. 76).
- Bertrand L.**, Le synchrotron : un outil polyvalent pour l'étude chimique des matériaux du patrimoine (312-313, p. 105).
- Bezdetnaya-Bolotina L.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Beudon C.**, voir Olivier D. (306, p. 32).
- Bigot J.-Y.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Bijeire L.**, voir Vicendo P. (308-309, p. 15).
- Biron I.**, La tête égyptienne en verre bleu du musée du Louvre : la découverte d'un faux (312-313, p. 47).
- Bléneau-Serdel S.**, Un prix pour encourager les femmes scientifiques (307, p. 6).
- Blondel-Mégrelis M.**, Esquisse pour une histoire de la Société chimique, 1857-2007 (310, p. 1)/Auguste Laurent (1807-1853) : chimiste bicentenaire et inconnu (314, p. 36).
- Bochet A.**, voir Fattal E. (310, p. 16).
- Bollinger J.-C.**, Quand Raymond Queneau rencontre Primo Levi (311, p. 53).
- Boulmedais F.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Bouquillon A.**, Des glaçures Renaissance au cristal moderne : comportement du plomb dans les verres altérés (312-313, p. 40).
- Bourgarit D.**, Les premiers objets métalliques ont-ils été fabriqués par des métallurgistes ? (312-313, p. 54).
- Bourissou D.**, Les hétéroéléments, des outils de choix pour l'étude des surfaces de potentiel : exemple de la combinaison phosphore/bore et des diradicaux-1,3 (307, p. 21).
- Bousta F.**, voir Oriol G. (312-313, p. 34).
- Bouvier P.**, voir Kreisel J. (307, p. 32).
- Boyaci F.G.**, voir Demirci U.B. (306, p. 19).
- Braut D.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Braunstein P.**, Cages, clusters, catalysis and coordination chemistry. Strasbourg, 28 avril 2006 (306, p. 49).
- Brettel K.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Bruder R.**, voir Detalle V. (312-313, p. 98).
- Byrdin M.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Cailleux E.**, La réalcalinisation, une nouvelle technique de conservation des monuments historiques en béton armé. Évaluation de l'efficacité, de la durabilité et de l'innocuité des traitements (312-313, p. 22).
- Carignan J.**, voir Baron S. (305, p. 6).
- Cartier dit Moulin C.**, Chimie : de nouveaux choix pour une société en mutation (305, p. 3)/Le département Chimie du CNRS s'engage pour le développement durable (307, p. 53).
- Chadefaux C.**, voir Reiche I. (312-313, p. 86).
- Chambaud G.**, Les Médailles du CNRS attribuées aux chimistes (307, p. 2).
- Changenet-Barret P.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Charbonneau C.**, voir Bouquillon A. (312-313, p. 40).
- Chaumat G.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Chazette P.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62).
- Chergui M.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Chevalet J.**, voir Dubois E. (307, p. 27).
- Chitty W.-J.**, voir L'Hostis V. (312-313, p. 17).
- Chouini-Lalanne N.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Chovelon J.-M.**, voir Richard C. (308-309, p. 71).
- Clivio P.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Cornet A.**, voir Bach M. (312-313, p. 12).
- Cottet H.**, Nouvelles méthodologies analytiques en électrophorèse capillaire : application à la caractérisation de polymères et de polypeptides (314, p. 4).
- D'Agosto F.**, Polymérisation catalytique : vers des architectures macromoléculaires à blocs polaires (311, p. 27).
- Dagnélie R.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62).
- Debry C.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Demirci U.B.**, La pile à combustible à borohydrure direct (306, p. 19).
- Dérien S.**, voir Vidal J. (306, p. 33).
- Desenfant F.**, Utilisation géochimique des carbonates biogènes marins : exemples des colonies coralliennes, des coquilles de moules et des otolithes de poissons (305, p. 12).
- Detalle V.**, La spectroscopie d'émission optique sur plasma induit par laser (LIBS) : un nouvel outil analytique pour l'étude *in situ* de la peinture murale et des polychromies (312-313, p. 98).
- Didier P.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Dillmann P.**, voir L'Hostis V. (312-313, p. 17)/Les alliages ferreux archéologiques : de l'élaboration à l'altération. Quelques stratégies analytiques pour les études physico-chimiques (312-313, p. 71).
- Dimicoli I.**, voir Mons M. (314, p. 19).
- Dimitrova M.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Dkhil B.**, voir Kreisel J. (307, p. 32).
- Doucet J.**, voir Bertrand L. (312-313, p. 105).
- Douki T.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Drouet T.**, Étude de l'origine du calcium dans les écosystèmes forestiers : utilisation des isotopes naturels du strontium (305, p. 21).
- Dubois E.**, Smart-fluids : des matériaux innovants. Synthèse électrochimique de liquides conducteurs magnétiques (307, p. 27).
- Ducamp C.**, Les plantes : des usines chimiques en miniatures. Ce que des lycéens en pensent après avoir rencontré un chercheur (304, p. 15).
- Dumarcay S.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Dumas D.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Dumon A.**, voir Ouertatani L. (306, p. 40).
- Dupuy L.**, voir Bataille X. (304, p. 30).
- Dureuil A.**, Un chimiste hors du commun, un géochimiste ordinaire (304, p. 4).
- Elias B.**, voir Vicendo P. (308-309, p. 15).
- Elias M.**, La lumière pour une meilleure connaissance des œuvres d'art (308-309, p. 113).

- Elkaim R.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Faquin R.**, voir L'Hostis V. (312-313, p. 17).
- Farcas F.**, voir Bach M. (312-313, p. 12).
- Fattal E.**, Microtechnologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles (310, p. 16).
- Féliers C.**, voir Maurette M.-T. (308-309, p. 76).
- Férey G.**, Les nouveaux solides poreux ou le miracle des trous (304, p. 1).
- Ferrage F.**, Changer la mise au point : expériences de RMN biomoléculaire à très basse ou très haute résolution (314, p. 23).
- Fournier J.**, Stéréochimie des pesticides (304, p. 21)/Deux interventions peu connues de Chevreul dans les Beaux-Arts (312-313, p. 112).
- Fritz-Feugeas F.**, voir Bach M. (312-313, p. 12).
- Frochot C.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Gade L.H.**, voir Bellemin-Laponnaz S. (307, p. 16).
- Gardette J.-L.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Gérardin P.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Glorieux Q.**, voir Detalle V. (312-313, p. 98).
- Grätzel M.**, Les nouvelles cellules solaires nanocristallines (308-309, p. 57).
- Grenier-Loustalot M.-F.**, Dopage : l'analyse dans tous ses états. Le contrôle des produits anabolisants de type testostérone : bien comprendre la détection (304, p. 3).
- Guéneau-Rancurel L.**, Le verre auto-nettoyant, ou comment la photocatalyse se met au service de l'architecture (311, p. 6).
- Guerra M.F.**, Sur les traces de l'or antique : analyse élémentaire de bijoux et monnaies (312-313, p. 61).
- Guianvarc'h D.**, voir Arimondo P.B. (311, p. 21).
- Guidoni L.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Guillard C.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Guillemin F.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Guntz M.**, Antoine Nicolas Guntz (1859-1935), normalien, collaborateur de Berthelot et directeur de l'Institut chimique de Nancy de 1909 à 1929 (307, p. 47).
- Gust D.**, voir Moore A.L. (308-309, p. 50).
- Gustavsson T.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Haacke S.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Haikel Y.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Haumont R.**, voir Kreisel J. (307, p. 32).
- Hemmerlé J.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Herrmann J.-M.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Hillard E.**, voir Jaouen G. (307, p. 63).
- Iskakov R.**, voir Abadie M. J.M. (306, p. 4).
- Janolin P.-E.**, voir Kreisel J. (307, p. 32).
- Jaouen G.**, Al Cotton (1930-2007) : disparition d'un chimiste d'exception (307, p. 63).
- Joly J.-P.**, Fiche catalyse n° 50 : Désorption thermoprogrammée (DTP) (314, p. 51).
- Jouvet C.**, voir Vicendo P. (308-309, p. 15).
- Kanoufi F.**, Microscopie électrochimique : des microélectrodes pour étudier et modifier les interfaces (311, p. 36).
- Karpel Vel Leitner N.**, voir Maurette M.-T. (308-309, p. 76).
- Kasparian J.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62).
- Keller N.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Keller-Spitzer V.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Kirsch-De Mesmaeker A.**, voir Vicendo P. (308-309, p. 15).
- Kornprobst J.-M.**, voir Banaigs B. (306, p. 7).
- Krausz P.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Kreisel J.**, La pression comme outil de compréhension. Application aux oxydes fonctionnels de structure pérovskite (307, p. 32).
- L'Héritier M.**, voir Dillmann P. (312-313, p. 71).
- L'Hermite D.**, voir Detalle V. (312-313, p. 98).
- L'Hostis V.**, Du Palais des Papes en Avignon au château d'eau Perret à Saclay : les monuments historiques pour la compréhension du comportement à long terme de l'interface métal/béton (312-313, p. 17).
- Labonne M.**, voir Desenfant F. (305, p. 12).
- Lacombe S.**, La photocatalyse pour l'élimination des polluants (308-309, p. 79).
- Lattes A.**, « Small is beautiful ? » (304, p. 2)/L'Actualité Chimique : une priorité de la SFC (312-313, p. 1).
- Lavalle P.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Lazzarotto E.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Le Barny P.**, La détection d'explosifs : vers de nouvelles solutions technologiques (308-309, p. 104).
- Le Saint S.**, voir Rouillard M. (307, p. 38).
- Lehn J.-M.**, voir Prost J. (310, p. 3).
- Leibl W.**, voir Aukauloo A. (308-309, p. 42).
- Leray I.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62)/voir Le Barny P. (308-309, p. 104).
- Lestel L.**, 1857-2007 : 150 ans d'évolution de la chimie (310, p. 4).
- Limami A.M.**, voir Anzala F. (305, p. 17).
- Lobinski R.**, La métallomique ou la spéciation des éléments traces *in vivo* (306, p. 14).
- Loisel C.**, voir Oriol G. (312-313, p. 34).
- Magne L.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62).
- Maillard P.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Marcoux-Denis E.**, voir Dureuil A. (304, p. 4)/Plusieurs vies pour une seule chimiste (304, p. 12)/Alain Riondel : « *Les jeunes ne doivent pas se décourager* » (306, p. 30).
- Marguet S.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Marie-Victoire E.**, voir Bach M. (312-313, p. 12)/voir Cailleux E. (312-313, p. 22).
- Markovitsi D.**, Les photodommages d'ADN (308-309, p. 8).
- Martin M.**, Photoperception cellulaire et protéines photoactives (308-309, p. 19).
- Mathis F.**, L'analyse et les traitements de surface des cuivreux archéologiques : application à la détection et à la compréhension des patines antiques (312-313, p. 78).
- Maunil B.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Maurette M.-T.**, La lumière pour la protection de l'environnement : introduction (308-309, p. 61)/Les photons peuvent détruire directement les pathogènes et les polluants (308-309, p. 76)/voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Maurin E.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Mavon A.**, UV et peau : mécanismes et traitement du photovieillessement (308-309, p. 35).
- Mazellier P.**, voir Richard C. (308-309, p. 71).
- Menu M.**, voir Reiche I. (312-313, p. 86).
- Merlin J.-L.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Messal R.**, Le défi des biomédicaments (306, p. 26)/L'Année polaire internationale : les scientifiques se mobilisent ! (307, p. 9).
- Meyer F.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Mialocq J.-C.**, L'apport de la chimie aux problématiques de la science des matériaux du patrimoine (312-313, p. 5).
- Michelet V.**, Réactions à économie d'atome : cycloisomérisations d'alcyne catalysées par des métaux de transition (311, p. 49).
- Millard A.**, voir L'Hostis V. (312-313, p. 17).
- Mille B.**, voir Bourgarit D. (312-313, p. 54).
- Mirambet F.**, voir Rocca E. (312-313, p. 65)/voir Dillmann P. (312-313, p. 71).
- Moine B.**, Les luminophores pour l'éclairage fluorescent (308-309, p. 101).
- Monfort-Windels F.**, Lumière et matière : des interactions au service de la lutte contre la contrefaçon (308-309, p. 108).
- Mongin F.**, voir Vidal J. (306, p. 33).
- Mons M.**, Paysage conformationnel de petites chaînes peptidiques. Étude par spectroscopie laser de double résonance IR/UV (314, p. 19).
- Moore A.L.**, Bio-inspired constructs for sustainable energy production and use (308-309, p. 50).
- Moore T.A.**, voir Moore A.L. (308-309, p. 50).
- Mordon S.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Morère-Le Paven M.-C.**, voir Anzala F. (305, p. 17).
- Morlat-Thérias S.**, Durabilité de polymères hydrosolubles utilisés pour la consolidation des objets archéologiques en bois humide (312-313, p. 93).
- Moucheron C.**, voir Vicendo P. (308-309, p. 15).
- Moulay S.**, In organic synthesis research: never give up, keep trying! (311, p. 11).
- Muller J.-F.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Muller S.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Obert E.**, voir Le Barny P. (308-309, p. 104).
- Ogier J.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).

- Olivier D.**, De l'école à l'industrie : des solutions pour une insertion optimale (306, p. 32).
- Onidas D.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Oriol G.**, Incidence bactérienne dans les phénomènes de brunissement des vitraux anciens (312-313, p. 34).
- Ouertatani L.**, Évolution historique des concepts d'acide et de base (306, p. 40).
- Pallot-Frossard I.**, Sciences et conservation du patrimoine culturel ou les leçons de Pasteur (312-313, p. 6)/Pierres, mortiers et bétons. Introduction (312-313, p. 11)/Verres et vitraux. Introduction, par I. Pallot-Frossard (312-313, p. 29).
- Paolacci H.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62).
- Patrice T.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Perrard A.**, voir Joly J.-P. (314, p. 51).
- Pichat P.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Pierrat-Bonnefois G.**, voir Biron I. (312-313, p. 47).
- Pigot T.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Piuzzi F.**, voir Mons M. (314, p. 19)
- Plaza P.**, voir Martin M. (308-309, p. 19).
- Ploquin A.**, voir Baron S. (305, p. 6).
- Poisson J.E.**, Prélude à l'histoire de la chimie des substances naturelles (305, p. 37).
- Porto E.**, voir Zink A. (308-309, p. 118).
- Prost J.**, Pierre-Gilles de Gennes (1932-2007) : le départ d'un Grand esprit (310, p. 3).
- Pulgarin C.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Rabine J.-P.**, voir Rouillard M. (307, p. 38).
- Ravanat J.-L.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Regert M.**, Le GdR ChimArt, un réseau interdisciplinaire à l'interface de la chimie, de l'archéologie et du patrimoine culturel (312-313, p. 10).
- Reguer S.**, voir Dillmann P. (312-313, p. 71)/voir Bertrand L. (312-313, p. 105).
- Reiche I.**, Les matériaux osseux archéologiques : des biomatériaux nanocomposites complexes (312-313, p. 86).
- Richard C.**, La lumière solaire à l'assaut des polluants (308-309, p. 71).
- Rico-Lattes I.**, En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau : une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres (305, p. 1)/voir C. Cartier dit Moulin (307, p. 53).
- Rigny P.**, voir Lattes A. (304, p. 2)/Un système qui stérilise les chercheurs (305, p. 2)/La culture de la transparence arrive chez les chimistes (306, p. 3)/voir Chambaud G. (307, p. 2)/Les 150 ans de la SFC... ou de la SCF ? (308-309, p. 1)/Pierre-Gilles de Gennes n'est plus (310, p. 2)/Lancinant « développement durable » ! (310, p. 32)/Propos de rentrée (311, p. 3)/voir Lattes A. (312-313, p. 1) / « Sauvons la Recherche »... ou l'Université (314, p. 2).
- Rincon A.-G.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Roaux E.**, Les sources de lumière pour l'éclairage (308-309, p. 95).
- Robert D.**, voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Robinet L.**, voir Bouquillon A. (312-313, p. 40).
- Rocca E.**, Des savons métalliques pour la protection du patrimoine (312-313, p. 65).
- Roemich H.**, Archaeological glasses: a closer look (312-313, p. 30).
- Rolando C.**, voir Arpino P. (314, p. 3).
- Rouillard M.**, Université en Ligne : « des ressources pour un premier cycle sur mesure en sciences ». Les spectroscopies infrarouge, masse, RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C (307, p. 38).
- Rousseau B.**, voir Wagner A. (311, p. 63).
- Rutherford A.W.**, voir Aukauloo A. (308-309, p. 42).
- Sarakha M.**, voir Richard C. (308-309, p. 71).
- Schaaf P.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Schorsch G.**, La collaboration BASF/ISIS cherche son inspiration dans la nature (304, p. 7)/Les émulsions dans tous leurs états. 4<sup>e</sup> Congrès mondial de l'émulsion, Lyon, 3-6 octobre 2006 (305, p. 25)/Mise sur orbite de « l'Europe de la connaissance ». « To-day is the future » (Bruxelles, 7 mars 2007) (310, p. 12)/Le centenaire de Rachel Carson, l'inspiratrice du mouvement écologique : silences et coïncidences (311, p. 4).
- Semerok A.**, voir Detalle V. (312-313, p. 98).
- Sener T.**, voir Demirci U.B. (306, p. 19).
- Senger B.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Simic V.**, voir Le Barny P. (308-309, p. 104).
- Simonneaux G.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Simonneaux L.**, voir Ducamp C. (304, p. 15).
- Soulié E.**, Les isotopes stables mènent l'enquête (305, p. 5).
- Stanic V.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Steenkeste K.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Streith J.**, 25 ans d'expériences d'une action transfrontalière : enseignements franco-germano-suisses de 3<sup>e</sup> cycle dans l'espace géographique du coude du Rhin (304, p. 42).
- Talbot F.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Tanielian C.**, voir Barberi-Heyob M. (308-309, p. 26).
- Tenenbaum H.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Ter Halle A.**, voir Richard C. (308-309, p. 71).
- Teulade-Fichou M.-P.**, voir Markovitsi D. (308-309, p. 8).
- Texier A.**, voir Bach M. (312-313, p. 12).
- Théry E.**, La trace mise en lumière dans l'enquête policière (308-309, p. 111).
- Tkatchenko I.**, voir Lestel L. (310, p. 4).
- Tran Q.K.**, voir Morlat-Thérias S. (312-313, p. 93).
- Tran-Thi T.-H.**, La photochimie face aux défis du XXI<sup>e</sup> siècle (308-309, p. 5)/Détecter les polluants dans l'air et dans l'eau (308-309, p. 62)/voir Lacombe S. (308-309, p. 79).
- Tsapis N.**, voir Fattal E. (310, p. 16).
- Turrell S.**, voir Bouquillon A. (312-313, p. 40).
- Valeur B.**, voir Tran-Thi T.-H. (308-309, p. 62)/Des photons pour éclairer, détecter et analyser : introduction (308-309, p. 94).
- Vautier D.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Vicendo P.**, Les acides aminés et les protéines en photochimie (308-309, p. 15).
- Vidal J.**, Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques : synthèse d'un aldol chiral à partir de réactifs courants (306, p. 33).
- Vignaud C.**, voir Reiche I (312-313, p. 86).
- Viriote M.-L.**, La lumière et le vivant : introduction (308-309, p. 6).
- Vivien D.**, Chimie inorganique et orbitales moléculaires : un mariage heureux ! (305, p. 31).
- Vodouhè C.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Voegel J.-C.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Volodkin D.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Wagner A.**, Charles Mioskowski (1946-2007) (311, p. 63).
- Warscheid T.**, voir Oriol G. (312-313, p. 34).
- Werner S.**, voir Arntz Y. (310, p. 20).
- Zhubanov B.A.**, voir Abadie M. J.M. (306, p. 4).
- Zink A.**, La datation par luminescence (308-309, p. 118).

## Articles

## 150 ans en chimie

1857-2007 : 150 ans d'évolution de la chimie, par L. Lestel et I. Tkatchenko (310, p. 4).

## A propos de

Dopage : l'analyse dans tous ses états. Le contrôle des produits anabolisants de type testostérone : bien comprendre la détection, par M.-F. Grenier-Loustalot (304, p. 3). Chimie : de nouveaux choix pour une société en mutation, par C. Cartier dit Moulin (305, p. 3).

Un exemple de collaboration scientifique France-Kazakhstan dans le domaine des polymères, par Marc J.M. Abadie, B.A. Zhubanov, T.Z. Akhmetov et R. Iskakov (306, p. 4).

Un prix pour encourager les femmes scientifiques, par S. Bléneau-Serdel (307, p. 6). L'Année polaire internationale : les scientifiques se mobilisent !, par R. Messal (307, p. 9).

Light, additifs et chimie : pourquoi tant de haine ?, par P. Aldebert (310, p. 8).

Le centenaire de Rachel Carson, l'inspiratrice du mouvement écologique : silences et coïncidences, par G. Schorsch (311, p. 4).

## Chimie et littérature

La chimie extraordinaire de Jules Verne, par X. Bataille et L. Dupuy (304, p. 30).

Quand Raymond Queneau rencontre Primo Levi, par J.-C. Bollinger (311, p. 53).

## Chimie et patrimoine culturel

**I. Caractérisation, vieillissement et conservation des matériaux**

L'apport de la chimie aux problématiques de la science des matériaux du patrimoine, par J.-C. Mialocq (312-313, p. 5).

Sciences et conservation du patrimoine culturel ou les leçons de Pasteur, par I. Pallot-Frossard (312-313, p. 6).

Le GdR ChimArt, un réseau interdisciplinaire à l'interface de la chimie, de l'archéologie et du patrimoine culturel, par M. Regert (312-313, p. 10).

Pierres, mortiers et bétons. Introduction, par I. Pallot-Frossard (312-313, p. 11).

Prévention de l'altération de monuments historiques en pierre due à la corrosion d'armatures métalliques : étude du comportement et de l'efficacité d'inhibiteurs de corrosion, par M. Bach, E. Marie-Victoire, F. Fritz-Feugeas, F. Farcas, A. Texier et A. Cornet (312-313, p. 12).

Du Palais des Papes en Avignon au château d'eau Perret à Saclay : les monuments historiques pour la compréhension du comportement à long terme de l'interface métal/béton, par V. L'Hostis, P. Dillmann, W.-J. Chitty, A. Millard et R. Faquin (312-313, p. 17).

La réalcalinisation, une nouvelle technique de conservation des monuments historiques en béton armé. Évaluation de l'efficacité, de la durabilité et de l'innocuité des traitements, par E. Cailleux et E. Marie-Victoire (312-313, p. 22).

Verres et vitraux. Introduction, par I. Pallot-Frossard (312-313, p. 29).

Archaeological glasses: a closer look, par H. Roemich (312-313, p. 30).

Incidence bactérienne dans les phénomènes de brunissement des vitraux anciens, par G. Oriol, T. Warscheid, F. Bousta et C. Loisel (312-313, p. 34).

Des glaçures Renaissance au cristal moderne : comportement du plomb dans les verres altérés, par A. Bouquillon, S. Turrell, L. Robinet et C. Charbonneau (312-313, p. 40).

La tête égyptienne en verre bleu du musée du Louvre : la découverte d'un faux, par I. Biron et G. Pierrat-Bonnefois (312-313, p. 47).

Métaux, métallurgie et traitements de surface. Introduction, par M. Aucouturier (312-313, p. 53).

Les premiers objets métalliques ont-ils été fabriqués par des métallurgistes ?, par D. Bourgarit et B. Mille (312-313, p. 54).

Sur les traces de l'or antique : analyse élémentaire de bijoux et monnaies, par M.F. Guerra (312-313, p. 61).

Des savons métalliques pour la protection du patrimoine, par E. Rocca et F. Mirambet (312-313, p. 65).

Les alliages ferreux archéologiques : de l'élaboration à l'altération. Quelques stratégies analytiques pour les études physico-chimiques, par P. Dillmann, F. Mirambet, S. Reguer et M. L'Héritier (312-313, p. 71).

L'analyse et les traitements de surface des cuivreux archéologiques : application à la détection et à la compréhension des patines antiques, par F. Mathis et M. Aucouturier (312-313, p. 78).

Les matériaux osseux archéologiques : des biomatériaux nanocomposites complexes, par I. Reiche, C. Chadefaux, C. Vignaud et M. Menu (312-313, p. 86).

Durabilité de polymères hydrosolubles utilisés pour la consolidation des objets archéologiques en bois humide, par S. Morlat-Thérias, J.-L. Gardette, G. Chaumat, Q.K. Tran, S. Dumarcay, P. Gérardin et E. Maurin (312-313, p. 93).

La spectroscopie d'émission optique sur plasma induit par laser (LIBS) : un nouvel outil analytique pour l'étude *in situ* de la peinture murale et des polychromies, par V. Detalle, Q. Glorieux, R. Bruder, D. L'Hermite et A. Semerok (312-313, p. 98).

Le synchrotron : un outil polyvalent pour l'étude chimique des matériaux du patrimoine, par L. Bertrand, S. Reguer et J. Doucet (312-313, p. 105).

Deux interventions peu connues de Chevreul dans les Beaux-Arts, par J. Fournier (312-313, p. 112).

#### Comment ça marche ?

Le verre autonettoyant, ou comment la photocatalyse se met au service de l'architecture, par L. Guéneau-Rancurel (311, p. 6).

#### Éditorial

« Small is beautiful ? », par A. Lattes et P. Rigny (304, p. 2).

Un système qui stérilise les chercheurs, par P. Rigny (305, p. 2).

La culture de la transparence arrive chez les chimistes, par P. Rigny (306, p. 3).

Les Médailles du CNRS attribuées aux chimistes, par G. Chambaud et P. Rigny (307, p. 2).

Les 150 ans de la SFC... ou de la SCF ?, par P. Rigny (308-309, p. 1).

Pierre-Gilles de Gennes n'est plus, par P. Rigny (310, p. 2).

Propos de rentrée, par P. Rigny (311, p. 3).

*L'Actualité Chimique* : une priorité de la SFC, par A. Lattes et P. Rigny (312-313, p. 1).

« Sauvons la Recherche... » ou l'Université, par P. Rigny (314, p. 2).

#### Enseignement et formation

Les plantes : des usines chimiques en miniatures. Ce que des lycéens en pensent après avoir rencontré un chercheur, par C. Ducamp et L. Simonneaux (304, p. 15).

Chimie inorganique et orbitales moléculaires : un mariage heureux !, par D. Vivien (305, p. 31).

De l'école à l'industrie : des solutions pour une insertion optimale, par D. Olivier et C. Beudon (306, p. 32).

Université en Ligne : « des ressources pour un premier cycle sur mesure en sciences ». Les spectroscopies infrarouge, masse, RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C, par M. Rouillard, S. Le Saint et J.-P. Rabine (307, p. 38).

#### Les travaux pratiques

Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques : synthèse d'un aldol chiral à partir de réactifs courants, par J. Vidal,

S. Dérien et F. Mongin (306, p. 33).

Mise au point d'une optimisation de séparation en CLHP. Séparation de cinq bases nucléiques : adénine, thymine, uracile, cytosine et guanine, par X. Bataille et C. Bazot (314, p. 30).

#### Fiche catalyse

N° 50 : Désorption thermoprogrammée (DTP), par J.-P. Joly et A. Perrard (314, p. 51).

#### Histoire de la chimie

Prélude à l'histoire de la chimie des substances naturelles, par J.E. Poisson (305, p. 37).

Évolution historique des concepts d'acide et de base, par L. Ouertatani et A. Dumon (306, p. 40).

Antoine Nicolas Guntz (1859-1935), normand, collaborateur de Berthelot et directeur de l'Institut chimique de Nancy de 1909 à 1929, par M. Guntz (307, p. 47).

Auguste Laurent (1807-1853) : chimiste bicentenaire et inconnu, par M. Blondel-Mégrelis (314, p. 36).

#### Hommage

Al Cotton (1930-2007) : disparition d'un chimiste d'exception, par G. Jaouen et E. Hillard (307, p. 63).

Pierre-Gilles de Gennes (1932-2007) : le départ d'un Grand esprit, par J. Prost et J.-M. Lehn (310, p. 3).

Charles Mioskowski (1946-2007), par A. Wagner et B. Rousseau (311, p. 63).

#### Industrie

La collaboration BASF/ISIS cherche son inspiration dans la nature, par G. Schorsch (304, p. 7).

Les émulsions dans tous leurs états. 4<sup>e</sup> Congrès mondial de l'émulsion, Lyon, 3-6 octobre 2006, par G. Schorsch (305, p. 25).

Le défi des biomédicaments, par R. Messal (306, p. 26).

Lancinant « développement durable » !, par P. Rigny (310, p. 32).

#### Témoignages

Plusieurs vies pour une seule chimiste, par E. Marcoux-Denis (304, p. 12).

Alain Rioulet : « *Les jeunes ne doivent pas se décourager* », par E. Marcoux-Denis (306, p. 30).

#### La chimie au quotidien

Stéréochimie des pesticides, par J. Fournier (304, p. 21).

#### La photochimie pour mieux vivre

La photochimie face aux défis du XXI<sup>e</sup> siècle, par T.-H. Tran-Thi et E. Amouyal (308-309, p. 5).

La lumière et le vivant : introduction, par M.-L. Viriot (308-309, p. 6).

Les photodommages d'ADN, par D. Markovitsi, N. Chouini-Lalanne, P. Clivio, T. Douki, T. Gustavsson, E. Lazzarotto, S. Marguet, D. Onidas, J.-L. Ravanat, K. Steenkiste, F. Talbot et M.-P. Teulade-Fichou (308-309, p. 8).

Les acides aminés et les protéines en photochimie, par P. Vicendo, L. Bijeire, B. Elias, C. Jouvet, A. Kirsch-De Mesmaeker et C. Moucheron (308-309, p. 15).

Photoperception cellulaire et protéines photoactives, par M. Martin, S. Haacke, M. Chergui, P. Plaza, P. Changenet-Barret, K. Brettel, M. Byrdin, J.-Y. Bigot, L. Guidoni et P. Didier (308-309, p. 19).

La thérapie photodynamique, par M. Barberi-Heyob, C. Frochot, L. Bezdetnaya-Bolotina, D. Brault, D. Dumas, F. Guillemin, P. Krausz, P. Maillard, B. Maunit, J.-L. Merlin, S. Mordon, J.-F. Muller, T. Patrice, G. Simonneaux et C. Tanielian (308-309, p. 26).

UV et peau : mécanismes et traitement du photovieillessement, par A. Mavon et D. Bacqueville (308-309, p. 35).

Énergie solaire : énergie du futur ? : introduction, par E. Amouyal (308-309, p. 40).  
Water photolysis by molecular biomimetics, par A. Aukauloo, W. Leibl et A.W. Rutherford (308-309, p. 42).

Bio-inspired constructs for sustainable energy production and use, par A.L. Moore, D. Gust et T.A. Moore (308-309, p. 50).

Les nouvelles cellules solaires nanocristallines, par M. Grätzel (308-309, p. 57).

La lumière pour la protection de l'environnement : introduction, par M.-T. Maurette (308-309, p. 61).

Détecter les polluants dans l'air et dans l'eau, par T.-H. Tran-Thi, P. Chazette, R. Dagnélie, J. Kasparian, I. Leray, L. Magne, H. Paolacci et B. Valeur (308-309, p. 62).

La lumière solaire à l'assaut des polluants, par C. Richard, A. Ter Halle, M. Sarakha, P. Mazellier et J.-M. Chovelon (308-309, p. 71).

Les photons peuvent détruire directement les pathogènes et les polluants, par M.-T. Maurette, N. Karpel Vel Leitner, F. Benoit-Marquié et C. Féliers (308-309, p. 76).

La photocatalyse pour l'élimination des polluants, par S. Lacombe, T.-H. Tran-Thi, C. Guillard, J.-M. Herrmann, V. Keller-Spitzer, N. Keller, M.-T. Maurette, P. Pichat, T. Pigot, C. Pulgarin, A.-G. Rincon et D. Robert (308-309, p. 79).

Des photons pour éclairer, détecter et analyser : introduction, par B. Valeur (308-309, p. 94).

Les sources de lumière pour l'éclairage, par E. Roaux (308-309, p. 95).

Les luminophores pour l'éclairage fluorescent, par B. Moine (308-309, p. 101).

La détection d'explosifs : vers de nouvelles solutions technologiques, par P. Le Barny, E. Obert, V. Simic et I. Leray (308-309, p. 104).

Lumière et matière : des interactions au service de la lutte contre la contrefaçon, par F. Monfort-Windels (308-309, p. 108).

La trace mise en lumière dans l'enquête policière, par E. Théry (308-309, p. 111).

La lumière pour une meilleure connaissance des œuvres d'art, par M. Elias (308-309, p. 113).

La datation par luminescence, par A. Zink et E. Porto (308-309, p. 118).

### Le dossier

Les nouveaux solides poreux ou le miracle des trous, par G. Férey (304, p. 1).

En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau : une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres, par I. Rico-Lattes (305, p. 1).

Esquisse pour une histoire de la Société chimique, 1857-2007, par M. Blondel-Mégrelis (310, p. 1).

### Manifestation

25 ans d'expériences d'une action transfrontalière : enseignements franco-germano-suisses de 3<sup>e</sup> cycle dans l'espace géographique du coude du Rhin, par J. Streith (304, p. 42).

Cages, clusters, catalysis and coordination chemistry. Strasbourg, 28 avril 2006, par P. Braunstein (306, p. 49).

### Parcours

Un chimiste hors du commun, un géochimiste ordinaire, par A. Dureuil et E. Marcoux-Denis (304, p. 4).

### Recherche et développement

La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes, par B. Banaigs et J.-M. Kornprobst (306, p. 7).

La métallomique ou la spéciation des éléments traces *in vivo*, par R. Lobinski (306, p. 14).

La pile à combustible à borohydrure direct, par U.B. Demirci, F.G. Boyaci, T. Sener et G. Behmenyar (306, p. 19).

Mise sur orbite de « l'Europe de la connaissance ». « To-day is the future » (Bruxelles, 7 mars 2007), par G. Schorsch (310, p. 12).

Microtechnologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles, par E. Fattal, A. Bochot et N. Tsapis (310, p. 16).

Les polymères utilisés dans le domaine des biomatériaux : de la fonctionnalisation de surface à l'ingénierie tissulaire, par Y. Arntz, V. Ball, N. Benkirane-Jessel, F. Boulmedais, C. Debry, M. Dimitrova, R. Elkaim, Y. Haikel, J. Hemmerlé, P. Lavalle, F. Meyer, S. Muller, J. Ogier, P. Schaaf, B. Senger, V. Stanic, H. Tenenbaum, D. Vautier, C. Vodouhê, D. Volodkin, J.-C. Voegel et S. Werner (310, p. 20).

In organic synthesis research: never give up, keep trying!, par S. Moulay (311, p. 11).

### Chimie analytique

Les multiples facettes de la chimie analytique, par P. Arpino et C. Rolando (314, p. 3).

Nouvelles méthodologies analytiques en électrophorèse capillaire : application à la caractérisation de polymères et de polypeptides, par H. Cottet (314, p. 4).

La (bio)chromatographie pour la reconnaissance moléculaire : une méthode d'analyse efficace, par C. André (314, p. 11).

Paysage conformationnel de petites chaînes peptidiques. Étude par spectroscopie laser de double résonance IR/UV, par M. Mons, F. Piuze et I. Dimicoli (314, p. 19).  
Changer la mise au point : expériences de

RMN biomoléculaire à très basse ou très haute résolution, par F. Ferrage (314, p. 23).

### Les isotopes stables

Les isotopes stables mènent l'enquête, par E. Soulié (305, p. 5).

Dispersion de métaux lourds dans l'environnement d'ateliers médiévaux, par S. Baron, J. Carignan et A. Ploquin (305, p. 6).

Utilisation géochimique des carbonates biogènes marins : exemples des colonies coralliennes, des coquilles de moules et des otolithes de poissons, par F. Desenfant et M. Labonne (305, p. 12).

L'activité *in vivo* de l'aspartate kinase : étude par suivi isotopique (<sup>15</sup>N), par F. Anzala, M.-C. Morère-Le Paven et A.M. Limami (305, p. 17).

Étude de l'origine du calcium dans les écosystèmes forestiers : utilisation des isotopes naturels du strontium, par T. Drouet (305, p. 21).

### Médaillés de bronze CNRS 2005

Synthèse de molécules chirales inspirées de produits naturels et à visée anticancéreuse, par O. Baudoin (307, p. 11).

Symétrie  $C_3$  et catalyse : application de ligands tris(oxazolines) dans des réactions énantiosélectives, par S. Bellemin-Laponnaz et L.H. Gade (307, p. 16).

Les hétéroéléments, des outils de choix pour l'étude des surfaces de potentiel : exemple de la combinaison phosphore / bore et des diradicaux-1,3, par D. Bourissou (307, p. 21).

Smart-fluids : des matériaux innovants. Synthèse électrochimique de liquides conducteurs magnétiques, par E. Dubois et J. Chevalet (307, p. 27).

La pression comme outil de compréhension. Application aux oxydes fonctionnels de structure pérovskite, par J. Kreisel, P. Bouvier, B. Dkhil, R. Haumont et P.-E. Janolin (307, p. 32).

### 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 (311, p. 21).

Polymérisation catalytique : vers des architectures macromoléculaires à blocs polaires, par F. D'Agosto (311, p. 27).

Microscopie électrochimique : des microélectrodes pour étudier et modifier les interfaces, par F. Kanoufi (311, p. 36).

Réactions à économie d'atome : cycloisomérisations d'alcyne catalysées par des métaux de transition, par V. Michelet (311, p. 49).

### Sécurité et environnement

Le département Chimie du CNRS s'engage pour le développement durable, par C. Cartier dit Moulin et I. Rico-Lattes (307, p. 53).

La chimie au cœur du développement durable. Un message à faire passer dans l'enseignement et la société, par J. Augé (314, p. 44).



2008  
SEPTEMBER 16-20  
TORINO, ITALY



# 2<sup>ND</sup> EUCHEMS CHEMISTRY CONGRESS

[www.euchems-torino2008.it](http://www.euchems-torino2008.it)

# CHEMISTRY: THE GLOBAL SCIENCE



SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA

RSC | Advancing the  
Chemical Sciences



GESELLSCHAFT  
DEUTSCHER CHEMIKER



SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE  
DE CHIMIE



CENSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI

PRESDI & MINISTRI DELLA SANITÀ

