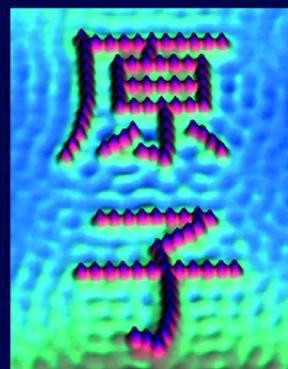
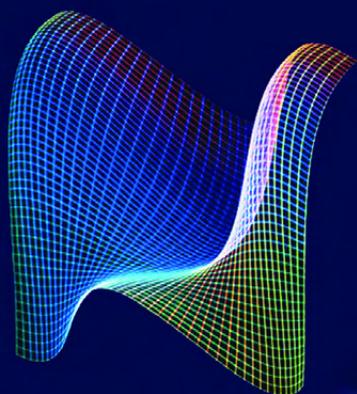


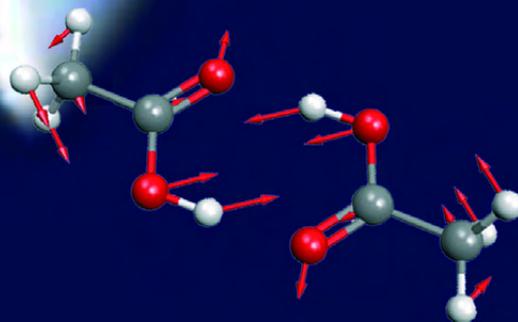
l'actualité chimique

Mensuel - Juin-Juillet 2008 - N° 320-321

Chimie organique physique

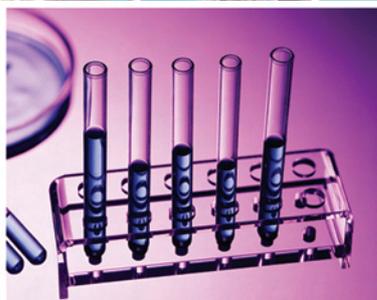


DARC



Hommage à Jacques-Émile Dubois, un grand pionnier





20 - 23 November 2008

World **CIA** **Chimica**

Industria & Ambiente Chemicals for industry

Contact:

www.ciachimica.com

info@ciachimica.com



- FINE CHEMISTRY AND SPECIALITIES
- BASIC CHEMICAL PRODUCTS
- ORGANIC AND INORGANIC CHEMICAL PRODUCTS
- GAS
- SYNTHETIC FIBRES
- PLASTIC MATERIALS
- RUBBER
- OILCHEMISTRY
- RAW MATERIAL AND AUXILIARES FOR CERAMICAL INDUSTRY
- AGRICULTURE AND PLANT GROWTH PROMOTERS
- BASIC AND DETAILED ENGINEERING
- PLANTS CONSTRUCTION
- TRANSPORTS: TANKS AND TRUCKS
- TRADE ASSOCIATIONS AND RESEARCH LABORATORIES
- TESTING AND CERTIFICATION STANDARDS INSTITUTES
- TECHNICAL PRESS
- SYSTEM AND TECHNOLOGY FOR ENVIRONMENT
- PHYSICS AND CHEMISTRY OF MATERIALS
- INDUSTRIAL BIOCHEMISTRY
- ELECTROCHEMISTRY



Exhibition Centre

GRIMALDI FORUM MONACO
Principauté De Monaco

Le rendez-vous avec la chimie
A great meeting with chemistry

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Paul Rigny

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « L'Actualité Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh

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, Chimie des aliments et du goût : Hervé This, À 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, H. Belhadj-Tahar, J. Belloni, E. Bordes-Richard, D. Bouveresse, J. Buendia, N. Capron-Joubert, C. Cartier dit Moulin, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, E. Florentin, J.-P. Foulon, J. Fournier, F. Lafuma, J.-F. Lambert, V. Lucas, N. Moreau, A. Ouali, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, M. Quarton, E. Soulié, H. Toulhoat, M. Verdagner, P. Vermeulin, D. von Euw

Partenariat : CNRS, Fondation Internationale de la Maison de la Chimie

Publication analysée ou indexée par :

Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ÉDITION

Société Française de Chimie

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

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

Courriel : redaction@lactualitechimique.org

<http://www.lactualitechimique.org>

Directeur de la publication : 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, <http://www.edif.fr>

Index des annonceurs : p. 2

© SFC 2008 - Tous droits réservés

Dépôt légal : juin 2008

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 2008 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Membres de la SFC (hors membres associés) :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SFC, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

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

adhesion@sfc.fr

Prix de vente au numéro : 32 € (port inclus)



Les progrès de la science : des idées et des hommes

Un vénérable professeur retraité s'avance et vient prononcer une allocution émue devant son professeur, centenaire tout honoré qui approuve du chef le plus âgé de ses élèves encore vivants. Ce n'est pas une reconnaissance, c'est une dévotion. Il y a le « maître » et, très loin, « l'élève ». Cette image – qui n'a rien d'exceptionnel et ressemble à ce que beaucoup d'entre nous ont vu – reflète un culte de la personne qui, dans le monde scientifique, semble avoir largement survécu à Mai 68. Mais dans quelle mesure ce culte est-il une particularité du monde scientifique ?

Un débat de fond, depuis plusieurs décennies déjà, partage les historiens. Pour certains, l'histoire serait faite par les « grands hommes », des icônes – ce seront Charlemagne, Jeanne d'Arc, Louis XIV et Napoléon. Pour d'autres, ce sont au contraire les mouvements de fond des sociétés qui mènent la danse et suscitent ces fameux « grands hommes ». Plutôt que les grands hommes, ce seront alors des mouvements de l'histoire universelle – la prise de conscience d'une Europe après la ruine de l'Empire romain et les mélanges de populations, l'affirmation de l'identité nationale, la royauté triomphante et la marche aventureuse vers un nouveau régime – qui construiront les analyses. Cette dernière attitude semble dominer aujourd'hui en général, mais peut-être justement l'histoire des sciences continue-t-elle à faire exception. Pour décrire, dans le domaine scientifique, l'âge où s'éloigne la toute puissance de la religion sur les esprits, on parlera exclusivement ou presque de Galilée ; de Planck ou d'Einstein, voire de Pasteur pour décrire l'âge où la science se saisit de l'invisible. C'est que laissant le dernier mot à l'expérience, l'histoire des sciences, au contraire de l'histoire générale, construit une hiérarchie des valeurs – une série emboîtée et sans fin de problèmes-solutions. Cette poursuite de la vérité scientifique fonctionne par des sauts identifiés, marqués par des découvertes précises auxquelles on peut associer des noms de grands hommes. Ce sont ces pionniers qui mobilisent souvent l'attention – au regret peut-être des plus « sociologues » des historiens.

Le professeur Jacques-Émile Dubois, actif entre 1945 et 1990, a été l'un de ces pionniers ; il a, en profondeur, contribué à façonner le milieu scientifique français. Pourtant, même s'il ne méprisait pas les honneurs, il n'aurait probablement pas souhaité être dans le rôle ni du centenaire du début de cet éditorial, ni de son reconnaissant élève. D'une intelligence exceptionnelle, d'une personnalité qui exerçait presque malgré lui une domination naturelle, doué du courage de l'entrepreneur,

J.-E. Dubois, semble-t-il, refusait d'entrer dans une quelconque « catégorie ». Visionnaire, il a ancré son œuvre scientifique dans des domaines de la chimie organique physique alors balbutiants mais dont il percevait la puissance : une génération plus tard, ces domaines s'imposent comme des secteurs d'importance majeure. Mais il a refusé de s'absorber dans l'un ou l'autre : sa curiosité n'était pas que scientifique mais également dirigée vers la société, et il a occupé les plus hautes responsabilités dans la recherche et dans l'enseignement supérieur.

Ce numéro spécial que *L'Actualité Chimique* est heureuse de publier est riche et divers comme la personnalité qui l'a inspiré. Le lecteur entrera dans les trois domaines de la chimie organique physique que J.-E. Dubois a initiés il y a maintenant longtemps : deux – la cinétique chimique aux temps courts et la réactivité de molécules adsorbées sur des surfaces – ont donné naissance à des prix Nobel récents (respectivement Ahmed Zewail en 1999 et Gerhard Ertl en 2007), l'autre à des applications considérables dans l'industrie pharmaceutique, amenée à gérer des banques de données de centaines de milliers de molécules. Ce professeur, d'abord attaché à la science fondamentale, se faisait-il un devoir mais aussi un plaisir de se dépenser pour assurer l'exploitation de ses travaux par le secteur appliqué. Dans les débats actuels difficiles et si animés sur les retards français en matière d'innovation, on ne peut qu'admirer la capacité de J.-E. Dubois à transgresser il y a plusieurs décennies des blocages culturels de la société française encore bien actifs aujourd'hui. La façon dont il a œuvré pour la collaboration entre la recherche à finalité militaire et la recherche académique, deux mondes qui s'ignorent largement (ou font semblant de s'ignorer) et qui sont pourtant deux facettes de l'effort scientifique du pays, en fournit un exemple frappant. Oubliés depuis une quinzaine d'années, les efforts de rapprochement entre ces deux communautés reprennent maintenant, retrouvant les principes qu'il avait mis en avant.

C'est un plaisir de remercier ici et de complimenter Mme Rhoda Dubois qui a réussi les efforts exigeants qui lui ont été nécessaires pour s'immerger dans le domaine de son père – elle qui n'est pas de formation scientifique – et coordonner ce beau numéro ; un plaisir aussi de remercier Pierre-Camille Lacaze, Jean Aubard, Michel Delamar, Bill Milne et Daniel Laurent, qui ont apporté leur indispensable concours à ce travail.

Paul Rigny
Rédacteur en chef

Éditorial

1

Les progrès de la science : des idées et des hommes, par **P. Rigny**

1

Chroniques

4

Chimie et industrie chimique

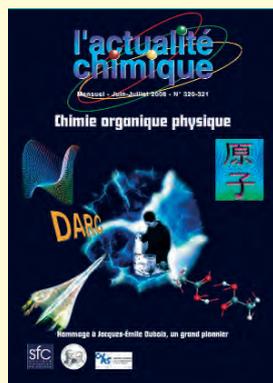
Chimie industrielle et génie des procédés, par **J. Bousquet**

4

Communication de la chimie

« Tout » est chimique ?, par **R.-E. Eastes**

5



Chimie organique physique Hommage à Jacques-Émile Dubois, un grand pionnier

Coordinatrice : Rhoda Dubois

Couverture :

Jacques-Émile Dubois, jeune thésard en 1945-46, au laboratoire de Chimie générale de Grenoble, au cœur de ses domaines d'innovation favoris : instrumentation, informatique chimique, surfaces, cinétique rapide, aréonautique.

En bref

129

Livres et médias

132

Agenda

135

Index des annonceurs

Aconda	4 ^e de couv.	STREM Chemicals	p. 42
Bruker	p. 97	TCI Europe	p. 55
Dishman	p. 136, 3 ^e de couv.	Technopole CBS	p. 89
EDIF	p. 104, 127	UdPPC	p. 134
EDP Sciences	p. 74, 82, 130	UPMC	p. 131
ICMCB	p. 44	UTC-Escom	p. 80
IJ Cambria Scientific	p. 133	Valagro	p. 93
Merck Chimie	p. 91	World CIA Chimica	2 ^e de couv.
Ortho Biotech	p. 50		

Régie publicitaire : EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 – Fax : 01 43 53 48 00 – edition@edif.fr – <http://www.edif.fr>

Chimie organique physique

Hommage à Jacques-Émile Dubois, un grand pionnier

7-128

Introduction

7

A remarkable chemist and friend, par **G.A. Olah**
L'alchimie d'un grand chimiste. Florilège

7
8

Cinétique rapide

(coordinateur : J. Aubard)

12

Jacques-Émile Dubois : un pionnier de la cinétique rapide, par **J.-M. El Hage Chahine** et **J. Aubard** 12
Processus photochimiques ultra-rapides : du laboratoire aux systèmes photoactifs naturels, par **M.M. Martin**,
P. Plaza, **P. Changenet-Barret**, **A. Espagne**, **M. Mahet**, **C. Ley** et **F. Lacomat** 14
La photoréactivité de photochromes organiques en solution. Approche expérimentale par absorption
femto-picoseconde, par **B. Moine**, **S. Aloïse**, **G. Buntinx**, **O. Poizat**, **V. Lokshin**, **C. Moustrou** et **A. Samat** 20
Ultrafast structural dynamics of hydrogen bonds in the liquid phase, par **T. Elsaesser** 27

Chimie informatique

(coordinateurs : B. Milne et R. Dubois)

33

Jacques-Émile Dubois, pionnier de l'informatique chimique et inventeur du DARC. Le système DARC :
de la recherche fondamentale aux transferts technologiques, par **D. Laurent** 33
Chemical complexity and molecular topology. The DARC concepts and applications, par **J.-E. Dubois** 37
Jacques-Émile Dubois, le système DARC, et son influence sur la pensée, la représentation et la manipulation
de l'information chimique, par **M. Petitjean** 43
The influence of the DARC project on chemoinformatics research at the University of Sheffield, par **J.D. Holliday**
et **P. Willett** 45
The challenge of molecular structure representation for property prediction, par **J. Gasteiger** 51
Molecular symmetry deficiency and shape deviation measures, par **P.G. Mezey** 56
From specific to generic. From DARC to Markush DARC: the structural search for generic patents, par **B. Marx** 61

Surfaces, interfaces, matériaux fonctionnels

(coordinateurs : P.-C. Lacaze et M. Delamar)

66

Des surfaces d'électrodes modifiées aux polymères conducteurs. L'impulsion de Jacques-Émile Dubois
dans le démarrage des études de surfaces organiques, par **M. Delamar** et **P.-C. Lacaze** 66
L'électrochimie moléculaire portée à ses limites : des cinétiques nanosecondes à l'exploration dynamique
d'objets nanométriques, par **C. Amatore**, **E. Maisonhaute** et **B. Schöllhorn** 69
Dynamic restructuring of gold surfaces during chemical reactions, par **C.M. Friend** 75
Propriétés optiques des surfaces : de l'effet Raman exalté de surface à la plasmonique, par **J. Aubard**
et **N. Félidj** 81
Contacts atomiques par voie électrochimique en milieu eau/cyclodextrine, par **Y. R. Leroux**, **C. Fave**,
D. Zigah, **G. Trippe-Allard** et **J.-C. Lacroix** 83
The self-assembled monolayer modification of electrodes. Some recent advances in biological application,
par **J. Gooding** et **W. Yang** 85
Polymères conducteurs et anticorrosion : une application originale, susceptible d'exploitation industrielle,
par **P.-C. Lacaze**, **J.-C. Lacroix**, **K. Chane Ching** et **S. Aeiyaich** 90
Surfaces d'électrodes bioactives : des polymères conducteurs bifonctionnels pour des biocapteurs enzymatiques
et à ADN, par **M.C. Pham** et **B. Piro** 92
Croissance de couches ultra-minces de polymères sur des surfaces conductrices modifiées électrochimiquement,
par **M.M. Chehimi** 94
Le platine réduit : un puits à électrons, par **C. Mangeney**, **M. Delamar**, **J. Ghilane**, **C. Lagrost**, **P. Hapiot**
et **J. Simonet** 96
Organic thin film transistors. Challenging the portable sensor technology, par **M.C. Tanese**, **F. Marinelli** et **L. Torsi** 98
Contrôle des interfaces dans les semi-conducteurs organiques, par **P. Marmont**, **M. Mottaghi**, **F. Rodriguez**,
N. Battaglini, **P. Lang**, **A. Yassar** et **G. Horowitz** 103

Recherche et innovation : leçons du passé

(coordinatrice : R. Dubois)

105

S'interroger à la lumière du passé sur comment dynamiser la recherche en France, par **D. Laurent** 105
Recherche et Défense nationale. Une collaboration fructueuse (1961-1995) : la DRME, par **J. Carpentier** 105
Défense et recherche aujourd'hui : un engagement renouvelé. Entretien avec Pierre Schanne 115
L'AUDIST de Jacques-Émile Dubois. Histoire de l'Agence Universitaire de Documentation et d'Information
Scientifique et Technique, par **B. Marx** 118
Quelques pistes de réflexion pour une recherche pleinement valorisée, par **A. Dumas** 122

Conclusion

128

Jacques-Émile Dubois, un grand esprit, par **C. Allègre**

128

Chimie industrielle et génie des procédés

Bernard Sillion a passé la plume à Jacques Bousquet, particulièrement qualifié pour parler de ce que sont génie des procédés et chimie industrielle, deux champs disciplinaires pas toujours clairement définis.

Depuis le milieu du XIX^e siècle, la chimie appliquée, puis la « chimie industrielle », est considérée comme une partie de l'ensemble des connaissances que représente la chimie en tant que science. Par opposition à d'autres grandes sous-disciplines de la chimie, la chimie industrielle a un caractère essentiellement descriptif. Elle rassemble en effet toutes les données techniques, mais aussi économiques, énergétiques et environnementales, concernant les procédés de fabrication de très nombreux produits industriels, qu'ils soient strictement chimiques, d'origine synthétique ou non (styrène, PET, molécules actives pharmaceutiques, gaz de l'air, soufre...), ou qu'ils soient dérivés de procédés apparentés à l'industrie chimique (plâtres, amidon, combustibles nucléaires, composants électroniques, peintures ou adhésifs formulés...).

La chimie industrielle est donc un ensemble de connaissances permettant à l'ingénieur chimiste et/ou au chercheur concerné à divers titres par les industries de procédés, de savoir quelles sont : les voies d'obtention (qui sont le plus souvent des enchaînements de procédés ou d'opérations unitaires), les matières premières, ainsi que les sous-produits et les performances économique-environnementales permettant la fabrication des produits de l'industrie chimique.

Tout au long des XIX^e et XX^e siècles, de nombreux traités de chimie industrielle ont été publiés. En France, on peut citer quelques ouvrages récents : *Chimie industrielle* de R. Scharff et J.-P. Perrin (Masson, 1993), et *Procédés de Pétrochimie* de A. Chauvel et coll. (Technip, 1985).

Le « génie des procédés » est une discipline plus jeune. À son origine, aux États-Unis (début du XX^e siècle), il s'est appelé « chemical engineering »

et n'a été introduit en France que dans les années 50 sous le nom de génie chimique dans ses pôles historiques que sont Toulouse et Nancy. À partir de 1987, et sous l'impulsion de Jacques Villiermaux, s'est imposé en France le concept de génie des procédés qui n'est autre que le génie chimique à chaque fois qu'il est appliqué aux industries de procédés de transformation de la matière autres que l'industrie chimique.

Pour des raisons probablement historiques ou culturelles, ce distinguo n'a pas été utilisé dans d'autres pays que le nôtre, si bien qu'à l'étranger, on utilise généralement le mot de chemical engineering pour parler aussi bien du génie chimique que du génie des procédés (nota : le chemical engineering a également été redéfini aux États-Unis dans le même sens qu'en France au cours des années 80).

Le génie des procédés est l'ensemble des concepts et méthodes permettant de concevoir, dimensionner, optimiser et, dans une certaine mesure, exploiter les unités de production (petites ou grandes) des industries de procédés. Il s'agit d'une véritable science de l'ingénieur qui a ses propres paradigmes et méthodes constituant la base scientifique indispensable pour tous ceux qui, dans les métiers concernés par l'ingénierie de procédés, ont la charge de concevoir, dimensionner et optimiser, voire conduire tous les procédés de transformation de la matière, qu'il s'agisse de produire des matières plastiques, de la bière, des médicaments,

de l'eau potable, des aciers spéciaux, de l'énergie... ou de traiter des effluents.

De nombreux ouvrages de base en génie des procédés ont été publiés en français (souvent traduits) depuis vingt ans par des auteurs tels que P. Le Goff, J. Villiermaux, J. Bertrand, A. Laurent, N. Midoux, D. Schweich, P. Trambouze..., constituant à ce jour un corpus scientifique et pédagogique très complet.

Chimie industrielle – corpus de connaissances – et génie des procédés – corpus de méthodes – sont deux savoirs distincts et complémentaires. Pour bien comprendre ou concevoir le schéma de production d'un produit chimique, il est indispensable de prendre en compte l'expertise de l'ingénieur de génie chimique qui, de son côté, n'a pas besoin de recourir à la chimie industrielle pour dimensionner une unité de séparation ou un échangeur thermique.

Réciproquement, savoir dimensionner des unités de séparation ou des réacteurs sans recours à la chimie industrielle (réactivité, matières premières, corrosion, économie, environnement...) est insuffisant.

En résumé, quand il s'agit de concevoir un procédé chimique complet, la collaboration entre les deux cultures est le gage de réussite d'un projet innovant car reposant sur des connaissances éprouvées et des méthodes prédictives.

Jacques Bousquet
janvier 2008



Jacques Bousquet est l'un des vice-présidents de la division de Chimie industrielle de la SFC (DCI) et exerce aussi actuellement la fonction de délégué général de la Fédération Gay-Lussac. Il a passé la quasi-totalité de son activité professionnelle dans le groupe Elf, devenu récemment Total, où il était encore directeur scientifique adjoint en 2006, chargé plus particulièrement du génie des procédés. Avant la création de la DCI, il était vice-président scientifique de la Société Française de Génie des Procédés et a participé avec Elf et Total au développement industriel de quelques procédés destinés notamment à la valorisation des bruts extra lourds qui ont une importance stratégique aujourd'hui.



Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
Alors vite, à votre souris !



Communication de la chimie

« Tout » est chimique ?

Dans deux de nos chroniques précédentes, nous nous amusons à analyser l'usage que se font du mot « chimique »... les non-chimistes. Mais qu'en est-il des chimistes ? Bien sûr, le chimique, c'est leur rayon ! D'ailleurs, ne cherchez pas, « tout » est chimique... L'air que vous respirez, le goût de votre café, votre peau, votre organisme tout entier... Tout !

Tout ? Avant de s'interroger comme il se doit sur cette « évidence », commençons tout de même par remarquer avec le didacticien de la chimie Roger Barlet, que les termes chimie et chimiste ne souffrent pas, dans la perception courante de cette discipline, des mêmes *a priori* que leur cousin « chimique ». Il écrit notamment : « *Le terme chimie évoque une science positive, créatrice de produits, omniprésente, utile et réparatrice, qui possède un champ scientifique, une pratique et un langage* » et « *Le terme chimiste évoque une profession honorable et intéressante* »⁽¹⁾.

La raison nous en semble relativement simple : les deux premiers termes sont nettement moins ambigus que le

troisième. La chimie, bien qu'à la fois science de la nature et industrie, tout autant descriptive de phénomènes naturels que productrice d'objets artificiels, est avant tout une activité humaine bien identifiée : celle qui a trait à l'étude et à l'exploitation de la structure, des propriétés, de la réactivité et des transformations de la matière. Le chimiste, quant à lui, est identifié avec encore moins d'ambivalence, tout simplement comme celui qui pratique la chimie, qu'il soit enseignant-chercheur ou industriel.

Hélas, le mot « chimique » est nettement plus difficile à définir et à cerner dans ses multiples sens... « Chimique » qualifie sans aucun doute les produits et les objets de la chimie, les substances artificielles et les molécules de synthèse ; mais désigne-t-il également ce qu'elle se contente de décrire ? Certes, le concept de molécule relève indéniablement de la chimie ; mais la molécule d'eau interstellaire, qui n'a pas attendu les chimistes pour exister, peut-elle sans hésitation être qualifiée de chimique ? Et pourquoi les astrophysiciens qui en décèlent la présence

par leurs mesures spectrales ne pourraient-ils eux aussi en revendiquer l'attribution ? Certes les mécanismes cérébraux reposent sur des phénomènes physico-chimiques de mieux en mieux identifiés, mais la pensée, la conscience, le langage, que certains considèrent comme les propres de l'Homme, peuvent-ils pour autant être qualifiés de « chimiques » ? Et si à chacun de ces niveaux, de natures si différentes, la chimie a des choses à dire, est-il possible qu'il existe également différents degrés, différentes manières « d'être chimique » ?

Là pourrait bien résider la clé du problème. Car comme tout concept multiforme, l'adjectif « chimique » est sujet à des interprétations maladroites et fallacieuses, au point même d'en devenir flou dans certaines situations. Or les chimistes eux-mêmes pourraient bien porter la responsabilité de sa fatale ambiguïté. *Tout est chimique... Vraiment tout ?*

Richard-Emmanuel Eastes,
le 15 mai 2008

(1) Barlet R., L'espace épistémologique et didactique de la chimie, *L'Act. Chim.*, avril 1999, p. 23.



Tout est chimique ?



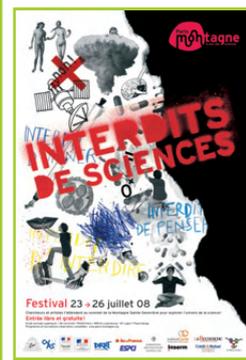
Les émanations de méthane issues de l'élevage intensif : une pollution chimique ?



Photo : S. Querbes

Richard-Emmanuel Eastes est agrégé de chimie, responsable du programme Communication-Éducation-Valorisation-Éthique du Département d'Études cognitives à l'École normale supérieure, président de l'association Les Atomes Crochus et membre du Bureau de la Commission Chimie et Société.

Retrouvez cette chronique sur le blog *Parlez-vous chimie ?*
www.sfc.fr/blogs.php



Le festival Paris-Montagne

Chaque été, depuis maintenant trois ans, l'École normale supérieure ouvre ses portes et invite les jeunes à découvrir le monde scientifique d'une façon ludique. Voilà une belle occasion de rencontrer chercheurs, étudiants et artistes dans le quartier historique des sciences de Paris : la Montagne Sainte-Genève. Cette année, Paris-Montagne plonge son public au cœur des interdits auxquels la science est confrontée : risques, éthiques, règles, censures, transgression... une thématique « pour réfléchir » rencontrée lors des quatre jours de festivité sous forme d'ateliers-rencontres, spectacles, animations, expositions.

Entrée libre et gratuite, du 23 au 26 juillet 2008.

• www.paris-montagne.org

Abonnement 2008 (numéros spéciaux inclus)

Pour l'abonnement électronique, voir tarifs sur le site

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

- | | | | | | | | |
|--------|--------------------------|-------|--------------|----------|--------------------------|-------|--------------|
| France | <input type="checkbox"/> | 95 € | Particuliers | Étranger | <input type="checkbox"/> | 100 € | Particuliers |
| | <input type="checkbox"/> | 110 € | Lycées | | <input type="checkbox"/> | 130 € | Lycées |
| | <input type="checkbox"/> | 195 € | Institutions | | <input type="checkbox"/> | 205 € | Institutions |

Complétez votre collection de numéros spéciaux

Les numéros spéciaux sont disponibles en version électronique sur le site à un tarif préférentiel

- Chimie organique physique. Hommage à Jacques-Émile Dubois (juin-juillet 2008) : 32 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. II (avril 2008) : 24 €
- La photochimie pour transformer la matière (mars 2008) : 24 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. I (oct.-nov. 2007) : 32 €
- La photochimie pour mieux vivre (mai-juin 2007) : 32 €
- Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 32 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 32 €
- Chimie moléculaire et nanosciences (oct.-nov. 2005) : 30 €
- Sciences chimiques et déchets radioactifs (avril-mai 2005) : 30 €
- Le chimiste et le profane. Partager, dialoguer, communiquer, vulgariser, enseigner... (nov.-déc. 2004) : 15 €
- Chimie et environnement (août-sept. 2004) : 15 €
- La chimie dans les sciences médicales (nov.-déc. 2003) : 15 €
- Les isotopes stables (août-sept. 2003) : 15 €
- Quoi de neuf en chimie organique ? (avril-mai 2003) : 15 €
- La chimie des substances renouvelables (nov.-déc. 2002) : format papier épuisé
- La catalyse enzymatique (août-sept. 2002) : 15 €
- Quoi de neuf en catalyse ? (mai-juin 2002) : 15 €
- Les matériaux. Du fondamental aux applications (mars 2002) : 15 €
- L'hydrogène, carburant propre ? Fabrication, stockage, conversion en énergie (décembre 2001) : 15 €
- Magnétisme moléculaire. Un hommage à Olivier Kahn (juin 2001) : 15 €
- La femtochimie (février 2001) : 15 €
- Nourrir les hommes, hier et demain. Apport de la chimie (novembre 2000) : 15 €
- La chimie combinatoire (septembre 2000) : 15 €
- Chimie et vie quotidienne (novembre 1999) : 15 €



Achat à l'unité (hors numéros spéciaux)

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

(à partir de 2005, ces numéros sont également disponibles en version électronique sur le site)

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

Bon de commande

Nom Prénom Fonction

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

.....

Code Postal Ville Pays

Tél. Fax Courriel

.....

Montant total de la commande :

..... €

Mode de règlement

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

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

Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité

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

L'Actualité Chimique

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

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

A remarkable chemist and friend

George A. Olah

Jacques-Émile Dubois, Jacques to his friends, was a true pioneer and groundbreaker in diverse fields of chemistry. After World War II, he spent two years as a young man at University College London (UCL) with C.K. Ingold, the leader of the emerging field of physical organic chemistry. During this time, he got involved in measuring rates of fast reactions and studying the mechanistic aspects of the studied reactions. He subsequently continued his fundamental studies in the area of fast kinetics, but also increasingly pursued other interests.

This involved first of all the new and significant field of Chemical Information, which he fundamentally helped to develop. His DARC system (Documentation and Automated Research of Correlations) was a truly pioneering new approach, which fundamentally influenced the conceptualization, representation and handling of chemical information. He was also one of the first to fully use the technology of the evolving computer age in the field. Jacques also greatly contributed to the emerging field of computational chemistry including tackling the challenge of molecular structural problems.

Another area to which he made lasting contributions and whose development he furthered was the modern chemistry of surfaces, interfaces and new materials. The significance of the latter is clearly demonstrated by the 2007 Nobel Prize in Chemistry having been awarded to Gerhard Ertl and by the work of such leading investigators as Gabor Somorjai.

All in all, Jacques was a remarkable chemist and I am proud that I could count myself a friend of his.

This special issue of *L'Actualité Chimique* in honor of Jacques-Émile Dubois is not intended to be an obituary of his contributions and achievements. It demonstrates the present dynamic development and significant ongoing progress in the fields he helped to initiate and to which he contributed so much. In the same spirit, using his career and choices as a backdrop, the issue also discusses lessons obtained from the past and current debates on how to best foster research and innovation.

Jacques-Émile Dubois would have been highly pleased to see how the seeds he helped to sow continue to grow into mighty trees. It is very much in this spirit that his colleagues and friends conceived and dedicate this issue to his memory.



George A. Olah

Nobel Prize in Chemistry (1994), is distinguished Professor, Department of Chemistry, and Director of Loker Hydrocarbon Research Institute, University of Southern California*.

* Loker Hydrocarbon Research Institute and Department of Chemistry, University of Southern California, University Park Los Angeles, CA 90089-1661 (USA).
E-mail: olah@usc.edu



Jacques-Émile Dubois (1920-2005)

L'alchimie d'un grand chimiste

Florilège

Jacques-Émile Dubois nous a quittés voici trois ans. Dans ce numéro qui l'honore, nous sommes heureux de publier des témoignages de ceux qui l'ont connu. Même si aux dires de Pierre-Camille Lacaze, « *décrire la personnalité de J.-E. Dubois en quelques mots est hors de propos. C'était un homme d'exception, comme on en rencontre peu au cours de son existence* », c'est ce que nous avons tenté ici, en essayant de rendre justice aux multiples facettes d'une personnalité exemplaire par une disposition thématique.

Un grand scientifique

Le professeur Jacques-Émile Dubois fait partie de ces rares hommes qui traversent leur époque et la marquent indélébilement. Jacques-Émile fut à la fois un remarquable visionnaire de la science et un meneur d'hommes hors pair. Il a été le premier à anticiper la puissance des outils informatiques et à doter la chimie d'un modèle lui permettant de tirer parti de ses nouvelles potentialités. Par ailleurs, il a su mener une carrière d'animateur national et de promoteur scientifique. Ce décideur a su orienter la chimie de son temps tout en respectant la créativité des jeunes chercheurs. On peut dire de lui qu'il fut un homme remarquable doublé d'un esprit créatif qui a laissé une empreinte durable dans la chimie de notre pays.

Robert Corriu

Professeur à Montpellier, membre de l'Institut

Il fut un « grand monsieur » : patriote, chimiste extraordinaire, toujours prêt à rendre service et à aider ceux qui le méritaient. J'ai beaucoup appris de lui, comme tant d'autres. Il aurait dû rejoindre l'Académie des sciences et je m'étonnais, lorsque j'y suis moi-même entré comme correspondant en 1980, qu'il n'y soit pas. Beaucoup comme moi avaient de l'affection pour lui, car il avait su, tant de fois, montrer l'exemple.

Pierre Potier

Indéniablement, Jacques-Émile a été l'une des très grandes figures de la chimie contemporaine, et il a marqué son époque comme bien peu ont su le faire. Il a toujours été un formidable exemple pour moi, exemple d'une intelligence lumineuse, d'une créativité sans bornes, d'une stature scientifique hors du commun. Il a marqué ma carrière, d'où un grand sentiment de vide.

Jacques Weber

Professeur à l'Université de Genève

As a ground-breaking, internationally recognized authority in chemical informatics, Jacques-Émile Dubois saw many of his papers become landmarks for this community. And yet his greatest impact may paradoxically have been in an entirely different field – that of thin films. With his multi-faceted talent, he illuminated many chemical disciplines and was a commanding presence in more than one category of intellectual achievement. He was one of the truly great scientists that I have known, a clear leader in his own fields and a human being it was a privilege to know and count as a friend.

Bill Milne

Professeur et rédacteur en chef pour l'American Chemical Society

Un homme habité par la passion de la recherche, de la chimie...

Il a été mon professeur à la fac. J'avais pour lui une très grande admiration et il a déterminé ma carrière par la passion de la chimie qu'il a su me communiquer.

Joël de Rosnay

Conseiller du Président de la Cité des Sciences et de l'Industrie de la Villette

Jacques-Émile and I happened to sit together on a cruise boat during the canal tour of a NATO conference in the Netherlands. We became so absorbed in our exchanges that the scenes of Amsterdam

passed quite unnoticed. That was typical of Jacques-Émile: total absorption in the science to which he contributed so much.

Michael Lynch

Professeur émérite, Sheffield University (R.-U.)

Je garderai de lui l'image d'un tempérament altier et vigoureux, d'un grand organisateur et d'un homme tout focalisé sur son objectif du moment, qu'il atteignait presque immanquablement à force de volonté.

Pierre Laszlo

Professeur à Polytechnique et à l'Université de Liège

For more than thirty years, we met often. He was always working on something new and significant and with an enthusiasm which is hard to describe. What attracted me so much was his dedication to his projects and to moving the field of computers in chemistry forward.

Steve Heller

National Institute of Standards and Technologies, Washington DC (E.-U.)

« *Je n'ai qu'une maîtresse, la chimie, disait-il avec humour.* »

Daniel Laurent

Président de l'Université de Marne-la-Vallée et conseiller scientifique AXA

L'esprit libre et visionnaire d'un pionnier

Sur le plan scientifique, il restera pour nous tous un homme de défi, doué d'une intuition et d'un sens de l'analyse exceptionnels, qui se moquait des idées toutes faites et préétablies, et prenait un plaisir évident, presque malicieux, à démontrer qu'il était possible de résoudre et de faire fonctionner certaines choses réputées infaisables.

Un exemple parmi d'autres : le Titrait, appareil électronique automatisé, destiné à l'analyse des solutions, qu'il avait conçu et mis au point en Sarre dans les années 50. Ce fut en France un succès commercial remarquable. Fait très rare pour l'époque, cet appareil, qui fonctionnait merveilleusement et répondait pleinement aux besoins des analystes, utilisait une paire d'électrodes métalliques comme capteurs. Or les spécialistes de l'électrochimie analytique, se fondant sur les théories en cours, avaient prédit l'échec d'un tel dispositif. De manière caractéristique, Jacques-Émile avait relevé le défi, suivi son intuition, privilégié l'expérience, et atteint l'objectif.

Un autre défi qui allait marquer la communauté des chimistes, quelque peu déroutée par ses idées de moins en moins « politiquement correctes », fut son ambition de marier l'informatique à la chimie. Des plus visionnaires, bien en conformité avec les idées avant-gardistes de J.-E. Dubois, le sujet fut à l'époque ressenti comme iconoclaste.

Dernier exemple qui illustre bien sa liberté d'esprit et la force de ses convictions : des études sur la réactivité lui ayant donné l'idée de développer l'étude des surfaces, il m'a incité à me lancer dans cette voie. Nous étions seuls et forcément isolés, la communauté des électrochimistes ne manifestant pas d'intérêt pour ce type de recherche, qui une fois de plus leur semblait très ésotérique, et bien dans la tradition farfelue de l'équipe Dubois, qui ne faisait jamais rien comme tout le monde. Nous avons continué à contre-courant pendant un certain temps. En tant que jeune chercheur malgré tout soucieux de sa carrière, je commençais à douter du bien-fondé de cette avancée dans un désert le plus complet. Une fois de plus, la force de persuasion de J.-E. Dubois a été déterminante. Je me souviens encore de ses paroles encourageantes : « *Rassurez-vous Lacaze, les phénomènes de surfaces, les films organiques, c'est*

l'avenir. » Là encore, son sens visionnaire de l'évolution des centres d'intérêt de la recherche ne l'avait pas trahi.

Pierre-Camille Lacaze
Professeur émérite, Paris 7

Une des plus fortes personnalités qu'il m'ait été donné de connaître dans ma jeunesse, Jacques-Émile alliait à un esprit en perpétuelle ébullition, une détermination sans faille et un certain goût du défi. Il irradiait cette satisfaction immédiate et cette confiance en l'avenir de la science qui nous stimulaient tous... Démarche visionnaire à son époque et encore vivifiante actuellement.

Marie-Jeanne Barbier
Scientifique, Grenoble

Il restera pour moi un très grand scientifique, un visionnaire exceptionnel, un homme enthousiaste et généreux qui n'hésitait pas à explorer et investir des domaines de recherche nouveaux, avec une prémonition rare pour déceler chaque fois l'importance de la thématique. L'informatique chimique, où il s'est particulièrement illustré et distingué, à un moment où personne ne pressentait encore toute l'importance de cette nouvelle discipline, en constitue un exemple frappant.

Robert Guglielmetti
Professeur à l'Université de la Méditerranée, Marseille

Jacques-Émile Dubois a été pour nous un exemple tout au long de sa vie, en ouvrant la voie à de nouvelles recherches et en étant le promoteur d'idées nouvelles.

Henri Dou
Professeur, Marseille (créateur du 1^{er} DEA d'intelligence économique)

In the 1960s, graph theory was akin to the dark side of the moon for most chemists, but he recognized that it could be the basis of computer programs for chemical structure searching and developed the DARC, truly the first structure search system.

Bill Milne

Mon père était tout entier tourné vers l'avenir. En pays conquis, il avait été homme de Résistance et de Libération. Libre, il retrouvait sa nature profonde : être en permanence à la conquête de nouvelles frontières, s'attaquer avec passion et brio à la résolution de problèmes réputés insolubles, nous conseiller, nous épauler, construire l'avenir. Aux portes de la mort, face à mes larmes, il m'enjoindrait de ne pas être prisonnière du passé, de penser toujours au lendemain...

Rhoda Dubois

Un être rayonnant d'une inépuisable jeunesse : énergie, soif d'apprendre, esprit d'aventure

La vie lui avait fait le cadeau de conserver une jeunesse radieuse. On aurait vraiment dit, comme dans le monde des mathématiques, une « variante intemporelle ».

Josef Barthel
Professeur émérite, Université de Regensburg (All.)

He had broad interests that went way beyond science and I always enjoyed sitting at his table and discussing a wide range of topics. The intellectual curiosity of Jacques-Émile kept him young. You certainly would have taken him for ten to fifteen years younger than he actually was.

Johann Gasteiger
Professeur de chimie, Université d'Erlangen-Nürnberg (All.)

I met Jacques for the first time in 1994. I liked – it is hard for me to use the past tense here – Jacques' creativity and sense of wonder. I never felt the age difference between us, since he was so young in heart and in mind and had a huge amount of energy. This was sometimes difficult to match!

Nahum Gershon
MITRE Corporation, Washington DC (E.-U.)

Sa culture scientifique était immense. Jeune chercheur, au milieu des années 40, il avait assimilé toute l'histoire de la chimie et analysé de façon critique toutes les publications des chimistes français, toutes disciplines confondues, témoignant d'une curiosité intellectuelle étonnante et quasiment sans limites. Cette soif de connaissances ne

s'est jamais éteinte, et nous étions tous étonnés, qu'avec un emploi du temps extrêmement tendu, il se maintint toujours à la pointe de l'information. Les coupures de journaux qu'il nous adressait régulièrement, annotées de sa main avec la mention « *urgent, intéressant pour nous, m'en parler rapidement, à essayer* », étaient aussi une façon bien à lui de maintenir ses collaborateurs sous pression, et de faire progresser ses idées.

Pierre-Camille Lacaze

Jacques était en permanence autant étudiant que professeur, réceptif, persuadé que l'on pouvait apprendre de tout un chacun, ses facultés en exploration constante. Tout l'intéressait. Il adorait les problèmes, parce que susceptibles de résolution. Il vivait chaque jour de sa vie comme une aventure. Enfant et adolescent, il s'était tout fracturé sauf un bras en testant les limites de divers sports, et le médecin de famille le voyait arriver avec résignation. Jusqu'à sa dernière année, il skiait en expérimentant, pistes, techniques...

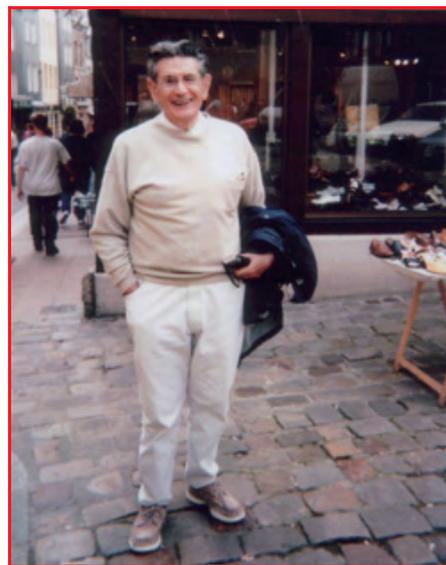
Ariette Detrey
Amie d'enfance

Une ouverture aux choses et aux êtres qui faisait de lui un homme sans frontières

Débordant le carcan des disciplines scientifiques et des univers professionnels, la carrière de Jacques-Émile Dubois est celle d'un homme-frontière qui ne cessa de tracer des traits d'union entre public et privé, université et défense, informatique et chimie, IST (information scientifique et technique) et politique, résistance française et coopération franco-allemande...

Il fit ainsi œuvre de pionnier de la science de l'information et de constant défenseur de l'IST, dont il fut l'un des premiers en France à comprendre les enjeux politiques internationaux que *Le Monde Diplomatique* qualifiait en 1979 de « guerre des données ».

Ainsi, sans crainte ni fausse modestie, conscient de la supériorité du DARC, qui permettrait d'exploiter de manière beaucoup plus riche les bases de données du CAS (Chemical American Society), est-ce en partenaire qu'il aborda cette dernière, persuadé qu'il était de leur intérêt mutuel de s'associer, ce qui vu les tailles des organisations respectives n'était pas sans rappeler le combat de David et Goliath. Shizuo Fujiwara, de l'Université de Tokyo, décrivit d'ailleurs certains échanges comme ceux de deux samourais ! Mais il y parvint. Œuvrant pour la France, il orienta aussi la politique nationale d'IST en orchestrant la création de structures de transfert comme le BNIST (Bureau national de l'information scientifique et technique), la MIDIST (Mission interministérielle de l'information scientifique), le CNIC (Centre national de l'information chimique) ou l'AUDIST (Agence universitaire de documentation et d'information scientifique et technique), qui



Jacques-Émile Dubois à Honfleur, été 1999.
La semaine de l'éclipse totale du Soleil.

deviendra la DBMIST (Direction des bibliothèques, des musées et de l'information scientifique et technique). Plusieurs frontières réputées pour leur étanchéité furent ainsi franchies : université et industrie, défense et université et, grande première pour la France : BU et IST.

Homme-frontière, passeur, trait d'union entre des disciplines et des mondes qui s'ignoraient et souvent se méprisaient, Jacques-Émile Dubois a voué sa vie au service d'un idéal, celui de la science et de ce qu'elle pouvait nous apporter à tous dans un univers ouvert.

Serge Cacaly

Professeur à l'Université de Marne-la-Vallée

Il faut se souvenir de son passé de résistant actif, ne pas oublier que son professeur d'électrochimie et chef de réseau fut exécuté juste au-dessus de sa tête, pour apprécier son action en Sarre de 1949 à 1957. Il arriva chez nous avec l'esprit ouvert et libre d'un homme qui veut créer une collaboration scientifique internationale. À l'âge de 29 ans, il fit sortir de terre un institut florissant de chimie physique et de pétrochimie, dont il était le directeur. Chacun des deux clans les plus puissants, reconnaissant en lui un talent particulier pour unifier les intérêts de nationalités différentes, lui demanda, en confiance, d'être son candidat pour le poste de doyen de la Faculté des sciences. Aussi, à 32 ans, fut-il élu à l'unanimité !

Dès le début, il voulut que l'Institut fût trilingue et pluridisciplinaire. Son propre laboratoire comptait des mathématiciens, des chimistes, des physiciens. Moi-même, recruté en tant que mathématicien, je suis devenu professeur de chimie ! Toute sa vie, il demeura fidèle à la pluridisciplinarité comme source fertile de nouveaux champs de recherche, ce qui le conduisit entre autres à l'informatique chimique. Pluridisciplinarité, ouverture internationale : tout récemment encore, il avait fondé une bourse pour doctorants français ou allemands à Harvard.

Josef Barthel

Professeur émérite, Université de Regensburg (All.)

Un leader charismatique

Même ses plus modestes collaborateurs ne pourront oublier ces années si fortement marquées par sa personnalité. C'était un patron dynamique, novateur, exigeant, fédérateur et fin politique. Il m'est arrivé, longtemps après avoir quitté la rue Guy de la Brosse, de me demander dans des situations délicates, comment aurait réagi Jacques-Émile à ma place. Jusqu'au bout passionné par sa mission, il a su mieux que personne nous tracer par son exemple la voie à suivre. Pour s'en persuader, il n'y a qu'à considérer le nombre et la qualité de ses élèves qui, par tout le pays, témoignent toujours de l'empreinte du maître.

Jean-Jacques Meyer

Ingénieur

Je ne pourrai pas oublier ce patron si bienveillant, mais aussi si rayonnant, et qui savait merveilleusement entraîner son équipe à la DRME malgré toutes ses préoccupations.

Jean Quinchon

Ingénieur général de l'Armement

Ces périodes comptent parmi les meilleurs souvenirs de notre vie professionnelle. Le terme « vie professionnelle » est d'ailleurs impropre, nous n'avions pas l'impression d'exercer une profession, nous n'étions pas « carriéristes », ni à la recherche d'un statut, mais davantage motivés par le sentiment d'appartenir à une équipe et d'être engagés dans une compétition. L'analogie avec le sport serait plus pertinente. Jacques-Émile avait 45 ans ; il avait déjà acquis une notoriété internationale sur d'autres sujets. Il recrutait jeune : la moyenne d'âge du laboratoire était de 25 ans, et sous son impulsion, nous étions sans complexes et conquérants. Comment ne pas se souvenir avec émotion de ces réunions de travail du samedi, parfois même du dimanche : stimulantes, libres, ouvertes, parfois toniques, car il savait mettre en scène ses colères ! Le tout contribuant à faire avancer les idées. Il aimait la vie et nous le faisait partager. La dimension humaine de cette aventure scientifique, ce fut le plaisir. Jacques-Émile pensait large, voyait loin et prenait du plaisir à ce qu'il faisait, plaisir auquel il nous associait.

Daniel Laurent

Une figure de mentor et de coach

Il est des personnalités qui, telles un panneau indicateur, nous montrent le chemin de notre vie. Dès qu'on fait leur connaissance, on sent qu'elles forgeront notre avenir. Tel était le professeur Dubois.

Josef Barthel

He was always there to talk to and bounce ideas off. As a young and junior player in the field, he helped encourage me to try new things and not to worry about breaking rules. He was always looking to the future and to new things and this philosophy has helped shape my thoughts and activities through my career.

Steve Heller

Il a fait partie des personnalités qui ont marqué mon existence, prenant le temps, au début de ma carrière scientifique, de me prodiguer des conseils extrêmement utiles dont je me souviens encore.

Nicole Baumann

Directeur de recherche en neurochimie, La Salpêtrière

A grand person who was at once leader, mentor, role model, colleague and friend.

Marvin Charton

Professor, Pratt University (E.-U.)

Un homme exceptionnel et un exemple tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

Thierry Couesnon

Ingénieur CNRS

Une personnalité extraordinaire, à de multiples facettes, un exemple pour les jeunes...

Margrit Helfen

Université de la Sarre

J'ai essayé tout au long de ces quarante années de rester fidèle à l'image exceptionnelle de sa personnalité, de son humanité, de son jugement et de son immense intelligence. Avec sa mort, j'ai perdu un guide et un ami.

Claude Lion

Directeur de recherche CNRS

Il savait écouter et lire les autres. Son dernier courrier, quelques semaines avant sa mort, était un encouragement pour moi sur l'holographie couleur et une invitation à me mettre en rapport avec les instances nationales françaises qu'il connaissait bien.

Jean-Louis Tribillon

Expert scientifique, DGA-MRIS

Un homme de cœur, d'une grande générosité humaine

J'en garderai le souvenir d'un grand scientifique, d'un patron, mais aussi d'un homme chaleureux et attentif à chacun.

Francis Bruno

Industriel

J'avais pour le professeur Dubois une profonde admiration pour ses exceptionnelles qualités de savant, de grand universitaire et d'organisateur hors pair, mais aussi et surtout pour ses qualités de cœur et sa chaude amitié dans les relations de travail. Je n'oublierai jamais son exemple ni la valeur des messages qu'il nous a laissés. C'est un homme que l'on n'oublie pas. Il était tellement proche de tous et son attention à chacun nous touchait infiniment.

Amiral Pierre Lacoste

J'étais fier d'être de ses amis. C'était une personnalité étonnante, à l'esprit aussi grand que son savoir et il restera dans ma mémoire de cœur.

Herbert Budd

IBM

Je n'oublierai pas sa profonde humanité, sa simplicité, sa disponibilité, ses qualités de cœur ajoutées à celles tellement évidentes de son intelligence et de sa culture.

Arlette Detrey

I will always remember him as a very special person, ready to help at a moment's notice to solve any professional or administrative problem or to respond to a personal request. He had a unique

combination of intellect and caring, and of internationalism and Frenchness, that endeared him to almost everyone who knew him.

John Rose
UNESCO

Tous évoqueront le chercheur, le grand savant, l'homme de science, mais je garderai un profond souvenir de sa simplicité, de sa gentillesse, de son humour et de sa présence aux autres.

Alice Theobalt
Centre d'études scientifiques de la Défense

Travailler avec lui fut pour nous une véritable aventure humaine, car Jacques-Émile était un homme de cœur. Celles et ceux d'entre nous qui furent sur le plan personnel victimes d'aléas de la vie peuvent témoigner que par ses mots et ses actions, il était là !

Daniel Laurent

Un scientifique humaniste au service de l'État, de l'Europe, de l'humanité

La carrière de chercheur de Jacques-Émile Dubois commence à Grenoble, à la rentrée 1940. Mais en parallèle, dans cette ville phare de la résistance, ville martyre aussi, où la gestapo décapite en novembre 1943 tant de chefs et d'intellectuels, dont son chef de réseau Combat et professeur d'électrochimie, Jean Bistési, Jacques-Émile s'engage dès 1941 dans Combat, et dans Libération Sud, le réseau de Lucie Aubrac. Diffusion de presse clandestine, fabrication de faux papiers au laboratoire, organisation de manifestations... Arrêté par la Gestapo en 1943 et relâché faute de preuves, il participe à l'organisation des maquis avec l'AS (armée secrète) et s'implique dans le rassemblement des diverses tendances de la résistance. Rôle et qualités d'organisateur et de fédérateur qui l'amèneront à siéger au Comité restreint de Libération de l'Isère. Fidèle à sa personnalité, il a vécu l'occupation comme un défi, la résistance comme une aventure généreuse, jugeant peu et déplorant les excès de la libération. Son caractère positif le poussait à tourner vite la page et à reconstruire. En homme d'action, il vivait ses valeurs, pudique et philosophe à ce sujet, disant volontiers : « *qui sait si avec des amis différents, j'aurais fait les mêmes choix. Alors, juger des choix des autres...* »

Pierre Hug
Président des Médaillés de la Résistance Paris Sud

Nous conservons comme tous ceux qui avaient eu l'occasion de le connaître, le souvenir d'un homme dont les qualités morales, l'étendue de la culture et les applications multiples qu'il avait su en faire, l'engagement civique et patriotique qu'il avait développé au péril de sa vie, forçaient l'admiration.

Alain Belkiri
Secrétaire général honoraire du gouvernement de Côte d'Ivoire, résistant

Personnalité éminente, il reste dans l'esprit de chacun attaché à l'élan qui a porté jusqu'à ce jour la Délégation générale pour l'Armement et son œuvre pour la Défense. Grand serviteur de l'État à la tête de la Direction des recherches et moyens d'essai de 1965 à 1977, son action dans les domaines de l'électronique et de l'informatique alors naissantes a été déterminante.

François Lureau
Délégué général pour l'Armement

Jacques-Émile Dubois a été tout au long de sa vie mon mentor, en quelque sorte mon grand frère. Son désir de modernisation et de mise au niveau mondial des enseignements de la chimie dans l'université française s'est manifesté dès sa nomination, en 1947 comme maître de conférences stagiaire. Ses collègues directs, hélas, ne l'entendaient pas de cette oreille et, estimant son initiative trop novatrice, au lieu de proposer sa titularisation en fin d'année, lui conseillèrent d'abandonner sa tentative. Conscient de l'enjeu pour notre pays, Jacques-Émile sut résister à ce chant des sirènes et fit passer l'intérêt de la Science et des étudiants avant sa carrière. Il n'eut pas à le regretter. Cette même ouverture d'esprit et cette fermeté dans sa démarche ont caractérisé dès les années 50 son action pour une européisation des cursus universitaires et des diplômes.

Les circonstances de la guerre avaient fait de lui un résistant, un défenseur de nos valeurs morales dans des situations où, ce faisant, on engageait sa vie. Il a gardé ces principes de rigueur de pensée tout au long de sa vie d'homme de science et d'administrateur au service de la France et de l'humanité.

Robert Luft
Professeur émérite à l'Université de Nice

Nombre de ses étudiants, dont moi, sont devenus professeurs ou ingénieurs en France ou en Allemagne mais, au-delà de cette réussite, il créa une véritable communauté internationale de jeunes chercheurs, un foyer de la future Europe, bien avant que les politiciens n'en parlent. Dans sa description de l'Institut et du modèle d'enseignement qu'il y avait fait établir à mi-chemin entre le modèle français d'examen théoriques et le modèle allemand de pratique et d'apprentissage, il disait d'ailleurs : « *en travaillant ensemble chaque jour, en se comprenant malgré les barrières linguistiques, en s'initiant peu à peu à ce beau métier d'ingénieur chimiste, nos étudiants réalisent surtout que la science ne connaît pas de frontière et qu'elle est la conquête pacifique de tous. Au-delà de ce métier que nous leur donnons, nous espérons les aider à s'estimer mutuellement sans préjugés d'aucune sorte, quelles que soient leurs origines.* » C'était en 1954 et il en fit la démonstration toute sa vie. Amoureux de la chimie, de la science et de ses possibilités, de la vie qu'il ne cessait de croquer avec enthousiasme et gourmandise, il demeura jusqu'au bout porteur de valeurs humanistes.

Josef Barthel

Jacques-Émile Dubois

Né le 13 avril 1920 à Lille, Jacques-Émile Dubois a 20 ans quand éclate la Seconde Guerre mondiale. Réfugié à Grenoble, il joue un rôle important dans les réseaux de la Résistance et soutient une thèse d'État en 1947. De 1948 à 1950, Lauréat Ramsay, il est assistant scientifique auprès de l'ambassade de France à Londres tout en effectuant ses recherches dans le laboratoire du Professeur C.K. Ingold à University College.

En 1949, nommé Professeur en Sarre, il crée l'Institut de Chimie de l'Université de Sarrebrück, dont il devient Doyen de la Faculté des Sciences dès 1953. De retour en France, il est nommé titulaire de la première Chaire de chimie organique physique créée à la Faculté des Sciences de Paris. Il fonde alors le Laboratoire de Chimie organique physique (LCOP) qui deviendra en 1977 une partie de l'Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes (ITODYS), qu'il dirigea jusqu'en 1988, avant de devenir Professeur Émérite.

Son œuvre scientifique est considérable (plus de 1 000 publications et conférences invitées dans des congrès internationaux ; éditeur de plusieurs ouvrages). Physico-chimiste d'exception, il marquera profondément la chimie organique physique. Il est l'un des créateurs de l'Université Paris 7, dont il fonde l'UER de chimie, mettant en place la spécialité toujours actuelle de la chimie physique comme axe majeur des enseignements et de la recherche.

Il a parallèlement occupé des fonctions éminentes de haut fonctionnaire et de dirigeant dont celles de : directeur adjoint de l'enseignement supérieur (1963-65), Directeur des Recherches et Moyens d'Essai (DRME) au ministère de la Défense nationale (1965-77), directeur de la section de biologie de l'Institut Curie (1977-80), directeur scientifique de la compagnie générale d'électricité (CGE) (1979-83), aujourd'hui éclatée en Alcatel et Alstom.

Il s'est toujours investi dans les instances de recherche : président de la Société de Chimie Physique de France (1974-76), membre du conseil d'administration et du directoire du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (1963-78) et de l'Office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer (Orstom) (1963-75), membre du conseil scientifique du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) (1971-77), vice-président du Centre national de l'information chimique (1973-90), président du Comité Interdivisionnel et de Documentation Automatique de l'IUPAC (1969-77), vice-président de CODATA (1980-88), président (1994-98), président de CODATA-France (2000-05).

Il a reçu de nombreuses distinctions scientifiques dont : lauréat de l'Académie des sciences (1965), de la Société Française de Chimie (1948, 59), de la Société Chimique de Belgique (1950), Grand prix de l'invention technique de la ville de Paris (1975) et Skolnik Award de l'American Chemical Society (1992) pour le développement du DARC, Grand prix d'animation graphique du Festival d'Angers (1986), Docteur honoris causa des Universités de Regensburg (All.) et de Kyushu (Japon).

Enfin il était médaillé de la Résistance, de l'Aéronautique, Commandeur de la Légion d'Honneur, de l'Ordre national du Mérite, des Palmes académiques, de l'Ordre du Mérite allemand et de divers autres ordres étrangers.

Jacques-Émile Dubois : un pionnier de la cinétique rapide

Jean-Michel El Hage Chahine et Jean Aubard

Au moment où démarre la chimie organique physique, Jacques-Émile Dubois se trouve à l'University College London (UCL) en 1948 et plus tard à l'Université de Columbia à New York, en 1956. C'est l'approche cinétique des réactions, prometteuse pour la compréhension des mécanismes élémentaires mis en jeu dans un processus chimique complexe, qui l'incite à développer cette nouvelle chimie à l'Institut de Chimie de Saarbrück qu'il vient de créer (1949-1957). Après avoir été le doyen de la Faculté des sciences de l'Université de la Sarre, il revient en France et fonde en 1958, à la Faculté des sciences de Paris, le Laboratoire de Chimie Organique Physique (LCOP), précurseur de l'actuel ITODYS (Interfaces, Traitements, Organisation et DYnamique des Systèmes).

Au début des années 50, les mesures dites de « cinétique rapide » étaient limitées par le temps de mélange des réactifs, dont la frontière théorique se situe à 10^{-3} seconde. J.-E. Dubois a été l'un des premiers à vouloir contourner cette contrainte de la milliseconde, et pour cela, il a inventé et développé à Saarbrück la technique de la coulompérométrie, destinée à l'étude des mécanismes de bromation des oléfines. Cette technique, dans laquelle le brome était produit *in situ* par électrolyse, permettait de mesurer des constantes cinétiques du second ordre, voisines de $10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [1].

Parallèlement à cette technique, que J.-E. Dubois a continué à développer au LCOP, naissait en Allemagne une méthodologie nouvelle qui ouvrait la porte aux mesures des cinétiques des réactions se déroulant en moins d'une milliseconde. Cette méthode dite de relaxation chimique, développée par Manfred Eigen, prix Nobel de chimie 1967, est fondée sur le suivi du retour à l'équilibre d'un système chimique mono- ou multiréactionnel, écarté de sa position d'équilibre initiale par une perturbation ultra-rapide d'un de ses paramètres extensifs (température, pression ou champ électrique). L'accès aux constantes cinétiques élémentaires du système est obtenu par la mesure du temps de rétablissement de l'équilibre. M. Eigen et L. De Maeyer ont ainsi été les premiers à bâtir des installations spectrométriques de cinétiques rapides par sauts de température et de pression, avec lesquelles ils ont établi, en 1955, le mécanisme de proto-dissociation acido-basique de l'eau et mesuré les premières constantes cinétiques contrôlées par la diffusion des réactifs ($1,3 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) [2].

J.-E. Dubois a immédiatement saisi l'importance de la méthode de relaxation chimique, et a très rapidement équipé son laboratoire avec les premiers spectromètres de saut de température commerciaux. Il a aussi très vite compris que l'acquisition analogique de signaux rapides à l'aide d'un oscilloscope limitait considérablement le potentiel de ces nouvelles techniques. Pour

répondre à ces nouveaux besoins, il a fondé au LCOP un groupe d'instrumentation de très haut niveau, le Groupe d'Électronique et de Technique Instrumentale Automatique (GETIA), regroupant électroniciens, informaticiens, physiciens et chimistes. Grâce, entre autres, à la maîtrise acquise en informatique pour le développement de l'informatique chimique, ce groupe construisit l'un des premiers systèmes automatiques d'acquisition ultra-rapide de signaux uniques [3]. Ce système pouvait en effet faire l'acquisition numérique de signaux de l'ordre de la microseconde, ce qui représentait une performance remarquable en 1970 ! Les programmes informatiques essentiels à la gestion de ce système d'acquisition et aux traitements des signaux de relaxation ont également été conçus au cours de ces années.

Par la suite, J.-E. Dubois a initié le développement d'autres appareils, à la fois plus rapides et possédant des systèmes de détection et d'acquisition plus sensibles et plus performants. Des prototypes de spectromètres de relaxation chimique permettant d'analyser des réactions dont les temps de demi-vie étaient de l'ordre de quelques nanosecondes ont été construits au laboratoire. C'est ainsi que vers le début des années 70, le LCOP s'est trouvé en possession d'un prototype de spectromètre de relaxation chimique qui pouvait effectuer des sauts de champ électrique de 0 à 100 kV en quelques nanosecondes et le maintenir constant pendant quelques microsecondes, ce qui était considérable à l'époque, et le demeure en 2008. Pour construire cet appareil, il a fallu utiliser les techniques de détection et de déclenchement les plus performantes de l'époque, comme celles utilisées dans les mesures de vitesses de déflagration dans les explosions nucléaires (figure 1). D'autres spectromètres de relaxation par saut de température (figure 2) ont également été conçus et construits au laboratoire en utilisant



Figure 1 - Installation de relaxation chimique par saut de champ électrique (E-jump).

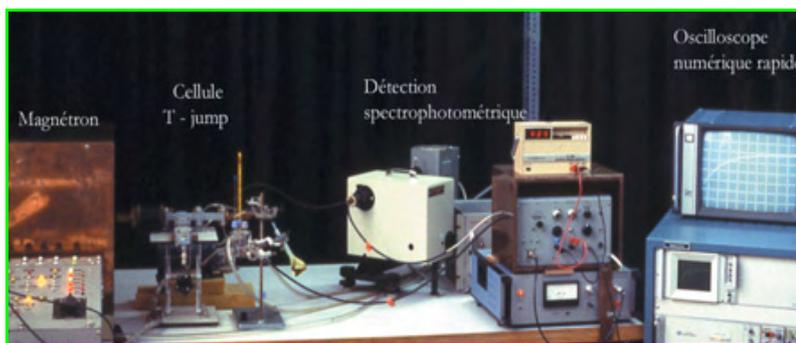


Figure 2 - Installation de relaxation chimique par saut de température (T-jump) à partir d'un magnétron.

diverses sources de chauffage ultra-rapide du milieu réactionnel (20 et 500 nanosecondes). Pour l'un, il s'agissait de l'absorption d'une impulsion infrarouge à 1,41 μm obtenue à partir d'un laser verre/Nd délivrant des impulsions de 20 joules en 20 nanosecondes. Pour l'autre, c'était la source hyperfréquence (magnétron en bande X, prêté par la Thomson) qui équipait à l'époque le système radar embarqué sur les mirages IV [4-6].

En dehors de sa politique d'instrumentation, J.-E. Dubois avait, dans le domaine fondamental, une vision scientifique très novatrice, qui lui a valu l'attachement d'un grand nombre d'élèves, tous jeunes chercheurs passionnés. Avec eux, plusieurs thèmes fondamentaux ont été développés : les transferts de proton, la tautomérie des bases nucléiques, le photochromisme des molécules organiques, la pigmentation des plantes supérieures par les anthocyanes, les équilibres céto-énoliques, la dynamique des équilibres conformationnels de petits modèles d'ADN, la formation des complexes- σ et de Meisenheimer des dérivés aromatiques, la vitamine B1, etc. C'est ainsi que furent établis pour la première fois les mécanismes de formation de tautomères rares de bases nucléiques, les mécanismes de transformations structurales des anthocyanes et leurs conséquences dans la pigmentation des plantes et des vins, les équilibres de solvation, les mécanismes des transformations structurales de la thiamine ou vitamine B1 et leurs implications dans le métabolisme, et bien d'autres mécanismes fondamentaux [7-11]. Ce foisonnement d'idées a abouti à des dizaines de publications dans les journaux les plus prestigieux de la chimie, augmentant encore l'aura internationale de J.-E. Dubois qui devint à l'époque l'un des scientifiques les plus cités de sa génération.

Évidemment, le domaine des cinétiques rapides a depuis considérablement évolué sur le plan technologique. La course aux mesures de cinétiques de plus en plus rapides en est une manifestation, dont l'aboutissement actuel est la femtochimie (Ahmed Zewail, prix Nobel de chimie 1999) [12].

Cette évolution remarquable ne doit cependant pas faire oublier l'un des aspects de la chimie dédié à l'étude des interactions entre des molécules biologiques essentielles à la vie et qui se déroulent entre la micro- et la milliseconde. La plupart des dépliements et repliements de protéines, les interactions protéine-protéine, protéine-récepteur, protéines-petites molécules, ADN-petites molécules, ADN-protéine, etc. relèvent en effet de cette échelle de temps. Compte tenu de

la révolution qu'a subi la biologie moderne, notamment avec les progrès de la biologie moléculaire, de la génomique et de la protéomique, l'analyse de ces phénomènes est devenue indispensable à la compréhension du fonctionnement d'un grand nombre de réactions impliquées dans le métabolisme, comme par exemple le transport du fer et des autres métaux lourds dans les fluides biologiques, la vectorisation des drogues et leur mode de fonctionnement à l'échelle moléculaire, l'origine des causes d'évolution de certaines maladies comme la thalassémie⁽¹⁾ ou l'hémochromatose⁽²⁾, etc. La relaxation chimique reste encore l'instrument privilégié pour étudier ces réactions, une tradition qui s'est perpétuée à l'ITODYS et qui a permis récemment, grâce à l'héritage de J.-E. Dubois, de déterminer entre

autres les mécanismes de capture et de vectorisation du fer et d'autres métaux par ses protéines de transport chez l'Homme [13-14].

Notes et références

- [1] *Thalassémies* : formes d'anémies héréditaires associées à une hémoglobinopathie (déficience dans la synthèse d'une ou de plusieurs des quatre chaînes formant l'hémoglobine des globules rouges).
- [2] *Hémochromatose* : maladie génétique caractérisée par l'imprégnation des tissus de l'organisme par des pigments ferrugineux (essentiellement le foie, le cœur et le pancréas).
- [3] Dubois J.-E., Walisch M., *J. Chim. Phys.*, **1955**, 52, p. 775.
- [4] Eigen M., De Maeyer L., *Zeitschrift für Electrochemie*, **1955**, 59, p. 986.
- [5] Miller J.A., Levoir P., Fontaine J.C., Garnier F., Dubois J.-E., *Anal. Chem.*, **1974**, 47, p. 29.
- [6] Aubard J., Meyer J.J., Dubois J.-E., *Chem. Instr.*, **1977**, 8, p. 1.
- [7] Aubard J., Nozeran J.M., Levoir P., Meyer J.J., Dubois J.-E., *Rev. Sc. Instr.*, **1979**, 50, p. 52.
- [8] Bertigny J.P., Aubard J., Dubois J.-E., Blanchet M., *J. Chim. Phys.*, **1981**, 78, p. 139.
- [9] Dubois J.-E., Alcais P., Brouillard R., Toullec J., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, p. 224.
- [10] Dreyfus M., Dodin G., Bensaude O., Dubois J.-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, p. 2369.
- [11] Brouillard R., Dubois J.-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 99, p. 1359.
- [12] Dubois J.-E., *Pure and Applied Chemistry*, **1978**, 50, p. 801.
- [13] El Hage Chahine J.M., Dubois J.-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 2335.
- [14] Williamson J.C., Zewail A.H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, 88, p. 5021.
- [15] Hémadi M., Kahn P.H., Miquel G., El Hage Chahine J.-M., *Biochemistry*, **2004**, 43, p. 1736.
- [16] Hémadi M., Ha-Duong N.T., El Hage Chahine J.-M., *J. Mol. Biol.*, **2006**, 358, p. 1125.



J.-M. El Hage Chahine

Jean-Michel El Hage Chahine est directeur de recherche CNRS à l'ITODYS*.

Jean Aubard est professeur de physico-chimie et directeur de l'UFR de chimie de l'Université Paris 7*.



J. Aubard

* ITODYS, Université Paris Diderot - Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriels :
jean-michel.el-hage-chanine@paris7.jussieu.fr
jean.aubard@univ-paris-diderot.fr

Processus photochimiques ultra-rapides

Du laboratoire aux systèmes photoactifs naturels

Monique M. Martin, Pascal Plaza, Pascale Changenet-Barret, Agathe Espagne, Mathilde Mahet, Christian Ley et Fabien Lacombat

Résumé La spectroscopie d'absorption transitoire UV-Vis subpicoseconde a été utilisée pour caractériser et suivre en temps réel les processus chimiques primaires photoinduits au sein de deux protéines photosensorielles extraites de micro-organismes unicellulaires photomotiles. Cette approche de la relation structure-fonction de ces protéines photoactives consiste à comparer leur photophysique à celle de leur chromophore isolé en solution, de manière à mettre en évidence la spécificité de l'assemblage chromophore-protéine naturel. Il a été ainsi montré que la cinétique et le rendement de photoisomérisation du chromophore de la protéine jaune photoactive (PYP) sont contrôlés par les propriétés de la poche protéique dans laquelle il est inséré, et que l'oxyblépharismineprotéine (OBIP) est le siège de réactions photoinduites intervenant dans le régime picoseconde.

Mots-clés Spectroscopie subpicoseconde, photoisomérisation, transfert d'électron, protéines photoactives, photomouvement.

Abstract Ultrafast photochemical processes: from the lab to natural photoactive systems

The UV-Vis subpicosecond absorption spectroscopy has been used to characterize and probe in real-time the primary photoinduced chemical processes in two photosensory proteins extracted from phototile micro-organisms. This approach to the structure-function relationship of these photoactive proteins consists in comparing their photophysics to that of their chromophore isolated in solution, in order to evidence the specificity of the natural chromophore-protein complex. It has been shown that the photoisomerisation kinetic and quantum yield of the chromophore of photoactive yellow protein (PYP) are controlled by the properties of the protein nanospace in which it is embedded, and also that the oxyblepharism binding protein (OBIP) undergoes photoinduced picosecond reactions.

Keywords Subpicosecond spectroscopy, photoisomerisation, electron transfer, photoactive proteins, photomovement.

Une conversion efficace de l'énergie lumineuse en énergie chimique implique souvent une cinétique ultra-rapide des actes photophysiques primaires intervenant à l'échelle moléculaire. Ces actes élémentaires mettent typiquement en jeu des déplacements de charges et des changements de conformation. La caractérisation et la compréhension des paramètres de structure moléculaire et d'environnement qui contrôlent la cinétique de ces processus fondamentaux ont été rendues possibles grâce au formidable développement des méthodes de spectroscopie résolue en temps tout au long de la deuxième moitié du XX^e siècle. La technique expérimentale d'excitation suivie de sondage optique, dite pompe-sonde UV-Visible, a été initiée peu avant 1950 par Ronald Norrish et George Porter. Concepteurs de la photolyse éclair microseconde [1], Norrish et Porter ont reçu en 1967, avec Manfred Eigen, le prix Nobel de chimie pour leurs « études des réactions extrêmement rapides effectuées par de courtes impulsions énergétiques ». Comme il est rappelé dans l'article précédent, c'est dans ce courant scientifique que s'inscrivent les contributions de Jacques-Émile Dubois. L'accès aux gammes temporelles permettant l'observation directe du mouvement des atomes est devenu possible grâce au développement des sources d'excitation laser

picosecondes (10^{-12} s), puis femtosecondes (10^{-15} s), et à l'amélioration incessante de leurs performances au cours des trente dernières années [1-3]. Neuf ordres de grandeur cinétiques séparent le prix Nobel de femtochimie attribué à Ahmed Zewail en 1999 de celui couronnant la photolyse éclair de Norrish et Porter.

Au sein d'assemblages macromoléculaires naturels, les réponses photoinduites d'un chromophore – molécule qui absorbe la lumière – peuvent modifier l'interaction entre celui-ci et son environnement proche et déclencher ainsi d'autres réactions, transformant l'énergie lumineuse en énergie chimique ou mécanique et véhiculant l'information lumineuse. Ces réactions photoinduites ultra-rapides existant depuis des milliards d'années dans la nature sont caractérisées en laboratoire depuis quelques décennies et deviennent maintenant source d'inspiration pour l'élaboration de composants photoniques. Dans cet article, nous décrivons notre approche de la relation structure-fonction de protéines photosensorielles à l'origine du photomouvement de micro-organismes unicellulaires [4-5], par une étude comparée de la photophysique de leur chromophore, isolé en solution et en interaction avec leur environnement protéique naturel. Nous utilisons la spectroscopie d'absorption UV-Vis pico-femtoseconde

pour disséquer les étapes décisives du fonctionnement de ces assemblages photoactifs naturels.

Spectroscopie d'absorption transitoire UV-Visible pico-femtoseconde

La spectroscopie pompe-sonde optique permet de suivre en temps réel le déroulement de processus photoinduits rapides parce qu'elle offre simultanément un moyen de les initier par une excitation brève (« le pompage »), qui fournit un signal de départ, et un moyen de les sonder ensuite spectroscopiquement au cours du temps. Plus l'excitation est brève, plus rapides sont les événements que l'on peut ainsi observer. Les figures 1 et 2 montrent l'équipement utilisé.

De la photolyse éclair microseconde à la photolyse laser femtoseconde [1-3], le principe de la méthode pompe-sonde UV-Visible consiste à porter une proportion non négligeable de molécules dans un état électronique excité par une excitation optique suffisamment puissante, et à mesurer, au moyen d'une deuxième source de lumière de faible intensité, le changement d'absorbance de l'échantillon à différents délais après l'excitation. En spectroscopie ultra-rapide, l'utilisation de lasers à impulsions ultra-brèves puissantes offre la possibilité de produire, grâce à des phénomènes optiques non linéaires, des impulsions sondes à la fois ultra-brèves et spectralement larges (continuum de lumière blanche). On peut ainsi mesurer le spectre d'absorption ou de gain (amplification par émission stimulée) d'un échantillon excité sur une très large gamme spectrale (typiquement de



Figure 1 - La source laser (financée par la Région Île-de-France ; SESAME 99 - C. Amatore).

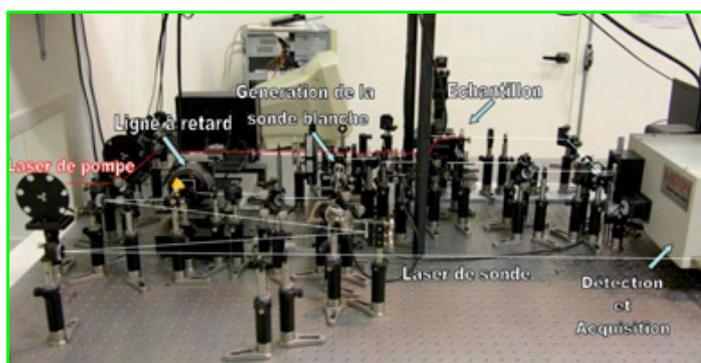


Figure 2 - L'installation pompe-sonde.

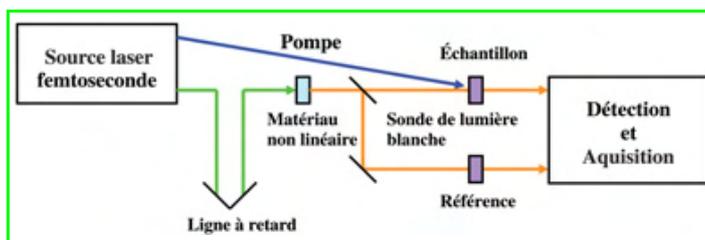


Figure 3 - Schéma de principe des expériences pompe-sonde.

L'échantillon est soumis à une excitation lumineuse ultra-brève (pompe). L'évolution des populations ou espèces moléculaires photoinduites est sondée spectroscopiquement à l'aide d'une impulsion sonde brève polychromatique (continuum de lumière blanche) envoyée sur l'échantillon à différents délais après excitation (ligne à retard variable).

350 à 900 nm). La résolution temporelle de l'expérience est assurée en faisant varier le délai entre les impulsions de pompe et de sonde au moyen d'une ligne à retard optique. Un schéma de principe des montages utilisés dans le présent travail est présenté dans la figure 3.

Deux types de sources laser ont été utilisés :

- Un système non conventionnel à colorants délivrant des impulsions de 500 fs de durée, accordables en fréquence, à la cadence de 10 Hz [6]. Le système produit simultanément deux faisceaux de fréquences différentes dont l'un est directement utilisé comme pompe et l'autre sert à produire une impulsion sonde de lumière blanche.
- Un laser à cristal de saphir dopé au titane (Ti:saphir) commercial amplifié, couplé à un amplificateur paramétrique optique non colinéaire, fournissant des impulsions pompe de 30 fs de durée, accordables en fréquence, à la cadence de 1 kHz. La sonde de lumière blanche est produite à l'aide d'un faisceau générateur à 800 nm. En raison de la dispersion de vitesse de groupe dans les milieux matériels traversés par la sonde, ses différentes composantes spectrales n'arrivent pas en même temps sur l'échantillon : on parle de dérive de fréquence ou « chirp ». Lorsque l'on calcule les spectres d'absorption différentielle résolus en temps, cette dérive de fréquence doit être corrigée numériquement. L'analyse des spectres par des méthodes d'analyse globale ou des cinétiques à des longueurs d'onde particulières permet de proposer un schéma réactionnel [7].

Photomouvement de micro-organismes

Dans leur environnement naturel, certains micro-organismes unicellulaires (bactéries, algues, protozoaires) sont attirés par les zones ensoleillées, d'autres repoussés. Une variété de réponses comportementales à l'éclairement a été répertoriée [4-5] : les cellules peuvent modifier leur trajectoire ou leur vitesse, elles peuvent percevoir des gradients d'intensité, voire la direction de propagation de la lumière. Cette réponse leur permet d'éviter des dommages ou d'optimiser leur activité photosynthétique, si elles en ont une, ou encore de reconnaître les endroits propices à leur nutrition ou reproduction, la lumière les informant sur leur environnement. Le photomouvement est initié au sein d'un photorécepteur constitué d'un assemblage chromophoreprotéine (chromoprotéine). Cette photoperception cellulaire s'apparente à une vision élémentaire. L'absorption d'un photon par le chromophore déclenche une cascade d'événements moléculaires [8], d'abord localisés au sein de la chromoprotéine, puis propagés via une chaîne de transduction sensorielle jusqu'aux organes du mouvement (flagelles, cils). Les photorécepteurs de cette classe de

phénomènes sont le plus souvent des rhodopsines, qui utilisent le rétinol comme chromophore et sont aussi impliquées dans la vision des mammifères. D'autres récepteurs d'organismes photomotiles ont cependant été découverts récemment et sont encore peu étudiés malgré le fort développement des recherches sur la vision des organismes supérieurs. On dénombre aujourd'hui six familles de photorécepteurs naturels, classées en fonction de la structure chimique de leur chromophore [4-5].

Nous nous sommes intéressés aux processus moléculaires primaires de conversion de l'énergie lumineuse au sein de deux photorécepteurs du photomouvement cellulaire qui n'appartiennent pas à la famille des rhodopsines :
 - La protéine jaune photoactive (« photoactive yellow protein », PYP) [9], localisée dans le cytosol de la bactérie flagellée *Halorhodospira halophila*, une bactérie qui évite la lumière bleue en nageant dans la direction opposée à la source lumineuse (phototaxie négative). La lumière bleue est captée par un chromophore dérivé de l'acide *p*-coumarique.
 - L'oxyblépharminoprotéine (OBIP), localisée au sein d'organites submembranaires spécialisés de *Blepharisma japonicum*, un protozoaire cilié qui présente un comportement photophobique [5, 10], sans reconnaissance directionnelle. L'absorption de la lumière visible est due à un chromophore diantraquinonique complexé à la protéine.

Processus photochimiques primaires du photomouvement

Protéine jaune photoactive (PYP)

PYP est une petite protéine de 14 kDa dont la structure est bien connue [9] (figure 4a). Le chromophore est l'acide *trans-p*-hydroxycinnamique ou *trans-p*-coumarique déprotoné. Il est relié par une liaison thioester à la chaîne latérale du résidu Cys69 (à gauche sur le schéma de la figure 4b). Le noyau phénol déprotoné (au centre) est lié par deux ponts hydrogène avec les résidus Glu46 et Tyr42. Il est admis que sa charge négative est stabilisée par le résidu Arg52 proche,

chargé positivement. Une double liaison éthylénique relie les groupements terminaux phénolate et thioester. Elle est au cœur du fonctionnement de cet assemblage moléculaire dont la réponse repose sur la photoisomérisation du chromophore, comme dans les rhodopsines.

Les études de spectroscopie ultra-rapide de la PYP [9, 11-12] ont révélé un chemin réactionnel complexe dans le régime femto-picoseconde, conduisant à la formation de l'isomère *cis* du chromophore. Nous avons cherché à comprendre quels paramètres déterminent l'efficacité de la conversion de l'énergie lumineuse au sein de ce système photoactif naturel en étudiant le rôle respectif de la structure chimique du chromophore et de l'environnement protéique sur le chemin réactionnel (coordonnées de réaction) et sur la cinétique des réactions mises en jeu.

Rôle de la structure du chromophore

Nous avons étudié le rôle de la structure chimique du chromophore en collaboration avec l'équipe de L. Jullien (UMR 8640, ENS Paris) qui a synthétisé une série d'analogues du chromophore de PYP où le substituant X, en α du carbonyle, a été changé. Les analogues ont été étudiés principalement en solution basique, sous leur forme déprotonée (figure 5, gauche) [12-14]. Dans la série illustrée, l'acide *p*-coumarique (pCA^{2-} , $\text{X} = \text{O}^-$) et l'analogue cétonique (pCK^- , $\text{X} = \text{CH}_3$) sont disponibles commercialement. L'étude de l'analogue cétonique nous a été proposée par A. Zewail (CalTech, Pasadena, États-Unis). En complément de nos travaux d'absorption transitoire, des mesures de fluorescence résolue en temps ont en effet été réalisées à CalTech. Nous avons en particulier examiné l'effet de la protonation du groupement phénolate dans le cas de l'ester (pCE^- et pCEH , $\text{X} = \text{O}-\text{CH}_3$) et de la cétone (pCK^- et pCKH) [13].

Les faits marquants de nos travaux sur les formes déprotonées [12-14] sont les suivants :

- La vitesse de désactivation de l'état excité croît avec le caractère accepteur d'électron du groupement carbonyle substitué CO-X. Comme le montre la figure 5, la durée de vie de l'état excité décroît de 10 ps pour $\text{X} = \text{O}^-$ à environ 2 ps pour $\text{X} = \text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$ (pCT^-) ou $\text{X} = \text{CH}_3$ (pCK^-).

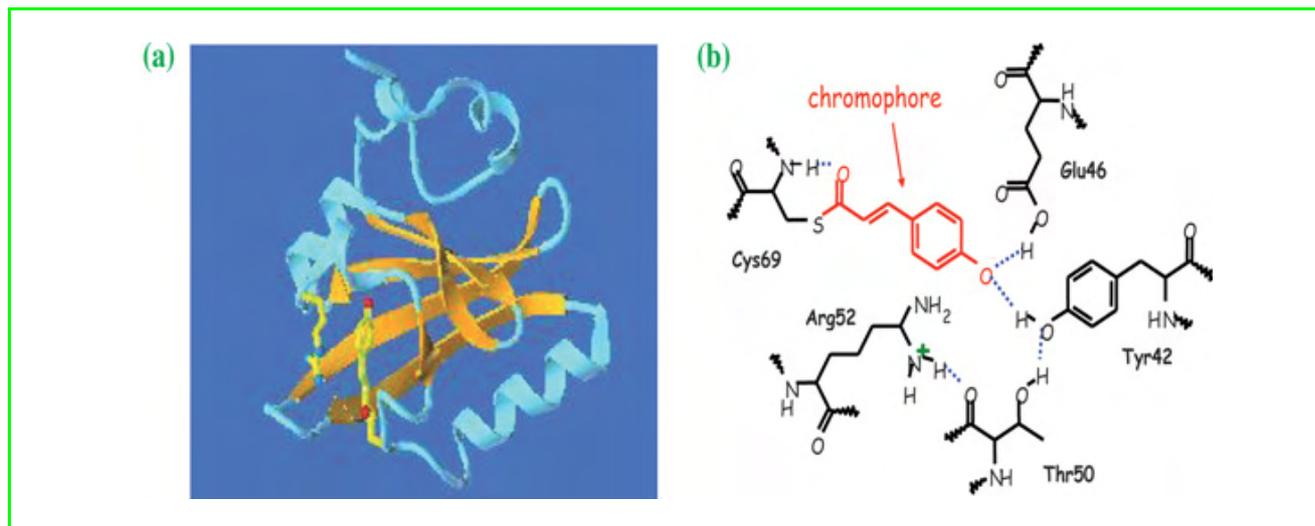


Figure 4 - (a) Structure de la protéine jaune photoactive (PYP) constituée d'un feuillet β antiparallèle à six brins et entouré de plusieurs hélices α (d'après Borgstahl G.E.O *et al.*, *Biochemistry*, **1995**, 34, p. 6278). Le chromophore (en jaune et rouge) se situe dans l'un des deux cœurs hydrophobes situés de part et d'autre du feuillet β . La structure du cœur photoactif est détaillée en (b). La photoisomérisation du chromophore entraîne la restructuration de la protéine et la protonation/déprotonation du groupement phénolate dans un photocycle qui ramène l'ensemble dans sa structure initiale au bout d'une seconde environ. Lors de ce photocycle, l'énergie lumineuse est convertie en un signal chimique intracellulaire qui *in fine* active la rotation des flagelles de la bactérie porteuse de PYP.

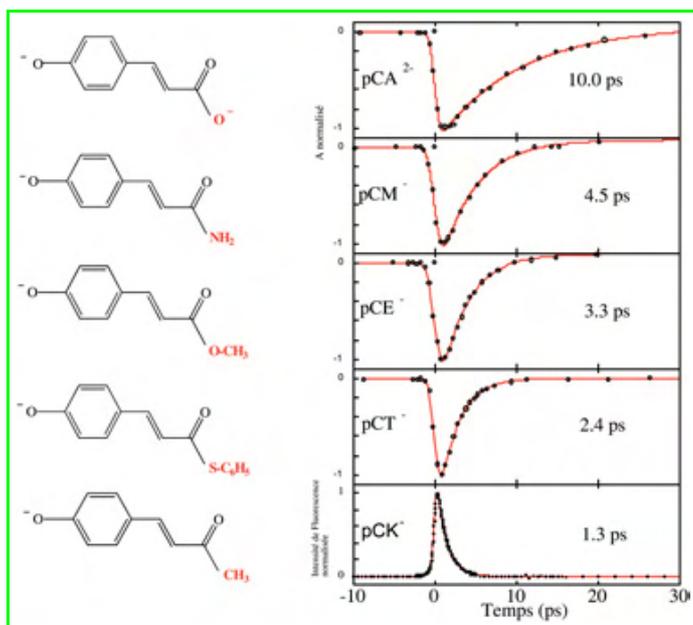


Figure 5 - Structure des analogues du chromophore de la protéine jaune photoactive étudiés. Déclin de l'état excité initial de ces analogues en solution aqueuse, suivi par spectroscopie d'absorption transitoire dans la région du maximum d'émission stimulée (pCA²⁻, pCM⁻, pCE⁻ et pCT⁻) et par spectroscopie de fluorescence (pCK⁻) [13].

- La réaction photoinduite met en jeu un transfert de charge mais le chemin réactionnel n'aboutit pas toujours à la formation de l'isomère *cis*. L'issue de la réaction dépend du caractère donneur-accepteur d'électron de la structure du chromophore. S'il est faible, l'isomère *cis* est produit, alors que s'il est grand, l'isomère initial *trans* est reformé. Ainsi l'analogue du chromophore de PYP, le dérivé thioester pCT⁻, se désactive en ~ 2 ps en solution polaire mais ne forme pas ou très peu d'isomère *cis*. Sachant que l'étape primaire du photocycle de PYP repose sur la photoisomérisation de son chromophore, ce résultat est surprenant et indique que l'environnement protéique joue un rôle important sur le chemin réactionnel.

Rôle de l'environnement protéique

En collaboration avec le groupe de K. Hellingwerf (Université d'Amsterdam, Pays-Bas), nous avons dans un premier temps réalisé une étude comparative de la protéine native et de sa forme dénaturée (chromophore directement exposé au solvant). Nous avons trouvé une similitude de comportement spectroscopique aux temps courts de la forme dénaturée avec le chromophore isolé en solution (pCT⁻), avec toutefois une cinétique plus lente, hypothétiquement due à la présence du dénaturant utilisé en forte concentration [12]. Cette similitude démontre que l'environnement protéique contrôle les voies de relaxation du chromophore lorsque la protéine est dans sa conformation native.

Plus récemment, en collaboration avec les groupes de N. Mataga (Institute for Laser Technology, Osaka, Japon) et de Y. Imamoto (Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japon), nous avons entrepris l'étude de protéines mutantes dans lesquelles les acides aminés autour du chromophore ont été sélectivement modifiés [15]. Nous avons démontré que les étapes primaires du photocycle de la protéine mutante R52Q, où l'on a remplacé l'ion argininium (Arg52, figure 4) par une glutamine neutre [16], sont similaires

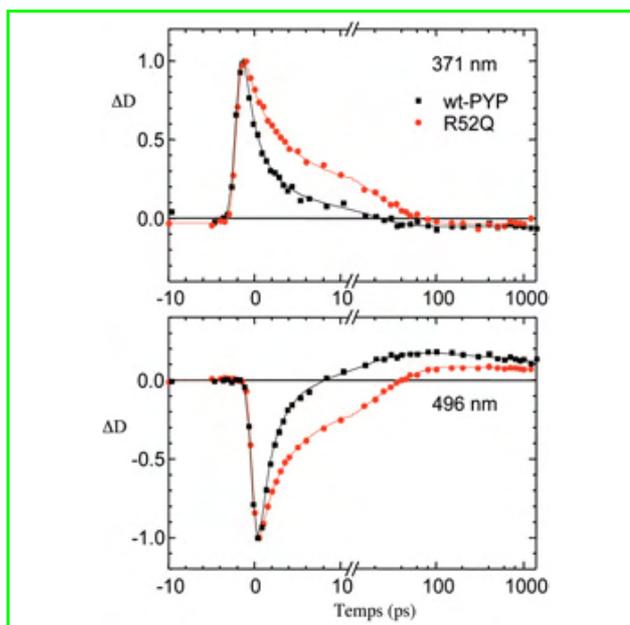


Figure 6 - Ralentissement du déclin de l'état excité de la protéine jaune photoactive native (wt-PYP) après mutation (R52Q) où l'on a remplacé l'ion argininium (figure 4) par une glutamine neutre, mis en évidence dans la bande d'absorption du premier état excité (haut) et d'émission stimulée (bas).

À 496 nm, une fois que l'état excité émissif a disparu, on observe l'absorption de l'isomère *cis* dont le temps de stabilisation au sein de la cage protéique est également ralenti (d'après [15]).

à celles de la protéine native PYP et conduisent à la photoisomérisation du chromophore à l'échelle femtopicoseconde [15]. L'idée que l'Arg52 chargée positivement joue un rôle prépondérant dans le chemin réactionnel primaire du chromophore est donc écartée. En revanche, nos expériences révèlent que la charge positive favorise la stabilisation en énergie de l'isomère *cis* du chromophore au sein de la protéine. Le rôle de la mutation dans le ralentissement de la cinétique de désactivation de l'état excité par un facteur 3, illustré par la figure 6, n'est pas complètement élucidé. Le groupe de N. Mataga a montré que la désactivation est accélérée par les contraintes protéiques [11]. Le ralentissement observé pour R52Q peut donc trouver son origine dans le fait que la poche protéique qui héberge le chromophore est rendue plus lâche par la mutation [15-16]. Dans l'hypothèse que PYP existe dans différentes conformations plus ou moins réactives, fondée sur la présence de plusieurs composantes temporelles dans le déclin de l'état excité, les résultats montrent que la mutation tendrait à éliminer la conformation la plus réactive [15].

Oxyblépharismine (OBIP)

Bien qu'il n'ait pas d'activité photosynthétique, le protozoaire cilié *Blepharisma japonicum* est extrêmement sensible à la lumière [4-5, 10, 17]. Soumise à une illumination soudaine, la cellule s'arrête pendant une fraction de seconde, tourne et nage vers une zone plus sombre. La chaîne de transduction sensorielle est un peu mieux connue que pour la phototaxie de la bactérie *Halorhodospira halophila*. Les photorécepteurs sont localisés dans des granules placés au voisinage immédiat de la base des cils et contiennent un pigment absorbant dans le rouge, la blépharismine [18], qui appartient à la famille des benzoanthrapléadiène-diones (figure 7). La blépharismine

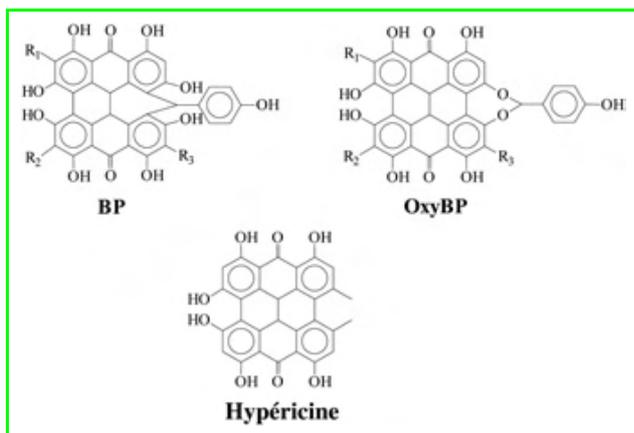


Figure 7 - Structure chimique de la blépharismine (BP), de l'oxyblépharismine (OxyBP) et de l'hypéricine.

possède un rendement de triplet favorable à la production d'oxygène singulet, un poison cellulaire qui permet au protozoaire de se défendre contre ses prédateurs. Son comportement photophobique constitue en partie une protection contre cette stratégie de défense photochimique. Toutefois, sous éclairage prolongé, le protozoaire est capable d'autoprotection. La blépharismine se transforme en oxyblépharismine (OxyBP, une phénanthropérylène-quinone comme l'hypéricine, *figure 7*), mieux isolée de l'oxygène moléculaire au sein d'une protéine partenaire. Le pouvoir phototoxique de l'OxyBP est inactivé mais le photomouvement de la cellule est conservé. En collaboration avec le groupe de F. Lenci (Istituto di Biofisica, CNR, Pise, Italie), spécialiste de *Blepharisma japonicum*, nous avons étudié le processus photochimique primaire mis en jeu au sein du photorécepteur de la forme adaptée à la lumière [7, 19-20]. Ce photorécepteur, l'oxyblépharismineprotéine (OBIP), est un complexe chromoprotéique de 200 kDa que l'on extrait par chromatographie sur une colonne d'hydroxyapatite [18-19]. Nous avons confronté les résultats de spectroscopie transitoire du chromophore isolé en solution (OxyBP) et du chromophore complexé avec sa protéine hôte (OBIP).

Photophysique de l'oxyblépharismine

Nos expériences de spectroscopie d'absorption transitoire montrent que le déclin de l'état excité initial de l'OxyBP en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) est essentiellement exponentiel, avec une durée de vie d'environ 1 ns [19-20] correspondant à la durée de vie connue de la fluorescence. Aux temps courts, une composante de faible poids (moins de 10 %) est également observée, avec une durée de vie de 11 ps, attribuée hypothétiquement à une petite relaxation de structure moléculaire après excitation. Aux temps longs, on observe la formation de l'état triplet de la molécule.

Photophysique de l'oxyblépharismineprotéine

Comme l'illustre la *figure 8*, les spectres résolus en temps de OBIP, en solution dans un tampon phosphate à pH 7,4, rappellent ceux du chromophore OxyBP isolé en solution, avec toutefois une nouvelle bande d'absorption transitoire aux temps courts (vers 680 nm) qui disparaît en moins de 100 ps [19-20]. Aux temps longs, l'allure redevient similaire à celle du chromophore libre. L'évolution cinétique des spectres montre deux composantes de 4 et 58 ps, dont les poids relatifs sont d'environ 25 % chacune et une

composante nanoseconde voisine de celle observée pour OxyBP. Pour expliquer cette dernière, nous avons invoqué une hétérogénéité de l'échantillon, due par exemple à une variabilité de la structure de l'apoprotéine, qui scinderait la population excitée en deux classes. Une classe serait réactive et donnerait lieu aux dynamiques courtes, alors que la seconde serait non réactive et aurait un comportement comparable à celui du pigment libre.

Les premières expériences répétées avec une résolution sub-100 fs confirment la présence d'une réaction ultra-rapide spécifique lorsque l'OxyBP interagit avec son environnement protéique naturel. La *figure 9* illustre les cinétiques, mesurées à deux longueurs d'onde, caractérisant respectivement l'état excité initial et l'état transitoire formé.

Le groupe de F. Lenci avait montré que la fluorescence de l'oxyblépharismine était inhibée par la *p*-benzoquinone et avait fait l'hypothèse d'un transfert d'électron photoinduit [5]. Afin de caractériser le spectre du radical cation de OxyBP, nous avons réalisé une expérience de transfert d'électron photoinduit vers la *p*-benzoquinone (au sein d'un complexe de rencontre en solution). Le radical cation montre en effet une bande d'absorption caractéristique très voisine de celle observée avec OBIP. Nous n'écartons toutefois pas l'idée qu'un transfert de proton ait lieu également dans la réaction sondée à l'échelle nanoseconde ; auquel cas, le spectre transitoire observé avec OBIP serait attribuable à un transfert d'électron suivi d'un transfert de proton dans le régime picoseconde.

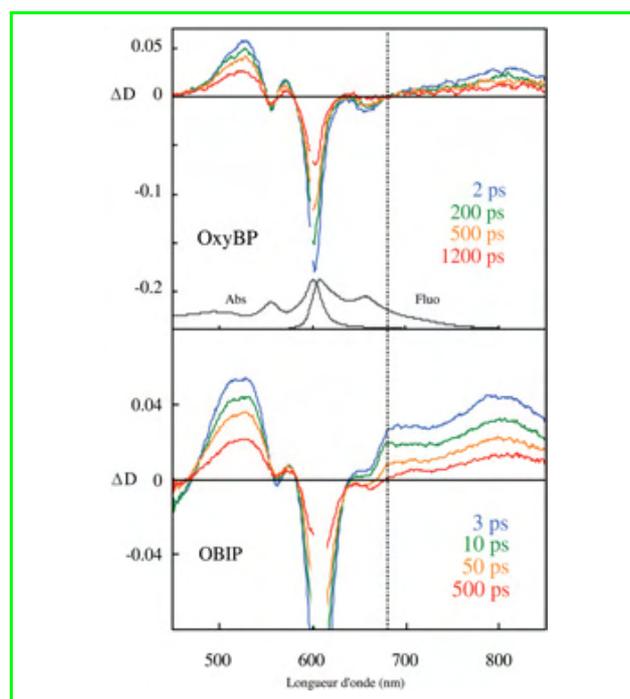


Figure 8 - Spectres d'absorption transitoire résolus en temps de l'oxyblépharismine isolée en solution dans le DMSO (en haut) et au sein de son environnement protéique naturel (OBIP, en bas) mesurés à l'aide d'une excitation de 500 fs autour de 600 nm. Dans la protéine, une nouvelle bande d'absorption est observée vers 680 nm (pointillés) aux temps courts, traduisant une réaction spécifique au sein de l'assemblage chromophore-protéine. Les spectres observés aux temps longs pour OBIP (500 ps et plus - non représentés) sont attribués à une classe de protéines non réactives, avec hypothétiquement une interaction plus faible au sein de l'assemblage chromophore-protéine. La région spectrale polluée par la diffusion de la longueur d'onde de pompe a été masquée. Les spectres d'absorption (Abs) et de fluorescence (Fluo) stationnaires de OxyBP sont indiqués. Ceux de OBIP sont déplacés vers le rouge d'environ 4 nm.

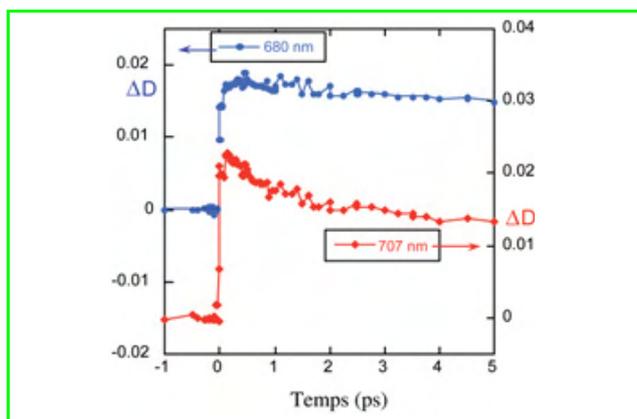


Figure 9 - Cinétiques initiales, caractérisant respectivement l'état excité initial (707 nm) et l'état transitoire formé (680 nm) de l'oxyblépharismine (OBIP), après excitation avec une impulsion laser de 30 fs à 575 nm.

Les artefacts dus à la modulation de phase croisée pendant la superposition des impulsions pompe et sonde (autour du temps zéro) ont été masqués.

L'analyse ciblée (« target analysis ») des spectres de OBIP que nous avons réalisée récemment [7] permet de proposer un modèle réactionnel avec un processus primaire de transfert d'électron photoinduit et/ou de proton en 4 ps vers un résidu protéique proche, suivi d'une recombinaison dans le régime sub-100 ps. Ces possibilités appuient l'hypothèse que la protéine pourrait fonctionner comme une pompe à électron ou à proton. En effet, le mécanisme d'ensemble – tel qu'il ressort de la littérature – pour expliquer le photomouvement semble être une translocation de protons depuis les granules contenant les pigments vers la membrane de la cellule, entraînant une dépolarisation de celle-ci et l'activation de canaux à calcium [10]. On pense que l'influx d'ions calcium vient alors modifier temporairement la structure protéique des moteurs moléculaires des cils et inverser leur battement. Si la recombinaison d'électron et/ou de proton que nous observons en moins de 100 ps n'est pas généralisée, alors la réaction photoinduite observée serait vraisemblablement l'étape déterminante pour déclencher le photomouvement. Nous avons toutefois proposé une autre hypothèse, originale : le photocycle très rapide observé (< 100 ps) révélerait une autre fonction biologique. La protéine agirait comme un écran solaire, assurant au micro-organisme adapté à la lumière une protection supplémentaire en cas d'éclairement excessif [7, 20].

Conclusion

Nous avons montré comment la spectroscopie d'absorption transitoire subpicoseconde permet d'approcher la relation structure-fonction de protéines photoactives mises en jeu dans le photomouvement de micro-organismes unicellulaires flagellés ou ciliés. Nous avons réalisé une étude comparée de la dynamique photophysique des chromophores de ces protéines, isolés en solution d'une part et au sein de leur environnement protéique naturel d'autre part. Nous avons démontré que les étapes photochimiques décisives du fonctionnement de ces systèmes photoactifs naturels sont contrôlées par l'interaction et l'architecture de l'assemblage chromophore-protéine. Dans chacun des cas, les structures les plus réactives permettent des cinétiques chimiques photoinduites à l'échelle de la picoseconde.

Références

- [1] Norrish R.G.W., Porter G., *Nature*, **1949**, *164*, p. 658.
- [2] Fleming G.R., *Chemical Applications of Ultrafast Spectroscopy*, Oxford University Press, New York, **1986**.
- [3] Gauduel Y., Numéro spécial « La femtochimie », *L'Act. Chim.*, fév. **2001**, *239*, p. 3-49.
- [4] Häder D.-P., Jori G., *Comprehensive series in photosciences*, Vol. 1. Photomovement, D.-P. Häder, M. Lebert (eds), Elsevier, Amsterdam, **2001**.
- [5] Sgarbossa A., Checcucci G., Lenci F., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2002**, *1*, p. 459.
- [6] Hung N.D., Plaza P., Martin M., Meyer Y.H., *Applied Physics*, **1992**, *31*, p. 7046.
- [7] Plaza P., Mahet M., Martin M.M., Checcucci G., Lenci F., *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, p. 690.
- [8] Williams R.M., Braslavsky S.E., Triggering of photomovement-molecular basis, *Photomovement*, D.-P. Häder, M. Lebert (eds), Elsevier, Amsterdam, **2001**, vol. 1, p. 15.
- [9] Hellingwerf K.J., Hendriks J., Gensch T., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, p. 1082.
- [10] Fabczak H., Fabczak S., Song P.-S., Checcucci G., Ghetti F., Lenci F., *J. Photochem. Photobiol. B*, **1993**, *21*, p. 47.
- [11] Chosrowjan H., Taniguchi S., Mataga N., Unno M., Yamauchi S., Hamada N., Kumauchi M., Tokunaga F., *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, p. 2686.
- [12] Changenet-Barret P., Espagne A., Plaza P., Hellingwerf K.J., Martin M.M., *New J. Chem.*, **2005**, *4*, p. 527.
- [13] Espagne A., Paik D.H., Changenet-Barret P., Martin M.M., Zewail A.H., *ChemPhysChem*, **2006**, *7*, p. 1717.
- [14] Espagne A., Changenet-Barret P., Plaza P., Baudin J.-B., Martin M.M., *J. Photochem. Photobiol. A*, **2007**, *185*, p. 245.
- [15] Changenet-Barret P., Plaza P., Martin M.M., Chosrowjan H., Taniguchi S., Mataga N., Imamoto Y., Kataoka M., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *434*, p. 220.
- [16] Shimizu N., Kamikubo H., Yamazaki Y., Imamoto Y., Kataoka M., *Biochemistry*, **2006**, *45*, p. 3542.
- [17] Kraml M., Marwan W., *Photochem. Photobiol.*, **1983**, *37*, p. 313.
- [18] Matsuoka T., Murakami Y., Kato Y., *Photochem. Photobiol.*, **1993**, *57*, p. 1042.
- [19] Plaza P., Mahet M., Martin M.M., Angelini N., Malatesta M., Checcucci G., Lenci F., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, *4*, p. 754.
- [20] Mahet M., Plaza P., Martin M.M., Checcucci G., Lenci F., *J. Photochem. Photobiol. A*, **2007**, *185*, p. 345.



M.M. Martin



P. Plaza



P. Changenet-Barret



C. Ley



F. Lacombat



A. Espagne



M. Mahet

Monique M. Martin (auteur correspondant) et **Pascal Plaza** sont directeurs de recherche, **Pascale Changenet-Barret** est chargée de recherche, **Christian Ley** est maître de conférences et **Fabien Lacombat** est assistant ingénieur à l'École Normale Supérieure de Paris¹.

Agathe Espagne est chargée de recherche au Laboratoire de Chimie Physique de l'Université Paris-Sud (Orsay)².

Mathilde Mahet est post-doctorante à l'Institut Curie³.

¹ UMR CNRS-ENS 8640 Pasteur, Département de Chimie, École Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.

Courriels : Monique.Martin@ens.fr, Pascal.Plaza@ens.fr, Pascale.Changenet@ens.fr, Christian.Ley@ens.fr, Fabien.Lacombat@ens.fr

² Laboratoire de Chimie Physique de l'Université Paris-Sud, bât. 350, 91405 Orsay Cedex.

Courriel : agathe.espagne@lcp.u-psud.fr

³ Institut Curie, Section Recherche, UMR 168 CNRS, Physique du cytosquelette et fonctions membranaires, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75248 Paris Cedex 05.

Courriel : Mathilde.Mahet@curie.fr

La photoréactivité de photochromes organiques en solution

Approche expérimentale par absorption femto-picoseconde

Baptiste Moine, Stéphane Aloïse, Guy Buntinx, Olivier Poizat, Vladimir Lokshin, Corinne Moustrou et André Samat

Résumé L'intérêt de la spectrométrie d'absorption transitoire à haute résolution temporelle pour l'étude des processus responsables de la propriété de photochromisme est illustré par quelques résultats obtenus pour plusieurs familles de photochromes organiques en solution : la famille des spirooxazines et naphthopyranes substitués, ou encore celle des quinolones-cétones. En renseignant sur les propriétés photophysiques et photochimiques de ces systèmes, les expériences d'absorption résolues en temps conduisent à des informations directes sur le chemin réactionnel décrivant les processus photoinduits liés au photochromisme et l'influence des substituants sur leur efficacité.

Mots-clés Photochromisme, photophysique, spectroscopie subpicoseconde, absorption transitoire.

Abstract **Experimental investigation by femto-picosecond absorption spectroscopy of the photoreactivity of organic photochromes in solution**

This paper presents some results that illustrate the ability of ultra-fast transient absorption spectroscopy to provide information on the molecular processes responsible for the photochromism in organic molecules. These results concern different series of substituted compounds of the family of spirooxazines and naphthopyrans, and of quinolones-ketones. Transient absorption data lead to direct information on the excited-state photophysical relaxation processes and the photochemical reaction pathway related to the photochromic behaviour. In particular, they bring some light on the role of substituents on the relative efficiency of these processes.

Keywords Photochromism, photophysics, subpicosecond spectroscopy, transient absorption.

Les matériaux moléculaires ouvrent la voie à de nouvelles générations de composants très performants, susceptibles d'être produits en grand volume et à bas coût, simples d'emploi, et qui présentent des propriétés spécifiques et extrêmement diversifiées par la possibilité de combiner de manière quasi infinie les diverses fonctions chimiques. En particulier, l'élaboration de matériaux photofonctionnels à base de molécules organiques est un domaine de recherche de l'ingénierie moléculaire en plein essor, avec pour objectif la réalisation de composants pour l'optoélectronique et la photonique, en rupture par rapport à ceux existant [1]. Dans ces systèmes, la fonctionnalité est avant tout contrôlée par les propriétés des états excités des molécules impliquées. Par conséquent, pour optimiser les performances, il est primordial d'étudier en détail leurs propriétés photophysiques et photochimiques à l'échelle moléculaire et de comprendre le lien existant entre leurs paramètres structuraux et leurs propriétés. Malgré de nombreuses investigations entreprises jusqu'alors pour identifier les processus primaires à l'origine de la fonctionnalité, celle-ci reste souvent mal comprise, notamment en raison de la complexité et de l'extrême rapidité des transformations moléculaires photoinduites généralement impliquées. La mise en œuvre de nouvelles techniques expérimentales telles que la spectrométrie résolue en temps ultra-rapide doit être envisagée. Cet article présente quelques exemples d'études en temps réel de processus photoinduits dans des photochromes organiques,

par le biais de la spectroscopie d'absorption UV-Visible transitoire dans le domaine femto-picoseconde.

Une molécule photochrome est caractérisée par l'existence de deux formes structurales A et B, la première étant en général incolore et la seconde colorée. Celle-ci peut être produite à partir de la forme incolore par excitation UV. Le retour à la forme incolore peut être induit par voie thermique (thermoréversibilité) et/ou lumineuse (photoréversibilité). La transformation photoinduite responsable de l'effet photochrome résulte d'un processus photochimique de réorganisation structurale et électronique intramoléculaire (rupture de liaison, ouverture ou fermeture de cycle, transfert de charge dissociatif, isomérisation de type *E/Z*...), qui donne lieu à une forte modification du spectre d'absorption électronique, de l'indice de réfraction, de la constante diélectrique, des propriétés optiques non linéaires ou encore du couplage magnétique [2-7]. Les matériaux photofonctionnels à base de molécules photochromes sont ainsi des candidats de choix pour la réalisation de commutateurs optiques, d'afficheurs optiques, de mémoires optiques effaçables ou de composants pour l'optique guidée [2-4]. Les restrictions actuelles pour de telles applications viennent de la difficulté à synthétiser des systèmes combinant haut rendement et vitesse ultra-rapide de phototransformation, faible taux de photodégradation, et enfin bonne stabilité thermique des deux formes. Toute tentative d'approche prédictive pour concevoir des structures moléculaires modèles permettant

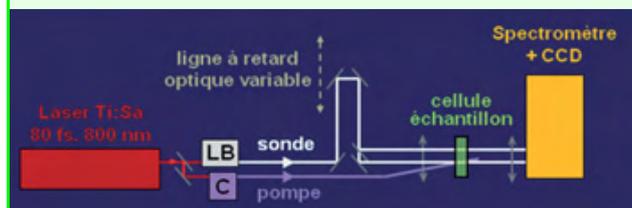
d'optimiser ces propriétés requiert au préalable une appréhension très fine des mécanismes photochimiques et photo-physiques complexes qui interviennent dans le photochromisme, aussi bien à l'échelle moléculaire qu'à l'échelle du matériau (nature, structure et dynamique de relaxation des états excités mis en jeu, diagramme énergétique, facteurs influençant la compétitivité des chemins de relaxation...). En particulier, il est essentiel de déterminer comment la nature et la position de substituants spécifiques greffés sur le squelette moléculaire affectent le chemin réactionnel.

Pour tenter de répondre à ces questions, plusieurs équipes de photochimistes ont récemment abordé l'étude de la réaction de phototransformation dans des systèmes photochromes en utilisant la spectroscopie résolue en temps. Si très peu de travaux de ce type ont jusqu'à présent porté sur le photochromisme à l'état solide [8-10], la réactivité en solution a davantage été examinée. Quelques molécules représentatives de grandes familles de photochromes à fort potentiel d'application, telles que les anils, chromènes, fulgides, spiropyranes, spirooxazines ou diaryléthènes ont été étudiées [7, 11-13]. Les spectroscopies résolues en temps jouent un rôle déterminant pour la compréhension des processus photophysiques et photochimiques ultra-rapides en phase condensée. En particulier, la spectroscopie d'absorption UV-Visible transitoire est une technique largement répandue aujourd'hui, basée sur la méthode dite de « pompe-sonde » : une première impulsion lumineuse, la pompe, initie le processus photoinduit et une seconde impulsion pulsée large bande sonde le milieu ainsi perturbé à différents temps après la perturbation (*encadré 1*). Cette technique peut fournir des informations précises sur la nature et la dynamique de la plupart des intermédiaires chimiques de courtes durées de vie, susceptibles d'intervenir dans les processus photophysiques et photochimiques (états excités singulets et triplets, radicaux, ions radicaux, formes tautomères...), à la condition qu'ils absorbent dans la fenêtre spectrale d'étude. Son excellente sensibilité permet la détection d'espèces transitoires présentes en très faibles concentrations en solution. Nous avons ainsi développé au

Encadré 1

Montage de l'expérience d'absorption transitoire femtoseconde

L'impulsion initiale à 800 nm délivrée par un laser titane-saphir est séparée en deux voies. L'une est convertie par doublage ou triplage de fréquence (C) en une impulsion UV (la pompe) qui excite l'échantillon au temps $t = 0$. La seconde est transformée par effet non linéaire (LB) en une impulsion de lumière blanche (la sonde) qui est retardée par rapport à la pompe à l'aide d'une ligne à retard optique micrométrique (délai Δt), puis séparée en deux voies parallèles qui sondent respectivement la zone perturbée et une zone non perturbée de l'échantillon. Le rapport des deux signaux transmis au détecteur fournit ainsi un spectre d'absorption différentiel qui correspond aux variations d'absorbance induites par l'excitation de pompe au temps t . Ce spectre caractérise les espèces transitoires photoinduites et décrit donc l'état de système au temps t . En modifiant le délai Δt , on peut reconstruire l'évolution spectrocinétique complète du système au cours du processus réactionnel photoinduit.



laboratoire une expérience de spectrométrie d'absorption ultra-rapide présentant une résolution temporelle de 100 fs et permettant la détection de variations de densité optique (ΔDO) jusqu'à 10^{-4} unité de DO dans le domaine spectral 300-700 nm. Nous présentons ci-après un résumé de résultats obtenus en solution, par le biais de cette expérience, pour plusieurs dérivés substitués de spirooxazines et naphthopyranes, et pour quelques quinolones-cétones.

Dérivés substitués de la spiroindolinenaphthoxazine

Utilisés dans la fabrication de verres ophtalmiques à transmission variable, les spirooxazines ont aussi des applications potentielles dans le domaine de la photonique. La synthèse de dérivés substitués a été abondamment développée dans l'intention d'accroître les propriétés de colorabilité, de résistance à la fatigue, etc. [6, 11]. Dans cette famille, le photochromisme résulte de la rupture de la liaison C-O (spiro) sous excitation UV et conduit à une distribution d'isomères appelés mérocyanines (*figure 1*). Ces derniers présentent une absorption intense entre 500 et 700 nm, typique de leur configuration plane à forte délocalisation électronique, tandis que la forme fermée initiale, caractérisée par deux entités naphthoxazine et indoline perpendiculaires et non conjuguées, absorbe en dessous de 400 nm. Des études antérieures ont montré que la réaction d'ouverture est ultra-rapide (≤ 1 ps) mais aucun mécanisme précis ne peut encore être proposé. Les propriétés macroscopiques des spirooxazines (colorabilité, rendement quantique de photocoloration par exemple) sont apparues fortement dépendantes de la nature et de la position des substituants [14], révélant une influence notable de la substitution sur les caractéristiques photophysiques et photochimiques. Comprendre quelles sont, à l'échelle microscopique, les raisons de cette dépendance, c'est-à-dire comment la substitution affecte le chemin réactionnel, peut s'avérer crucial pour une éventuelle orientation des synthèses vers de nouvelles molécules photochromes plus performantes. Ceci nous a conduits à examiner le comportement photophysique et photochimique de dérivés de la spiroindolinenaphthoxazine (SNO) différemment substitués en position 5, 5', 6', 8' ou 9' (*encadré 2*, p. 22) [13].

Cette étude indique que l'influence de la nature et de la position des substituants greffés sur le squelette moléculaire se situe très probablement au niveau de l'embranchement entre les deux voies de désexcitation ultra-rapide de l'état S_n peuplé initialement, modulant l'efficacité relative du processus photochromique d'une part et du processus parasite de désactivation *via* l'espèce A d'autre part. Par contre, la nature des états A et B reste indéterminée : appartiennent-ils à une surface de potentiel excitée ou sont-ils des états métastables de la surface fondamentale ? Une compréhension plus approfondie du mécanisme réactionnel nécessiterait une description précise de la surface de potentiel de S_n , notamment dans les régions des points de croisement avec la surface inférieure.

Naphthopyranes substitués par des oligothiophènes

En substituant une molécule ayant des propriétés de conjugaison électronique photomodulables par deux chaînes de polymère conducteur, on peut envisager de créer un interrupteur moléculaire photocommandable au sein d'un fil

Encadré 2

Étude de l'influence des substituants sur le comportement photophysique et photochimique de dérivés de la spiroindolinéphoxazine

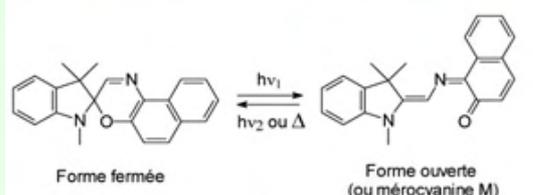
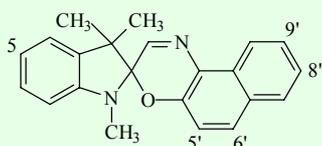


Figure 1 - Montage d'une expérience d'absorption transitoire femtoseconde exemple de la phototransformation des spiroxazines (forme fermée) mérocyanines (forme ouverte, M, colorée).

L'étude a été effectuée sur les dérivés suivants :



5	5'	6'	8'	9'	Dénomination
H	H	H	H	H	SNO
OCH ₃	H	CN	H	H	5OCH ₃ -6'CN-SNO
H	H	CN	H	H	6'CN-SNO
H	CHO	H	H	H	5'CHO-SNO
H	H	H	CN	H	8'CN-SNO
H	H	H	H	OCH ₃	9'OCH ₃ -SNO
H	H		H	H	6'pip-SNO
H	H		H	H	6'SO ₂ -SNO

Tableau I.

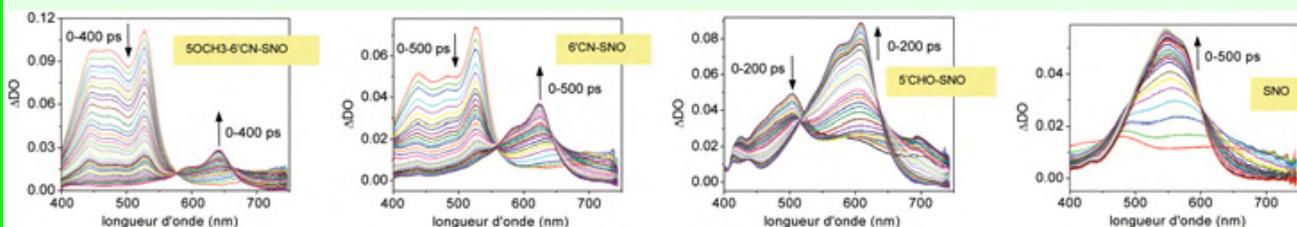


Figure 4 - Spectres d'absorption transitoire des 5OCH₃-6'CN-SNO, 6'CN-SNO, 5'CHO-SNO et SNO dans le cyclohexane enregistrés à différents délais après excitation à 377 nm (les flèches indiquent le sens d'évolution).

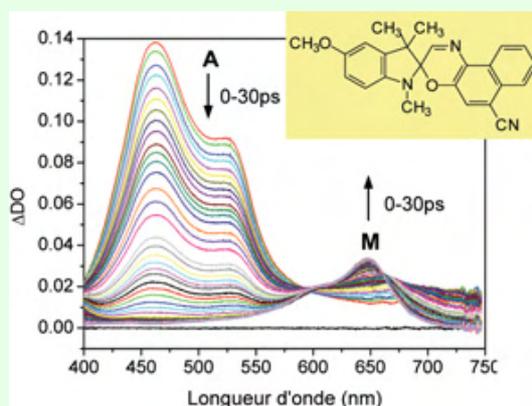


Figure 2 - Spectres d'absorption transitoire enregistrés à différents délais entre 0 et 30 ps après excitation à 377 nm de la 5OCH₃-6'CN-SNO dans l'acétonitrile (les flèches indiquent le sens d'évolution).

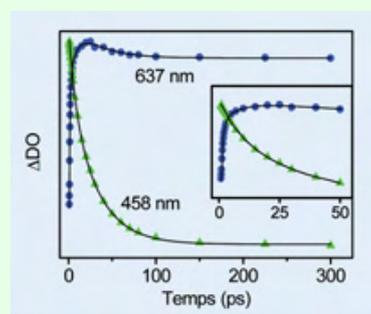


Figure 3 - Cinétiques normalisées des bandes d'absorption A, mesurée à 458 nm (▲), et M mesurée à 637 nm (●) pour le composé 6'CN-SNO. Les composantes temporelles dominantes sont $t_1 = 0,9$ ps pour la croissance de la bande M et $t_2 = 30$ ps pour le déclin de la bande A.

L'évolution des spectres d'absorption transitoire, dans le domaine femto-picoseconde, après excitation UV du composé 5OCH₃-6'CN-SNO dans l'acétonitrile, est illustrée *figure 2*. Les huit composés étudiés présentent des caractéristiques spectrales semblables, avec essentiellement deux types de bandes : une bande d'absorption A, plus ou moins structurée, est observée instantanément après l'excitation entre 400 et 550 nm et décroît en quelques picosecondes, tandis qu'une seconde bande M apparaît entre 550 et 700 nm, caractéristique de la forme ouverte. Malgré les apparences, pour aucun des composés étudiés, la cinétique de croissance de la bande M ne correspond à la cinétique de déclin de la bande A. Par exemple, pour 6'CN-SNO (*figure 3*), la croissance de M est nettement plus rapide que le déclin de A. L'espèce A ne peut donc être un état excité précurseur de la mérocyanine.

D'autre part, comme on le constate sur la *figure 4* pour les composés 5OCH₃-6'CN-SNO, 6'CN-SNO, 5'CHO-SNO et SNO

En fait, la *figure 5* montre clairement que dans la série des huit composés étudiés, l'intensité finale de la bande M rapportée à l'intensité initiale de la bande A est d'autant plus forte que le rendement de photocoloration, mesuré par ailleurs [14], est élevé. Inversement, plus la bande A est intense au départ, plus le rendement de photocoloration est faible. Cette corrélation inverse indique la présence d'un processus de désactivation de l'état excité initial, parallèle et concurrent de la réaction d'ouverture de cycle, qui en limite l'efficacité. L'énergie apportée au photochrome par excitation UV est donc dissipée par deux voies compétitives

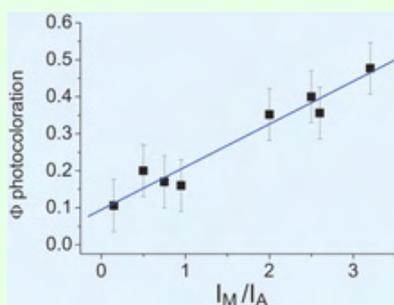


Figure 5 - Variation du rapport entre l'intensité finale I_M de la bande due à la mérocyanine et l'intensité initiale I_A de la bande A (intensités mesurées par l'aire des bandes d'absorption) en fonction du rendement de photocoloration (valeur tirée de [14]) pour les huit dérivés spiroidolinenaphtoxazines étudiés.

indépendantes, conduisant l'une à la formation de la mérocyanine, l'autre au retour vers l'état fondamental *via* l'espèce A. L'hypothèse réactionnelle la plus simple pour rendre compte de ces observations est décrite *figure 6* : l'état excité S_n formé initialement par excitation lumineuse, non observé dans nos mesures, se désactive instantanément (donc sans barrière notable) et de manière compétitive vers deux espèces transitoires A et B (la seconde n'étant également pas détectée) qui conduisent respectivement à l'état fondamental de la forme fermée de départ et à l'état fondamental de la forme ouverte M.

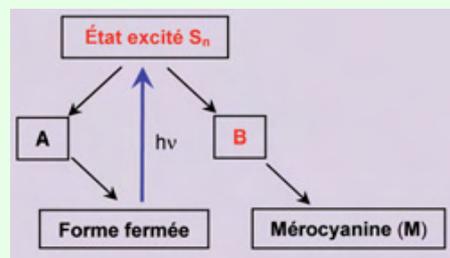


Figure 6 - Mécanisme de phototransformation de la forme fermée vers la forme ouverte M (les états transitoires indiqués en rouge ne sont pas observés expérimentalement).

moléculaire conducteur. Ainsi des chaînes oligothiophéniques, qui présentent des propriétés conductrices similaires à celles des polythiophènes, ont été greffées sur des dérivés photochromes de type naphtopyrane [15-16]. Là encore, comme le montre la *figure 7* (*encadré 3*, p. 24) dans le cas du 3,3'-diphényl-3H-naphto(2,1-*b*)pyrane, le processus photochromique résulte d'une ouverture de cycle par rupture de liaison C-O [4, 7]. Il entraîne la conjugaison électronique des parties droite et gauche de la molécule qui étaient déconjuguées dans la forme fermée, assurant la fonction d'interrupteur moléculaire. Cependant, contrairement à toute attente, il apparaît souvent que le caractère photochrome du noyau naphtopyrane est perdu lorsqu'une chaîne oligothiophénique supérieure à trois cycles est greffée [16-17].

Pour comprendre les raisons de cette perte d'activité photochrome, nous avons étudié les propriétés photophysiques et photochimiques de quelques séries de 3,3'-diphényl-3H-naphto(2,1-*b*)pyrane substituées en position 8 (*encadré 3*, p. 24) par des chaînes (thiophène) $_n$, où $n = 1$ à 3, *via* une jonction acétylénique (série AC), éthylénique (ET) ou ester (ES).

En conclusion, il apparaît que la perte d'activité photochromique des naphtopyranes en présence de substituants oligothiophéniques résulte de modifications de l'hypersurface de potentiel excitée du fait de l'extension de la conjugaison électronique du noyau naphtopyrane sur la chaîne oligothiophénique. Par conséquent, pour remédier à ce dysfonctionnement, les recherches doivent s'orienter vers la conception de systèmes où le substituant conducteur soit conjugué électroniquement au noyau naphtopyrane dans la forme ouverte, condition nécessaire pour assurer la fonction d'interrupteur, mais reste déconjugué à l'état excité de la forme fermée, de façon à ne pas détruire le caractère photochrome de ce noyau.

Quinolones-cétones

Dans le cas des molécules de type quinolone-cétone, le processus photochromique résulte d'un transfert photo-

induit d'atome d'hydrogène intramoléculaire vers un groupement carbonyle (photoénolisation). Le mécanisme réactionnel est supposé être calqué sur celui bien établi pour la photoénolisation des cétones mais n'a pas été étudié [19]. Une bonne maîtrise de l'activité photochromique dans cette famille de molécules mal connue en vue d'éventuelles applications nécessite une compréhension approfondie des processus photoinduits. Deux molécules de cette famille, QC18a et QC18b (*figure 11*), sont particulièrement intéressantes sur le plan mécanistique car, bien que ne différant que par la nature du groupe donneur d'hydrogène en position 2, respectivement benzyle et méthyle, seule la première présente des propriétés photochromes. La forme colorée est présumée être stabilisée par liaison hydrogène entre le groupe énonol et le carbonyle résiduel.

Les résultats obtenus par spectroscopie d'absorption transitoire dans un large domaine temporel (pico-microseconde) ont permis de confirmer que pour QC18a comme pour QC18b, une réaction conforme au processus classique de photoénolisation des cétones a lieu, à l'état triplet, et conduit dans les deux cas à un biradical excité très proche structuralement de la forme colorée [20]. La succession des espèces intermédiaires le long du chemin réactionnel (*figure 12*) est similaire dans les deux molécules : après désactivation immédiate de l'état excité singulet S_n ($\pi\pi^*$) initialement peuplé vers l'état S_1 ($n\pi^*$), puis passage rapide (~ 11 ps) à l'état triplet T_1 ($n\pi^*$) localisé sur le carbonyle du groupement benzoyle en position 3, celui-ci subit un transfert d'atome d'hydrogène sigmatropique en 180 ps pour QC18a et 350 ps pour QC18b, qui conduit à un biradical triplet de type énonol. L'analyse des effets de solvant sur les caractéristiques spectrocinétiques de cet énonol suggère l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire pontant les deux atomes d'oxygène. La disparité de réactivité entre les deux molécules n'intervient qu'à la dernière étape du processus, c'est-à-dire lors de la relaxation de ce biradical énonol qui, dans le cas de QC18a, conduit effectivement à la forme colorée, stabilisée par la liaison hydrogène intramoléculaire toujours présente,

Encadré 3

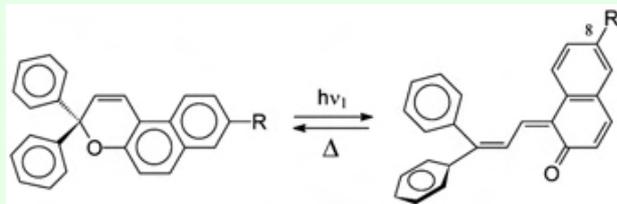
Étude de l'influence de substituants (thiophènes)_n sur les propriétés photophysiques et photochimiques du 3,3'-diphényl-3H-naphto(2,1-b)pyrane

Figure 7 - Phototransformation du 3,3'-diphényl-3H-naphto(2,1-b)pyrane (forme fermée) en forme ouverte.

L'étude a été réalisée sur des dérivés portant en position 8 un substituant R de type (jonction)-(thiophène)_n, dont la dénomination est reportée ci-dessous :

		Nature de la jonction		
		-C≡C-	-CH=CH-	-C(=O)-CH ₂ -
n = 0	8H	8AC		
n = 1		8AC-1T	8ET-1T	8ES-1T
n = 2		8AC-2T	8ET-2T	8ES-2T
n = 3		8AC-3T	8ET-3T	8ES-3T

Tableau II.

Les composés 8AC (figure 8) et 8AC-3T (figure 9) sont deux exemples représentatifs de la réactivité de cette famille de molécules. L'évolution spectrale après excitation photolytique de 8AC est similaire à celle du naphtopyrane non substitué 8H [18] ainsi que des dérivés substitués pour lesquels n = 1 (8AC-1T, 8ET-1T et 8ES-1T) ou de 8ES-2T. Elle dénote la seule présence du processus de photochromisme, avec un déclin ultra-rapide (0,5 ps) de l'état excité initialement peuplé (bande à 525 nm) par rupture de liaison C-O et formation simultanée de la forme ouverte (bande à 450 nm), qui évolue par isomérisation jusqu'à 100 ps. À l'opposé, l'évolution observée pour 8AC-3T (figure 9), de même que pour 8ET-3T, dénote l'absence de photochromisme et la seule présence des processus de relaxation photophysique de l'état excité de la forme fermée (bande à 650-750 nm) par émission de fluorescence (bande négative d'émission stimulée à 450-475 nm) et formation de l'état triplet (bande à 600 nm) par croisement intersystème.

Les autres composés (8AC-2T, 8ET-2T et 8ES-3T) ont un

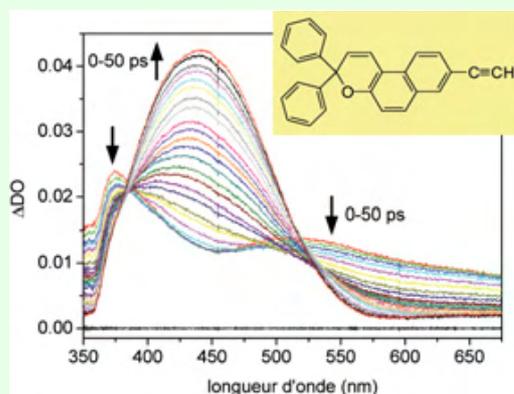


Figure 8 - Spectres d'absorption transitoire enregistrés à différents délais entre 0 et 50 ps après excitation à 266 nm de 8AC dans l'acétonitrile (les flèches indiquent le sens d'évolution).

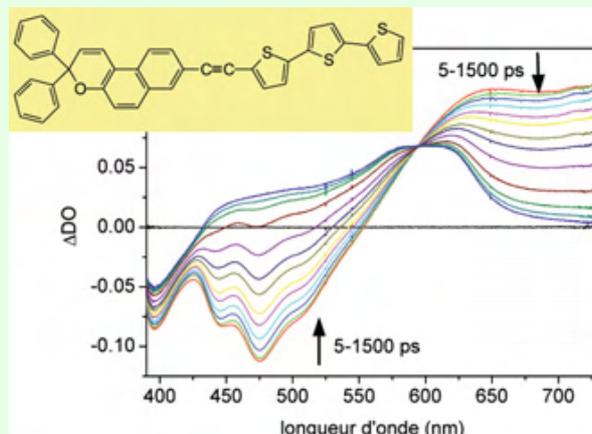


Figure 9 - Spectres d'absorption transitoire enregistrés à différents délais entre 5 et 1500 ps après excitation à 377 nm de 8AC-3T dans l'acétonitrile (les flèches indiquent le sens d'évolution).

comportement intermédiaire, à savoir que les processus d'ouverture de cycle, de fluorescence et de croisement intersystème ont lieu simultanément. On constate que plus la chaîne oligothiophénique est longue et la jonction favorable à une forte conjugaison électronique entre cette chaîne et le noyau naphtopyrane (ET > AC > ES), plus la durée de vie de l'état excité est élevée (voir *tableau III*) ainsi que les rendements de fluorescence et de croisement intersystème, tandis que le rendement de formation de la forme ouverte décroît. Ces résultats sont en accord avec les variations de la colorabilité A₀ (absorbance de la forme ouverte après illumination d'intensité calibrée) mesurées par ailleurs (*tableau III*) [16]. Ils révèlent l'existence, sur le chemin réactionnel de la transformation photochromique, d'une barrière à l'état excité dont la hauteur est modulée par la nature du substituant R.

Composé	t _{1/2} (état excité) (ps)	λ _{max} S ₀ → S _{FC} (nm)	A ₀
8ET-1T	0,4	357	2,6
8ET-2T	520	380	0,6
8ET-3T	710	416	0
8AC-1T	0,4	343	3,1
8AC-2T	105	362	5,3
8AC-3T	300	398	0
8ES-1T	0,3	336	1
8ES-2T	0,5	340	1,2
8ES-3T	166	354	0,8

Tableau III - Durée de vie de l'état excité, position de la bande d'absorption de plus basse énergie et colorabilité des composés substitués du 3,3'-diphényl-3H-naphto(2,1-b)pyrane.

La figure 10 propose une représentation schématique du chemin réactionnel qui rend compte de ce résultat et permet une interprétation satisfaisante de l'influence de la chaîne oligothiophénique sur le photochromisme des naphtopyranes. Il est admis que l'ouverture de cycle dans le naphtopyrane résulte d'une intersection conique (IC) entre la surface de potentiel excitée et la surface de l'état fondamental [18]. L'existence d'une barrière à l'état excité implique que l'état excité ππ* peuplé initialement (état « de Franck-Condon », S_{FC}) n'est pas celui connecté à l'état fondamental par l'IC mais lui est couplé. En l'absence de substituant (8H) ou lorsque le substituant R modifie peu le chromophore de la transition ππ* (nuage π peu étendu : 8AC, 8AC-1T, 8ET-1T et 8ES-1T, ou peu conjugué au noyau

naphthopyrane : 8ES-2T), l'énergie de cet état S_{FC} ($\pi\pi^*$) est telle que sa désactivation vers la forme ouverte *via* l'IC a lieu sans barrière notable (cas A de la *figure 10*), expliquant la durée de vie ultra-courte de l'état excité (< 1 ps) et la valeur élevée de la colorabilité pour ces composés. Lorsque la chaîne oligothiophénique s'allonge (8AC-2T, 8ET-2T et 8ES-3T), le chromophore de la transition $\pi\pi^*$ est davantage délocalisé de sorte que l'état S_{FC} est stabilisé, comme le confirme le déplacement bathochrome de la bande d'absorption de plus basse énergie (*tableau III* : $\lambda_{max} S_0 \rightarrow S_{FC}$). La barrière engendrée sur le chemin vers l'IC (cas B de la *figure 10*) ralentit la réaction d'ouverture de cycle, rallongeant la durée de vie de l'état S_{FC} et

favorisant ainsi fluorescence et croisement intersystème au détriment du processus photochromique (il est à noter que l'augmentation inattendue de la colorabilité en passant de 8AC-1T à 8AC-2T est due à un accroissement important du coefficient d'absorption de la forme fermée, engendré par l'extension de la délocalisation π , qui compense la diminution du rendement de photocoloration). Enfin, lorsque la chaîne oligothiophénique est encore plus longue et fortement conjuguée au noyau naphthopyrane (8AC-3T et 8ET-3T), la stabilisation de l'état excité S_{FC} est telle que la zone de la surface excitée correspondant à l'IC n'est plus un minimum de cette surface (cas C de la *figure 10*), de sorte que la probabilité du processus photochromique devient négligeable.

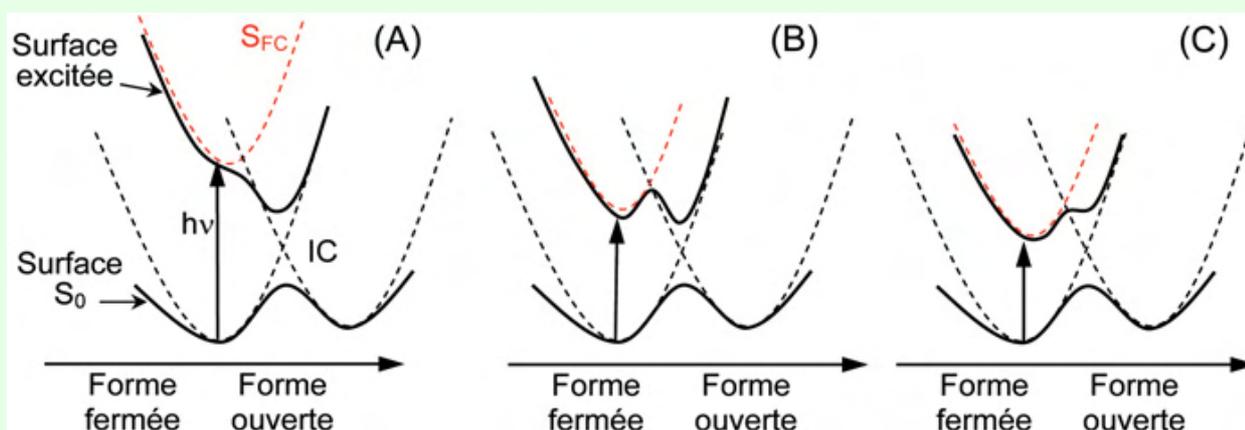


Figure 10 - Représentation schématique du chemin réactionnel relatif au processus d'ouverture de cycle photoinduit dans les dérivés substitués du naphthopyrane, pour trois configurations possibles de la surface excitée.

(A) Désactivation rapide vers la forme ouverte (IC : intersection conique entre les surfaces de potentiel de l'état excité et de l'état fondamental ; S_{FC} : état excité initial de Franck-Condon ; S_0 : état fondamental des formes fermées et ouvertes). (B) Désactivation lente vers la forme ouverte. (C) Désactivation vers la forme ouverte improbable.

tandis qu'un retour à la forme fermée initiale est observé pour QC18b. La forme colorée n'y est pas produite, même de façon transitoire. Les raisons de cette disparité ne sont pas encore clairement expliquées. Il est probable qu'elle soit corrélée à la nature, benzyle ou méthyle, du substituant en position 2, seule différence structurale entre ces deux molécules. Pourtant dans des dérivés équivalents de la benzophénone, une telle sélectivité quant à la production de la

forme énolique n'existe pas. Des effets électroniques et/ou stériques plus subtils doivent intervenir, qu'il reste à élucider.

Conclusion

Les résultats obtenus dans ce travail par le biais de la spectrométrie d'absorption UV-Visible transitoire ont fourni des informations fondamentales sur les propriétés photophysiques et photochimiques de quelques familles de photochromes organiques en solution. Ces résultats constituent une première approche de la compréhension, au niveau moléculaire, des phénomènes photoinduits corrélés au comportement photochromique. Ils ont notamment permis de caractériser les différentes étapes réactionnelles et les cinétiques correspondantes, et ont contribué à déterminer à quel stade et de quelle manière des groupes fonctionnels substitués sur le squelette du photochrome interviennent sur sa réactivité. Cependant, il faut garder à l'esprit le fait que les applications du photochromisme requièrent la mise en œuvre des composés sous forme de matériaux. Il est donc nécessaire de disposer de molécules présentant de fortes propriétés photochromes, mais aussi que ces propriétés soient conservées à l'état solide. Or il est souvent constaté que le photochromisme est altéré, voire annihilé, lors du passage de la molécule en solution à l'état solide. Par conséquent, l'étape complémentaire indispensable des travaux présentés ici sera l'étude des processus de phototransformation au niveau macroscopique, c'est-à-dire sur des

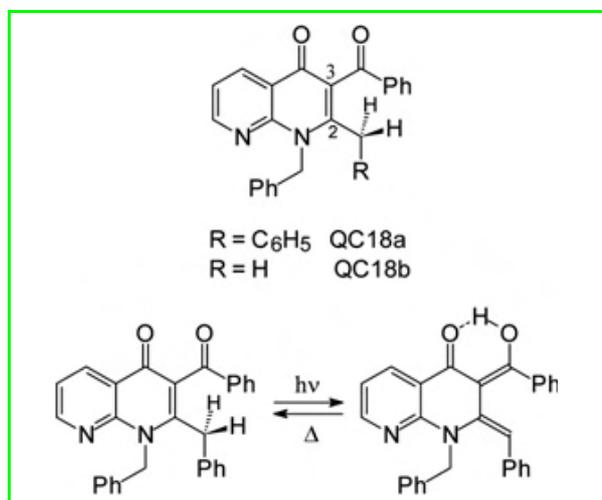


Figure 11 - Photochromisme par photoénolisation des quinolones-cétones.

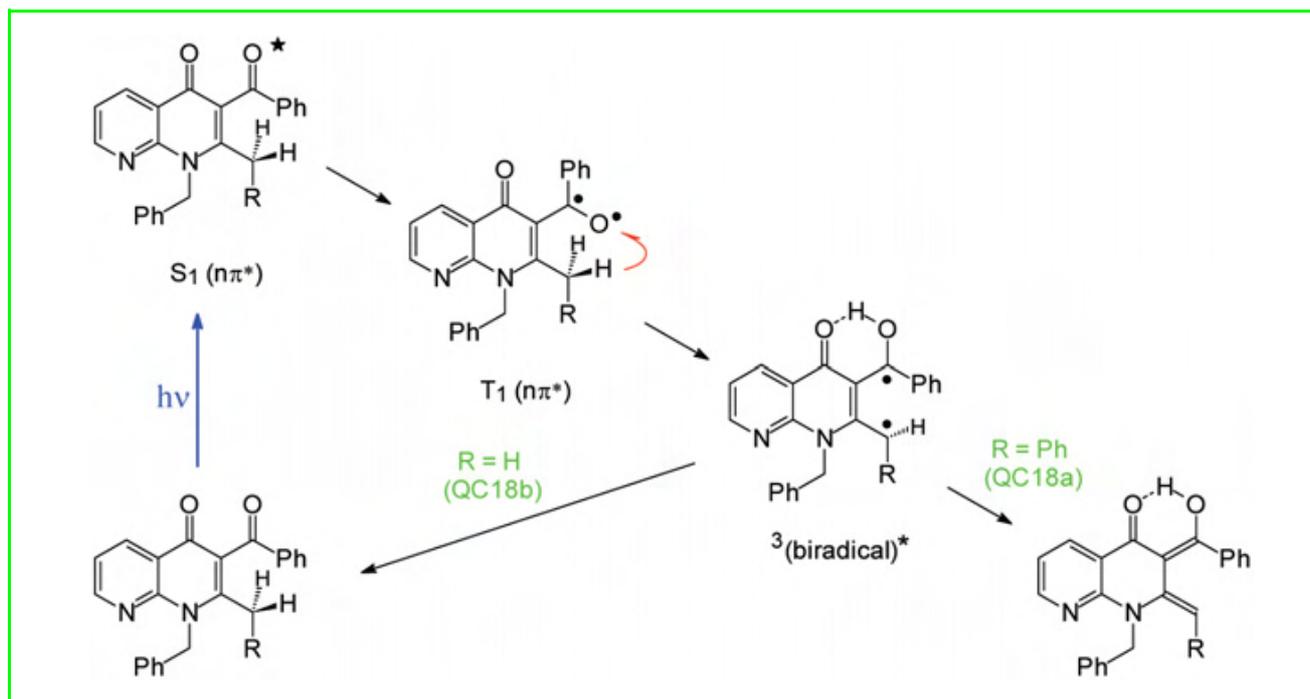


Figure 12 - Schéma réactionnel des processus photoinduits dans le cas de quinolones-cétones QC18a et QC18b. Le photochromisme se produit seulement avec QC18a.

composés cristallins ou à l'état de film mince. Elle nécessitera d'étendre les expériences de spectroscopie transitoire à la réflexion diffuse sub-picoseconde. C'est une orientation que nous nous sommes fixés dans le proche avenir.

Références

- [1] Zyss J., Molecular photonics: materials, physics and devices - foreword, *Comptes Rendus Physique*, **2002**, 3, p. 403.
- [2] Delaire J.A., Nakatani K., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, p. 1817.
- [3] Irie M., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, p. 1685.
- [4] *Photochromism, Molecules and Systems*, H. Dürr, H. Bouas-Laurent (eds), Elsevier, Amsterdam, **2003**.
- [5] *Molecular Switches*, B.L. Feringa (ed), Wiley-VHC, New York, **2001**.
- [6] Tamai N., Miyasaka H., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, p. 1875.
- [7] *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*, J.C. Crano, R.J. Guglielmetti (eds), Plenum, New York, **1998**.
- [8] Suzuki M., Asahi T., Masuhara H., *Chem. Phys. Chem.*, **2005**, 6, p. 2396.
- [9] Asahi T., Masuhara H., Nakatani K., Sliwa M., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2005**, 431, p. 541.
- [10] Murakami M., Miyasaka H., Okada T., Kobatake S., Irie M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, p. 14764.
- [11] Lokshin V., Samat A., Metelitsa A.V., *Russ. Chem. Rev.*, **2002**, 71, p. 893.
- [12] Ernsting N.P., Arthen-Engeland T., *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, p. 5502.
- [13] Buntinx G., Foley S., Lefumeux C., Lokshin V., Poizat O., Samat A., *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 391, p. 33.
- [14] Metelitsa A.V., Lokshin V., Micheau J.C., Samat A., Guglielmetti R., Minkin V.I., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, 4, p. 4340.
- [15] Frigoli M., Moustrou C., Samat A., Guglielmetti R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, p. 2799.
- [16] Frigoli M., Moustrou C., Samat A., Guglielmetti R., Dubest R., Aubard J., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2000**, 344, p. 139.
- [17] Coen S., Moustrou C., Frigoli M., Julliard M., Samat A., Guglielmetti R., *J. Photochem. Photobiol. A*, **2001**, 139, p. 1.
- [18] Aubard J., Maurel F., Buntinx G., Poizat O., Levi G., Samat A., Guglielmetti R., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2000**, 345, p. 215.
- [19] Henderson W.A. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, p. 5424.
- [20] Aloïse S., Réhault J., Moine B., Poizat O., Buntinx G., Lokshin V., Valès M., Samat A., *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, p. 1737.



B. Moine



S. Aloïse



G. Buntinx



O. Poizat



V. Lokshin



C. Moustrou



A. Samat

Baptiste Moine

est maître de conférences à l'Université Jean Monnet de Saint-Étienne¹.

Stéphane Aloïse

est maître de conférences à l'Université de Lille¹.

Guy Buntinx

est directeur de recherche CNRS et directeur du LASIR (Laboratoire de spectrochimie infrarouge et Raman)¹.

Olivier Poizat (auteur correspondant)

est directeur de recherche CNRS au LASIR¹.

Vladimir Lokshin

est chargé de recherche CNRS au CINAM (Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille, UPR 3118), Université de la Méditerranée².

Corinne Moustrou et André Samat

sont professeurs à l'Université de la Méditerranée².

¹ LASIR, UMR 8516, Centre d'Études et de Recherches Lasers et Applications (FR 2416), Bât. C5, Université des Sciences et Technologies de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex.

Courriels : Baptiste.Moine@univ-st-etienne.fr; Stephane.aloise@univ-lille1.fr; Guy.buntinx@univ-lille1.fr; olivier-poizat@univ-lille1.fr

² Case 901, 13288 Marseille Cedex 09.

Courriels : lokshin@luminy.univ-mrs.fr; moustrou@luminy.univ-mrs.fr; samat@luminy.univ-mrs.fr

Ultrafast structural dynamics of hydrogen bonds in the liquid phase

Thomas Elsaesser

Résumé

Dynamique structurale ultra-rapide des liaisons hydrogène en phase liquide

La liaison hydrogène joue un rôle fondamental dans la structure et les propriétés chimiques des liquides tels que l'eau, ainsi que dans des structures macromoléculaires comme les protéines. À l'échelle moléculaire, les mouvements des groupes liés par des liaisons hydrogène, la dissipation d'énergie en leur sein, la délocalisation ainsi que les fluctuations de leur structure ont lieu dans des temps inférieurs à une picoseconde. Au cours des dernières années, la spectroscopie vibrationnelle subpicoseconde est devenue l'une des méthodes les plus directes pour sonder la dynamique des liaisons hydrogène et des structures transitoires. Cet article fournit une introduction à ce nouveau domaine passionnant et décrit les résultats récents sur deux types de structures liées par liaison hydrogène : les dimères d'acide carboxylique dans un liquide aprotique et le réseau désordonné et fluctuant des liaisons hydrogène dans l'eau liquide.

Mots-clés

Dynamique des liaisons hydrogène, spectroscopie vibrationnelle femtoseconde, dimères d'acide carboxylique, eau liquide.

Abstract

Hydrogen bonding plays a fundamental role for the structure and chemical properties of liquids such as water and macromolecular structures such as proteins. On a molecular level, motions of hydrogen-bonded groups, energy dissipation and delocalization as well as fluctuations of hydrogen bonded structure occur in the time domain below 1 picosecond. In recent years, vibrational spectroscopy in this time domain has become one of the most direct probes of hydrogen bond dynamics and transient structure. This article provides an introduction to this exciting new field and describes recent results on two different types of hydrogen-bonded structure: carboxylic acid dimers in an aprotic liquid environment and the disordered fluctuating hydrogen bond network of liquid water.

Keywords

Hydrogen bond dynamics, femtosecond vibrational spectroscopy, carboxylic acid dimers, liquid water.

Hydrogen bonds: a key element of molecular structure and function

Hydrogen bonding represents a fundamental local interaction determining the structural, physical and chemical properties of molecular systems. This type of bond has been discovered around 1920 [1-2] and the term "hydrogen bond" was coined by the early Linus Pauling (*figure 1*) [3]. A hydrogen bond $X-H \cdots Y$ is mediated through the attractive interaction between a hydrogen donor group $X-H$ ($X = O, N, F$) and a neighbouring electronegative acceptor atom Y ($Y = O, N, F, Cl$). The binding energy of 4 to 40 kJ/mol is only a fraction of that of covalent bonds and depends on the particular molecular geometries and interaction strengths. Relevant are the attractive Coulomb interaction between the hydrogen and the acceptor atom, van der Waals and dispersion forces and – in strong hydrogen bonds – covalent contributions [4]. The binding energy is high enough to define molecular structure such as intramolecular hydrogen bonds, hydrogen bonded dimers and biological macromolecules like DNA. The limited bond strength, on the other hand, allows for structural changes by a "making and breaking" of hydrogen bonds, leading for instance to structural fluctuations in extended disordered hydrogen bond networks such as liquid water and alcohols.

Molecular vibrations represent one of the most direct probes of hydrogen-bonded structures and their dynamics. Steady-state infrared and Raman spectroscopy is a major tool to grasp the occurrence of new vibrational bands and characteristic changes of frequency position and line shape

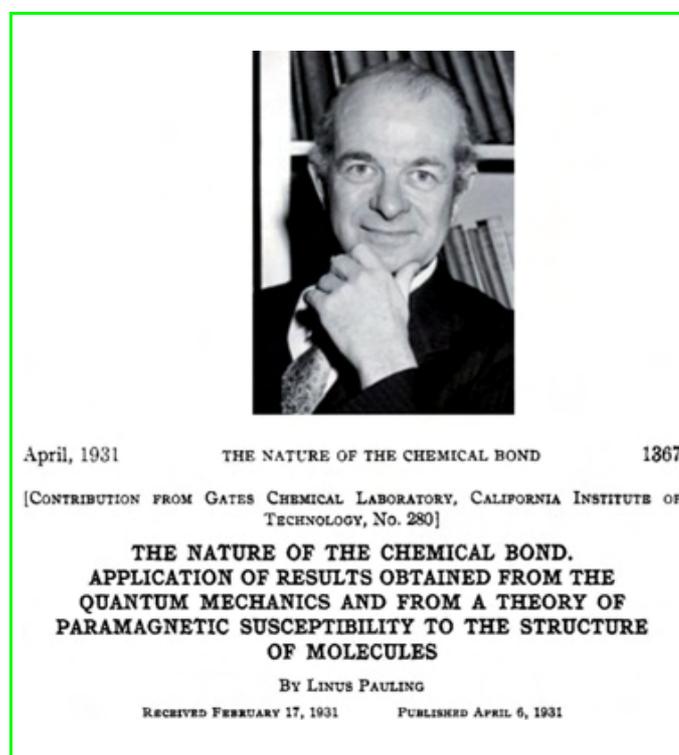


Figure 1 - Linus Pauling and the title of ref. [3] in which he introduced the term "hydrogen bond".

of existing bands upon hydrogen bond formation [4]. Time-resolved vibrational spectroscopy allows for inducing and probing vibrational excitations on time scales well below 1 picosecond [$1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s} = 1$ millionth of a millionth of a second, $1 \text{ ps} = 1\,000$ femtoseconds (fs)]. In this way, the real-time dynamics and the underlying molecular interactions are revealed [5]. Changes of steady-state vibrational absorption upon hydrogen bonding are illustrated in *figure 2* where the O-H stretching absorption bands of (a) the free O-H group of phenol dissolved in CCl_4 , of (b) water and of (c) the cyclic dimer of acetic acid are presented. With increasing hydrogen bond strength, the spectral position is (red-)shifted to lower frequencies and the absorption bands are broadened with a strongly altered spectral envelope. The red-shift is due to a reduction of the vibrational force constant by the attractive interaction with the acceptor atom Y. The broadening and occurrence of substructure in the spectra reflect – to a large extent – hydrogen bond dynamics in a time-integrated way. They are caused by a combination of mechanisms including spectral diffusion and/or vibrational dephasing, anharmonic couplings to modes at lower frequency and others. A separation of such mechanisms and an understanding of the underlying microscopic dynamics require highly sophisticated techniques of nonlinear spectroscopy, some of which are discussed in the following.

Motions of the hydrogen-bonded groups on atomic length and time scales determine the dynamics of hydrogen bonds and, thus, the structural dynamics of hydrogen-bonded structure. There are characteristic molecular vibrations setting the time scales:

- The X-H stretching vibration – in a classical picture modulating the X-H bond length (*figure 3a*, left panel) – displays a very short oscillation period of the order of $0.01 \text{ ps} = 10 \text{ fs}$, corresponding to oscillation frequencies in the range of $3\,000 \text{ cm}^{-1} = 9 \times 10^{13} \text{ s}^{-1} = 90 \text{ THz}$.

- Hydrogen bond vibrations change the hydrogen bond geometry directly, e.g., by affecting the X...Y distance

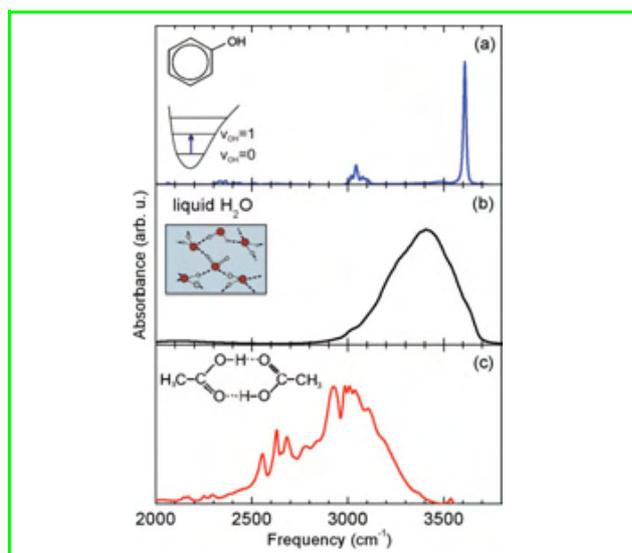


Figure 2 - Vibrational OH stretching absorption bands of (a) phenol monomers in CCl_4 with a free OH group (inset: molecular structure and vibrational potential with quantum states $v_{\text{OH}} = 0$ and 1), (b) liquid water (inset: schematic of hydrogen bond network), and (c) cyclic dimers of acetic acid (inset: dimer structure).

With increasing hydrogen bond strength, the absorption maximum shifts to smaller energies and the absorption bands broaden.

(*figure 3a*, middle panel) and/or the spatial arrangement of the hydrogen bonded groups. They occur on a substantially slower time scale of up to several hundreds of femtoseconds, corresponding to frequencies between 100 and 300 cm^{-1} . Such low frequencies originate from the much smaller force constant of the X...Y oscillator which is determined by the hydrogen bond strength, and the much larger mass of the heavy atoms X and Y compared to the light hydrogen. In most cases, the X-H stretching mode and hydrogen bond modes are coupled *via* anharmonic interactions, i.e., excitation of the stretching mode results in elongations of low-frequency modes.

- In intermolecular hydrogen bonds, there are additional librational modes which represent molecular rotations hindered by hydrogen bonding and translational motions of low frequency. Librations and translations play a key role for the breaking and reformation of hydrogen bonds, processes that occur on a subpicosecond to picosecond time scale and are induced by structural fluctuations.

This article is devoted to recent progress in understanding structural dynamics of hydrogen-bonded systems. Such progress is mainly based on novel methods of time-resolved vibrational spectroscopy in the femtosecond time domain and in-depth theoretical calculations. After a brief description of the experimental techniques, ultrafast hydrogen bond dynamics are discussed for two prototype systems: the cyclic acetic acid dimer representing a comparably small time-independent hydrogen-bonded structure, and liquid water, an extended hydrogen-bonded network undergoing structural fluctuations on a multitude of time scales.

Probing hydrogen bond dynamics in real-time: femtosecond vibrational spectroscopy

Femtosecond vibrational spectroscopy of hydrogen bonds allows for the observation of structural dynamics in real-time and for the measurement of couplings between different oscillators or between oscillators and their molecular environment [5]. Femtosecond infrared spectroscopy is based on the resonant interaction of femtosecond light pulses with vibrational dipole transitions. Infrared pulses of $\sim 100 \text{ fs}$ duration are available in the wavelength range from 2.5 to $20 \mu\text{m}$ (frequency range $4\,000$ to 500 cm^{-1}), covering a major part of the vibrational spectrum of hydrogen bonds. Though direct infrared excitation of hydrogen-bond vibrations at even lower frequency has not been possible so far, anharmonic coupling of such modes to high-frequency vibrations allows for studying their transient behavior as well.

The results presented in the following are based on the pump-probe technique and on two-dimensional vibrational spectroscopy, both exploiting the third order nonlinear response of the molecular system. In general, femtosecond resonant excitation of a transition between two quantum states of an oscillator (*figure 3a*) generates both a coherent polarization, i.e., a dipole-mediated superposition of the quantum-mechanical wavefunctions of the two states, and a population change by promoting molecules from the lower to the upper state. In a pump-probe experiment, such excitation is probed by a second pulse monitoring changes of vibrational absorption as a function of pump-probe delay. The simplest case is illustrated in *figure 3a* where the pump pulse (blue arrow, left panel) excites the $v_{\text{OH}} = 0$ to 1 transition of an OH stretching oscillator and transient vibrational

populations are probed *via* changes of the $\nu_{\text{OH}} = 0$ to 1 and $\nu_{\text{OH}} = 1$ to 2 absorption (red arrows). The reduced population of the $\nu_{\text{OH}} = 0$ state and the excess population of the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state lead to a change of absorption $\Delta A < 0$ on the $\nu_{\text{OH}} = 0$ to 1 transition due to bleaching and stimulated emission (blue profile in the right panel of *figure 3a*). Simultaneously, the $\nu_{\text{OH}} = 1$ excess population results in an enhanced absorption $\Delta A > 0$ on the $\nu_{\text{OH}} = 1$ to 2 transition (red profile) which occurs at lower frequency because of the anharmonicity of the vibrational potential. Measuring ΔA as a function of pump-probe delay gives insight into the population kinetics and the related redistribution of energy.

In two-dimensional (2D) spectroscopy, a sequence of 3 femtosecond infrared pulses interacts with the molecular sample and induces a coherent vibrational response which is read-out by generating a so-called photon-echo signal [6-7]. This signal is detected in a phase-resolved way. From the photon echo signal, one derives 2D spectra in which the Fourier transform of the third order polarization of the sample is plotted as a function of two frequencies, the excitation frequency ν_1 and the detection frequency ν_3 . The real part of this quantity gives the absorptive, the imaginary part the dispersive response of the sample.

In *figure 3b*, the case of spectral diffusion is illustrated schematically [8]. In a disordered hydrogen-bond network like water, the $\nu_{\text{OH}} = 0$ to 1 transition frequency of the OH stretching mode depends on the local environment, resulting in a (inhomogeneous) frequency distribution within the OH stretching absorption band (left panel). As the structure of hydrogen bond network and – thus – the local molecular environments fluctuate, the frequency position of a particular oscillator changes with time, undergoing statistical frequency shifts within the spectral envelope, i.e., spectral diffusion. In the steady-state vibrational absorption band, spectral diffusion shows up as a broadening giving no information on the underlying time scale of structural dynamics. In contrast, 2D absorption spectra (right panel of *figure 3b*) reveal such phenomena; 2D spectra for $T = 0$ when the second and third pulse interact simultaneously with the sample, reflect the distribution of transition frequencies: for each excitation frequency ν_1 , there is a signal at the corresponding detection frequency ν_3 , resulting in a spectrum elongated along the diagonal $\nu_1 = \nu_3$ of the 2D plot. During a finite time interval T between the second and the third “read-out” pulse, the molecular system undergoes spectral diffusion destroying the correlation of excitation and detection frequencies. As a result, the 2D spectrum measured for $T > 0$ shows an essentially round shape reflecting the randomization of transition frequencies. In other words, the system has lost its frequency and underlying structural “memory”.

Two-dimensional spectroscopy also allows for a measurement of couplings between different vibrational transitions [6-7] as illustrated in *figure 3c* with the help of the OH stretching band of cyclic acetic acid dimers [9]. The steady-state OH stretching absorption (left panel) consists of a large number of lines, resulting in the highly complex spectral envelope. In the 2D absorption spectra, couplings between the different components show up directly (right panel): whenever a particular transition is excited (blue or red profile), it gives rise to a signal at the same frequency, i.e., on the diagonal of the 2D spectrum (blue and red symbols), and – more important – to an off-diagonal peak at the frequency position of the other coupled transition (black symbols). In this way, complex coupling schemes are readily deciphered with the strength of the off-diagonal peaks reflecting the strength of

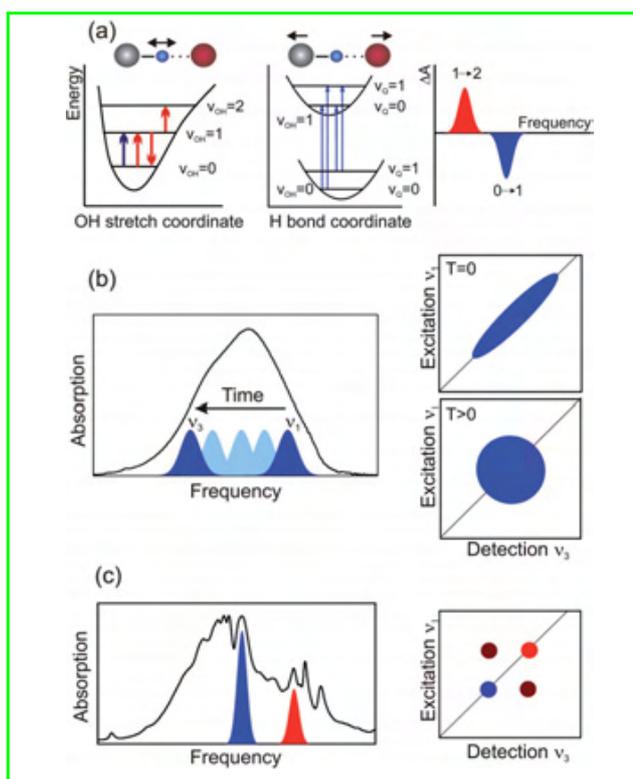


Figure 3 - (a) Vibrational potential energy diagrams of a hydrogen bond consisting of an O-H donor group (grey/blue spheres) and an acceptor atom (red sphere).

Left panel: schematic potential of the OH stretching oscillator with the $\nu_{\text{OH}} = 0, 1$ and 2 quantum states. In a femtosecond pump-probe experiment, a pump pulse (blue arrow) excites molecules from the $\nu_{\text{OH}} = 0$ to the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state. The resulting change of infrared absorption is measured with a probe pulse interacting either the $\nu_{\text{OH}} = 0 \rightarrow 1$ or the $\nu_{\text{OH}} = 1 \rightarrow 2$ transition (red arrows). Middle panel: potentials of the hydrogen bond mode with quantum states $\nu_{\text{O}} = 0, 1$. Anharmonic coupling to the OH stretching mode results in different potentials of this mode for the $\nu_{\text{OH}} = 0$ and $\nu_{\text{OH}} = 1$ states of the stretching oscillator. The OH stretching transition breaks up in a number of transition lines (blue vertical arrows). Right panel: Schematic absorption changes ΔA observed in a pump-probe experiment: decrease of absorption on the $\nu_{\text{OH}} = 0 \rightarrow 1$ transition (blue line) and an increase of absorption on the red-shifted $\nu_{\text{OH}} = 1 \rightarrow 2$ transition (red line).

(b) Schematic of spectral diffusion in water.

Left panel: the overall OH stretching absorption band of water (black solid line) consists of a distribution of absorption lines from water molecules in different environments (blue profiles). Structural fluctuations in the liquid lead to an ultrafast shift of the transition of a particular molecule from its initial frequency ν_1 to a new frequency ν_3 . This process is called spectral diffusion and can be made visible in two-dimensional vibrational spectra (right panel, explanation in the text).

(c) Anharmonically coupled transitions in the OH stretching absorption (solid line) of acetic acid dimers.

The absorption band consists of a number of transitions coupled *via* so-called Fermi resonances. The couplings are derived from the strength of the off-diagonal peaks in the two-dimensional spectrum (black circles in the right panel, explanation in the text).

the couplings. In fact, the OH stretching absorption of cyclic acetic acid dimers has been analyzed in a quantitative way by combining 2D spectroscopy with a thorough theoretical analysis [9-10].

Hydrogen bonds in swinging motion: the acetic acid dimer

Cyclic dimers of carboxylic acids are held together by two intermolecular O-H...O hydrogen bonds and represent a prototype structural motif present in biomolecules. The planar geometry of cyclic acetic acid dimer is shown in the inset of *figure 2c*. In the pump-probe experiments, the O-H stret-

ching vibration of dimers dissolved in CCl_4 is excited by a 100 fs infrared pulse and the resulting change of vibrational absorption is measured by a delayed probe pulse [11-13]. In *figure 4a*, transient vibrational spectra (blue lines) are shown together with the steady-state absorption band (red line). The blue lines represent the change of vibrational absorption plotted as a function of probe frequency for different pump-probe delays. The pump-induced transient population of the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state gives rise to an enhanced absorption $\Delta A > 0$ on the $\nu_{\text{OH}} = 1$ to 2 transition around $2\,500\text{ cm}^{-1}$. The strong absorption decrease ($\Delta A < 0$) at higher frequencies originates from the $\nu_{\text{OH}} = 0$ to 1 transition which splits into several lines due to anharmonic coupling to other vibrational states in the same energy range (so-called Fermi resonances). With increasing pump-probe delay, the $\nu_{\text{OH}} = 1$ to 2 absorption decays with a time constant of 200 fs, the lifetime of the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state (not shown). Concomitantly, the amplitude of the absorption decrease becomes smaller with the peak positions remaining unchanged. This demonstrates the absence of spectral diffusion, i.e., the hydrogen bonded dimer structure remains unchanged. On the same time scale, enhanced absorption $\Delta A > 0$ builds up at frequencies above $3\,150\text{ cm}^{-1}$. This transient band is due to dimers in which the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state has decayed, i.e., the OH stretching oscillator is in the $\nu_{\text{OH}} = 0$ state but its energy has been transferred to other intra-dimer vibrations, in this way creating a vibrationally "hot" ground state. In the hot dimers, the hydrogen bonds are weakened and thus, the OH stretching absorption occurs at higher frequencies. The hot dimers cool down to the temperature of the surrounding liquid within several tens of picoseconds, resulting in a complete decay of all absorption changes.

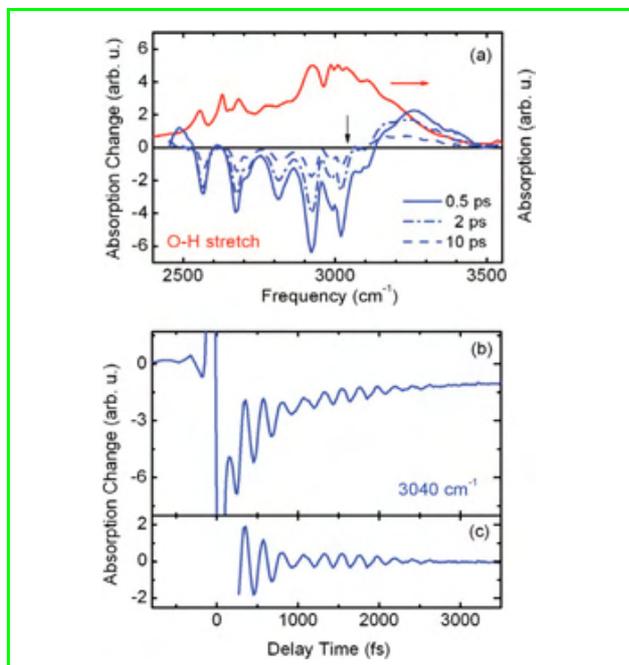


Figure 4 - (a) Transient OH stretching absorption spectra of acetic acid dimers as measured in femtosecond pump-probe experiments. The blue lines represent the absorption change in the measured 0.5, 2 and 10 ps after excitation. Red line: steady-state OH stretching absorption. (b) Time evolution of the absorption change at $3\,040\text{ cm}^{-1}$. The pronounced oscillatory component is due to coherent low-frequency vibrations of the dimer. (c) Oscillatory component after subtraction of other contributions to the absorption change.

In *figure 4b*, the absorption change at a frequency of $3\,040\text{ cm}^{-1}$ (arrow in *figure 4a*) is shown as a function of pump-probe delay. The decrease of vibrational absorption displays a fast partial recovery within the first 3 ps originating from population relaxation, followed by the slower complete recovery due to vibrational cooling. The fast recovery is superimposed by strong oscillations which are plotted separately in *figure 4c*. The oscillatory absorption changes display a period of approximately 200 fs that is much longer than the OH stretching period of 10 fs. The frequency spectrum of the oscillations as determined by Fourier analysis is shown in *figure 5a* and consists of two major frequency components at 145 and 170 cm^{-1} .

The oscillations are due to low-frequency vibrations of the dimer. Such vibrations are – anharmonically – coupled to the much faster O-H stretching mode. As illustrated in the middle panel of *figure 3a*, this coupling can be visualized as a potential of the low-frequency oscillator that depends on the excitation and thus, quantum number ν_{OH} of the OH stretching mode [14]. Upon excitation of the OH stretching mode from its $\nu_{\text{OH}} = 0$ to $\nu_{\text{OH}} = 1$ state (cf. left panel), a simultaneous change of the quantum number ν_{Q} can be induced, resulting in several transition lines, a so-called progression (blue vertical arrows in the middle panel). The femtosecond pump pulse excites several progression lines simultaneously, in this way creating a superposition of low-frequency levels with different ν_{Q} in the $\nu_{\text{OH}} = 1$ state. Simultaneously, a Raman-type excitation process creates a similar superposition in the $\nu_{\text{OH}} = 0$ state [11-13]. Such superpositions are quantum mechanical wavepackets and represent non-stationary excitations oscillating in the respective potential with their intrinsic frequency. As such motions are coupled to the OH stretching mode, the OH stretching absorption is periodically modulated, resulting in the oscillatory absorption changes shown in *figure 4b-c*. A theoretical analysis of the vibrational spectra and anharmonic couplings of

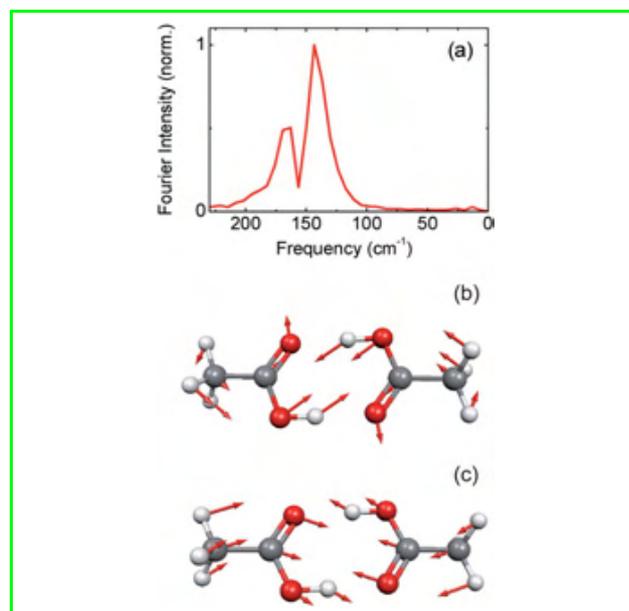


Figure 5 - (a) Frequency spectrum of the oscillations shown in *figure 4*.

The two frequency components at 145 and 170 cm^{-1} represent the in-plane bending and in-plane stretching modes of the dimer, both modulating the hydrogen bond geometry. The atomic elongations connected with such motions are shown for (b) the in-plane bending and (c) the in-plane stretching mode.

acetic acid dimers shows that the underlying low-frequency modes are the in-plane dimer bending and stretching modes with the microscopic elongations shown in *figure 5b-c* [12].

The coupling of the high-frequency OH stretching vibration and the low-frequency hydrogen bond modes in the dimer allows for inducing and observing in real-time changes of the dimer geometry. It is interesting to note that such motions persist for several picoseconds due to the underdamped character of the low-frequency modes even in the liquid phase. Exciting the OH stretching oscillator with a sequence of pulses instead of a single pulse generates tailored superpositions of low-frequency states and, in this way, influences coherent hydrogen-bond motions. This may pave the way for inducing and steering chemical processes such as hydrogen transfer in a controlled way.

Ultrafast structural dynamics and memory loss of water

Water forms an extended fluctuating network of intermolecular hydrogen bonds in which molecules undergo multiple rearrangements and hydrogen bonds are broken and reformed. Such events occur in the femto- to picosecond time domain. Water structure has been probed experimentally by neutron diffraction, x-ray scattering and x-ray absorption, all averaging over such fluctuations in time and space and thus providing limited insight into the elementary structural dynamics. In contrast, femtosecond infrared spectroscopy allows for resolving molecular motions and transient structure in time. In the following, the first femtosecond experiments on structural dynamics in neat H₂O are discussed [8, 15-16].

Spectral diffusion of OH stretching excitations, the shift of vibrational transition frequencies due to structural fluctuations of the hydrogen bond network, is a direct probe of structural dynamics. It can be made visible by 2D infrared spectroscopy as explained in *figure 3b*. In *figure 6*, 2D spectra of the OH stretching mode are shown for two different delays *T* between the second and the third pulse interacting with the sample, a 500 nm thick film of H₂O [8]. The yellow-red signal is due to the $\nu_{\text{OH}} = 0 \rightarrow 1$ transition of the OH stretching oscillator whereas the blue feature in the *T* = 0 fs spectrum originates from the $\nu = 1 \rightarrow 2$ transition. For *T* = 0 fs, the $\nu_{\text{OH}} = 0 \rightarrow 1$ spectrum is stretched along the diagonal $\nu_1 = \nu_3$ (straight solid line) reflecting the initial inhomogeneous broadening due to a distribution of molecular sites in the hydrogen bond network. At *T* = 50 fs, spectral diffusion has completely destroyed this correlation between excitation and detection frequencies, resulting in a round shape of the 2D spectrum. In other words, the molecular configuration around an excited OH stretching oscillator changes within 50 fs to an extent that a major part of correlation between the initial and the final configuration is lost. This behavior gives evidence of an ultrafast loss of structural memory in the liquid.

Such loss of structural memory requires intermolecular motions on a 50 fs time scale. The hydrogen bond mode of water changing the O...O distance between neighboring water molecules has a vibrational period of 170 fs which is too long to play a dominant role in this process. Instead, high-frequency hindered rotations of water molecules, so-called librations, change the relative orientation of neighboring water molecules, in this way inducing spectral diffusion. Liquid water displays a broad librational spectrum extending up to frequencies of 1 700 cm⁻¹ (*figure 7a*). The observed 50 fs time scale suggests that librations with a frequency

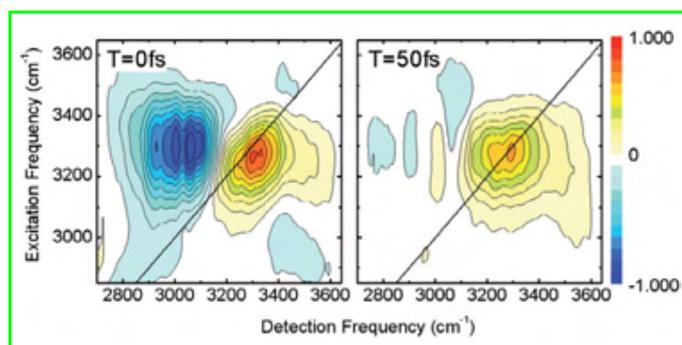


Figure 6 - Two-dimensional OH stretching infrared spectra of water taken during excitation (*T* = 0) and at a delay of *T* = 50 fs.

At *T* = 0, the $\nu_{\text{OH}} = 0 \rightarrow 1$ spectrum (yellow to red contour) is elongated along the diagonal, giving evidence of the initial distribution of transition frequencies. After *T* = 50 fs, the spectrum has a circular shape due to ultrafast spectral diffusion. The blue feature in the *T* = 0 spectra is due to the $\nu_{\text{OH}} = 1 \rightarrow 2$ transition of the OH stretching oscillator.

around 1 000 cm⁻¹ cause the fastest structural rearrangements that are observed in the 2D spectra.

Resonant transfer of OH stretching excitations between neighboring water molecules represents a second mechanism contributing to spectral diffusion. In a neighborhood of water molecules with slightly different OH stretching frequencies, coupling of their transition dipoles leads to a hopping of the excitation from one molecule to the other, in this way slightly changing the transition frequency. In neat H₂O, typical excitation transfer times are between 50 and 100 fs [8].

So far, we have concentrated on using OH stretching excitations as probes of the ultrafast structural dynamics of water and have found that the fastest structural rearrangements are connected with intermolecular motions. Such motions play a key role also for the decay of vibrational excitations on individual water molecules and the dissipation of energy into the bulk of the liquid [15-17]. The $\nu_{\text{OH}} = 1$ state of the OH stretching vibration of a water molecule has a lifetime of 200 fs. It decays *via* the OH bending mode and, eventually, the excess energy ends up in intermolecular modes of the network. This process is connected with structural changes that have been characterized in recent femtosecond pump-probe experiments [17].

Figure 7a shows the steady-state absorption of water between 550 and 1 750 cm⁻¹ displaying a strong librational band called L2 with maximum at 670 cm⁻¹, a weak absorption of high-frequency librations extending up to approximately 1 700 cm⁻¹ and the OH bending absorption with maximum at 1 650 cm⁻¹. To study the structural response induced by the dissipation of excess energy, transient infrared spectra throughout this range were measured after femtosecond excitation of high-frequency librations around 1 350 cm⁻¹. Such spectra are presented in *figure 7b*. They exhibit a strong decrease of absorption below 1 000 cm⁻¹ corresponding to a red-shift of the L2 band, a short-lived enhancement of librational absorption at higher frequencies and a red-shift of the OH bending absorption.

In *figure 7c-d*, the time evolution of the librational red-shift (probe frequency 833 cm⁻¹) and of the red-shift of bending absorption (1 630 cm⁻¹) are shown. At 833 cm⁻¹, the absorption decreases within the time resolution of the experiment of 100 fs, followed by a weak 1 ps component. The absorption decrease, i.e., red-shift of the L2 band reached after 4 ps persists for hundreds of picoseconds (not shown). The absorption increase found at 1 630 cm⁻¹ (*figure 7d*) is

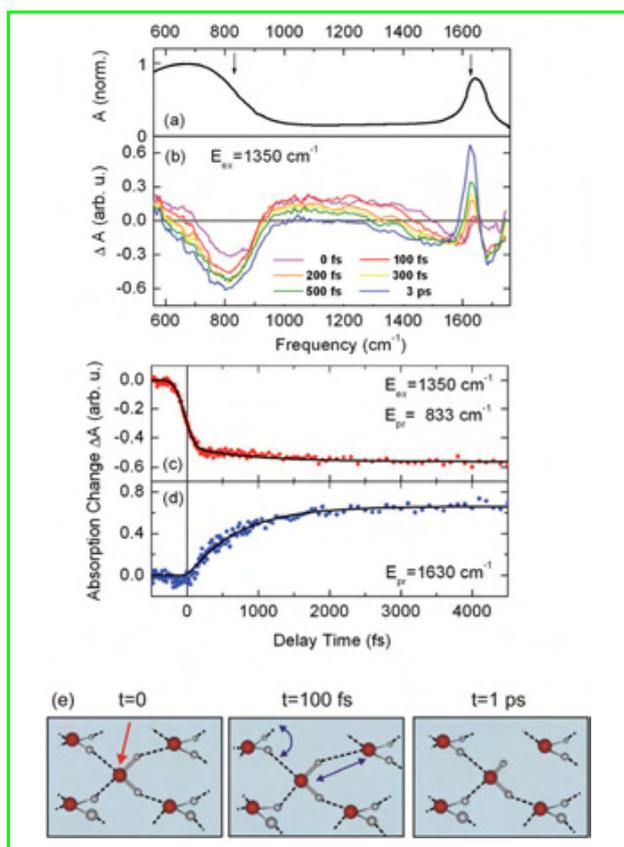


Figure 7 - (a) Infrared absorption of liquid water consisting of the librational L2 band with maximum at 670 cm^{-1} , a background absorption of high-frequency librations extending up to $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$ and the OH bending absorption with maximum at 1650 cm^{-1} . (b) Transient vibrational spectra after excitation of high-frequency librations at $E_{\text{ex}} = 1350\text{ cm}^{-1}$. The change of absorption ΔA is plotted versus frequency for different time delays after excitation. (c-d) Time evolution of the absorption changes at (c) $E_{\text{pr}} = 833\text{ cm}^{-1}$ in the L2 band and (d) $E_{\text{pr}} = 1630\text{ cm}^{-1}$ on the OH bending absorption. The bottom panel illustrates structural changes of the hydrogen bond network induced by vibrational energy dissipation.

due to the red-shift of the OH bending absorption and rises with a time constant of approximately 1 ps, much slower than the initial rise of the librational response in figure 7c.

The data of figure 7 reveal the structural changes induced by the decay of the initial librational excitation within 100 fs. The red-shift of the L2 band is equivalent to a decrease of librational frequency which originates from a weakening of the local hydrogen bonds by an increase of the O...O distance of neighboring water molecules and/or a change of the angular configuration of the molecules (middle panel in figure 7e). This process occurring within the first 100 fs after excitation is driven by the local disposal of excess energy and leaves the local hydrogen bonds weakened but unbroken. On a slower time scale, excess energy is spread throughout the molecular network, resulting in a rise of the average molecular temperature by a few degrees Kelvin. The temperature rise is connected with breaking a small fraction of hydrogen bonds somewhere in the network, a process resulting in the slower 1 ps change of librational absorption and the much more pronounced red-shift of the OH bending absorption occurring with the same slow kinetics. Water molecules with a red-shifted OH bending absorption are located at sites with broken hydrogen bonds (right

panel, figure 7e), as has been concluded from extensive steady-state spectroscopy on heated water samples [18]. Moreover, recent molecular dynamics calculations of hydrogen bonds breaking in water suggest an average lifetime of hydrogen bonds of approximately 1 ps, in very good agreement with the kinetics discussed here. Eventually, cooling of the liquid back to the initial temperature, a microsecond process, increases the number of hydrogen bond again and the changes of vibrational absorption disappear.

In conclusion, librational motions in water play a central role for the loss of structural memory on a 50 fs time scale and for the dissipation and delocalization of excess energy in the hydrogen bond network. The latter processes result in a two-stage structural response with a local weakening of hydrogen bonds on a 100 fs time scale and a 1 ps breaking of hydrogen bonds due to the subsequent increase of temperature in the bulk of the liquid. Such results underline the potential of ultrafast vibrational spectroscopy for unraveling the microscopic couplings and structural dynamics of hydrogen bonds in a wide variety of systems, most recently also including biologically relevant macromolecular structures.

Acknowledgements

The author thanks Erik T.J. Nibbering, Nils Huse, Satoshi Ashihara, Jens Dreyer, Karsten Heyne (Max-Born-Institut) and Michael Cowan, Barry Bruner, Jason Dwyer, and Dwayne Miller (University of Toronto) for their important contributions to the work described here. Financial support by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie and the Mizuho Foundation for the Promotion of Science is gratefully acknowledged.

References

- [1] Latimer W.M., Rodebush W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, p. 1419.
- [2] Huggins M.L. *J. Phys. Chem.*, **1922**, *26*, p. 601.
- [3] Pauling L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *31*, p. 1367.
- [4] The hydrogen bond: Recent developments in theory and experiments, P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy (eds), North Holland, Amsterdam, **1976**.
- [5] Nibbering E.T.J., Elsaesser T., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 1887.
- [6] Asplund M.C., Zanni M.T., Hochstrasser R.M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, p. 8219.
- [7] Mukamel S., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2000**, *51*, p. 691.
- [8] Cowan M.L., Bruner B.D., Huse N., Dwyer J.R., Chugh B., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., Miller R.J.D., *Nature*, **2005**, *434*, p. 199.
- [9] Huse N., Bruner B.D., Cowan M.L., Dreyer J., Nibbering E.T.J., Miller R.J.D., Elsaesser T., *Phys. Rev. Lett.*, **2005**, *95*, p. 147402.
- [10] Dreyer J., *J. Chem. Phys.*, **2005**, *122*, p. 184306/1-10.
- [11] Heyne K., Huse N., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, *369*, p. 591.
- [12] Heyne K., Huse N., Dreyer J., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., Mukamel S., *J. Chem. Phys.*, **2004**, *121*, p. 902.
- [13] Huse N., Heyne K., Dreyer J., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., *Phys. Rev. Lett.*, **2003**, *91*, p. 197401.
- [14] Maréchal Y., Witkowski A., *J. Chem. Phys.*, **1968**, *48*, p. 3697.
- [15] Huse N., Ashihara S., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, *404*, p. 389.
- [16] Ashihara S., Huse N., Espagne A., Nibbering E.T.J., *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, *424*, p. 66.
- [17] Ashihara S., Huse N., Espagne A., Nibbering E.T.J., Elsaesser T., *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, p. 743.
- [18] Walrafen G.E., Hokmabadi M.S., Yang W.H., *J. Phys. Chem.*, **1988**, *92*, p. 2433.



Thomas Elsaesser

is Director* and Professor of Experimental Physics at Humboldt University, Berlin.

* Max-Born-Institut für Nichtlineare Optik und Kurzzeitspektroskopie, Max-Born-Str. 2 A, D-12489 Berlin.
E-mail: elsasser@mbi-berlin.de

Jacques-Émile Dubois, pionnier de l'informatique chimique et inventeur du DARC

Le système DARC : de la recherche fondamentale aux transferts technologiques

Daniel Laurent

C'est en 1966 que Jacques-Émile Dubois présente, dans une note à l'Académie des sciences, les principes généraux du système DARC (Documentation et Automatisation des Recherches de Corrélations) [1]. Ce fut pour plusieurs générations de chercheurs une véritable aventure scientifique à travers laquelle J.-E. Dubois a exprimé toute la mesure de son talent et de sa personnalité : créativité, imagination, vision et sens de l'organisation. En fait, la genèse du système DARC remonte à 1954, la publication de 1966 étant le fruit d'une longue maturation. J.-E. Dubois, dès le début de sa carrière universitaire, s'est préoccupé d'étudier le comportement d'importantes séries de composés comme il le fit par exemple en cinétique rapide (bromation des oléfines) ou en spectroscopie (cétones aliphatiques). Un problème l'obsédait : « *Comment relier sur une famille homogène les changements de positions relatives des atomes aux évolutions de comportement mesurées expérimentalement ?* » La position relative des atomes, c'était la topologie d'une molécule et le problème se ramenait aussi à expliciter et quantifier cette grandeur. Il le fit d'une façon originale, avec son intuition de chimiste, en veillant à ce que tous les concepts introduits soient certes définis rigoureusement pour servir de support à des traitements automatiques, mais également à ce qu'ils « parlent » aux chimistes afin que ces derniers puissent se les approprier et les utiliser dans leur raisonnement. Dès 1966, il s'assigne comme ambition de relever le défi de concevoir un système qui tende vers l'idéal : « *Les propriétés exigées d'un système idéal paraissent en effet relativement exclusives. Si ces solutions sont proposées pour l'indexation et la recherche documentaire, par contre la classification systématique et donc l'établissement aisé de corrélations « propriétés-structure » restent encore dans le domaine des recherches de base sinon des projets.* »

Tels étaient la vision et le défi. Il releva ce défi par la recherche fondamentale, l'enseignement supérieur et des travaux de recherche plus finalisés, qui conduisirent à des transferts technologiques majeurs.

La recherche fondamentale

La démarche de J.-E. Dubois lors de la conception du système DARC fut celle du chercheur fondamental qui ne se préoccupait pas d'applications concrètes mais cherchait à satisfaire sa curiosité et valider son intuition initiale. Il était très exigeant sur la définition et la cohérence des concepts, la rigueur des procédures et l'élégance des raisonnements. À partir de sa vision de chimiste, il conçut l'appréhension de

la topologie d'une molécule à partir d'un foyer (un atome, une liaison, un groupe d'atomes caractéristiques d'une série de composés) et de l'environnement – comprenant le reste de la molécule – généré selon des étapes logiques et non équivoques. Ce fut un apport conceptuel majeur car les systèmes de notation existant alors décrivaient des molécules isolées, par une fragmentation analytique. Ainsi, le processus de génération induisait un ordre sur le graphe représentatif de l'environnement et permettait également d'ordonner les éléments d'une population de composés. Il systématisait en particulier les travaux qu'il avait conduits antérieurement pour définir de façon non conventionnelle des plans de synthèse de cétones aliphatiques.

Les différentes méthodes de corrélation mises en œuvre pour relier la structure d'une molécule à son comportement à travers des relations dites de « topologie-information » relèvent également d'une démarche de recherche fondamentale. La topologie est considérée et explicitée comme une véritable variable, corrélée à l'évolution du comportement d'une série de composés. L'idée de discrétiser sur chaque site de l'environnement ordonné une valeur de comportement a permis, par la prise en compte implicite de multiples interactions, d'établir des corrélations dans des domaines très variés (propriétés physiques, réactivité, spectroscopie, activité pharmacologique, radioprotection...).

L'une de ses préoccupations constantes fut l'appréhension globale d'une population de composés chimiques afin de repérer un composé sans ambiguïté et d'exprimer son environnement au sein de cette population, c'est-à-dire compter et énumérer ses voisins et évaluer sa distance avec chacun d'eux. Pour cela, il importait d'organiser la population et donc d'établir des relations conceptuelles entre des objets réels. Aussi introduisit-il le concept très riche d'hyperstructures qui exprime l'organisation formelle d'un ensemble d'objets, eux-mêmes structurés par la création de relations entre ces objets. Ce thème de l'organisation d'une population chimique transparaissait dès les années 50 dans ses premiers travaux sur la synthèse des cétones où il se préoccupait de rationaliser et de visualiser l'ensemble de cette population, et ce fut l'une de ses préoccupations constantes jusqu'à la fin de sa vie.

De la recherche fondamentale à la recherche finalisée

De la description d'une molécule à partir d'un foyer et de la génération progressive de son environnement résultait une codification topologique originale de la molécule, le code

DARC qui décrivait toutes ses caractéristiques (cycles, stéréochimie) [2]. Une telle représentation était au cœur des préoccupations du domaine qualifié alors de « documentation chimique ». Chaque semaine, 8 000 molécules nouvelles apparaissaient dans la littérature scientifique. À l'époque, le Chemical Abstracts Service (CAS) avait le monopole de la collecte et de l'enregistrement de ces informations, il utilisait pour cela un code dérivé de la représentation d'un graphe par une matrice de connectivité. D'autres institutions utilisaient des codes fragmentaires qui représentaient une molécule comme un agencement de fragments identifiés. Deux problèmes étaient au cœur de la documentation chimique et s'inscrivaient dans un contexte mathématique plus large.

Le premier était de décider l'isomorphisme de deux graphes, c'est-à-dire dans le contexte de la documentation chimique, de décider qu'une molécule était réellement nouvelle au sein de la base de données et n'avait pas été déjà enregistrée. Pour cela, il convenait de définir une codification standard, unique de la molécule, le problème de l'isomorphisme se ramenant à la comparaison des codes.

Le deuxième problème relevait de décider de l'homomorphisme de deux graphes, c'est-à-dire de savoir si une molécule contenait une sous-structure particulière. La résolution de ce problème était essentielle. Elle permettait d'exploiter intelligemment une base de données chimique en répondant à des questions du type « *Quels sont les composés de la base de données qui possèdent telle ou telle sous-structure ?* » Pour cela, on recourt à des écrans structuraux ou à des filtres contenus dans une molécule qui permettent d'accélérer la recherche en décidant très rapidement qu'une molécule ne répond pas à la question car elle ne contient pas un écran appartenant à la sous-structure.

La recherche se ramène à la génération des écrans associés à la sous-structure d'interrogation et à l'élimination des composés de la base de données qui ne possèdent pas ces écrans. Un système d'écrans performants permet de filtrer considérablement la base de données et d'apporter des réponses pertinentes [3]. Les travaux de recherche plus finalisés avec un objectif précis permirent d'apporter des solutions élégantes et performantes qui firent du code DARC un code de référence. Un algorithme de génération de la codification standard unique fut conçu. Il repose sur la logique de l'appréhension de la molécule à partir d'un foyer, et de la génération ordonnée de l'environnement, et conduit ainsi à une description unique. L'algorithme de génération repose sur le choix, à partir d'une série de critères, d'un foyer monoatomique.

Quant aux écrans, c'était un atout majeur du système DARC pour la recherche de sous-structures car ils ne reposaient pas sur des choix fixés *a priori* mais étaient générés très simplement à partir du code de la molécule en considérant tour à tour chaque atome de connectivité supérieure à 3 comme un foyer et en décrivant un environnement limité à deux couches d'atomes à partir de ce foyer, dénommé « FREL » ou fragment d'environnement limité. Ce concept résulte directement des principes généraux et permet par le recouvrement des FREL d'appréhender la richesse et la diversité topologique d'une molécule, des cycles notamment. La simplicité du système d'écrans et les algorithmes de conversion mis en œuvre pour assurer la convertibilité avec d'autres codes, notamment celui utilisé par les CAS, est à l'origine des développements industriels que je mentionnerai plus loin [4].

Je citerais Bill Milne : « *In 1966, Jacques-Emile Dubois published the first of a number of papers on what became the*

DARC system, truly the first structure search system. The software was solid, grounded in chemical graph theory, and was ingenious and clever. »

Parmi les recherches finalisées, j'évoquerais celle conduite dans le domaine de la communication que l'on qualifiait à l'époque d'homme-machine, aujourd'hui totalement banalisé, dont J.-E. Dubois fut l'un des pionniers dans le domaine de la chimie.

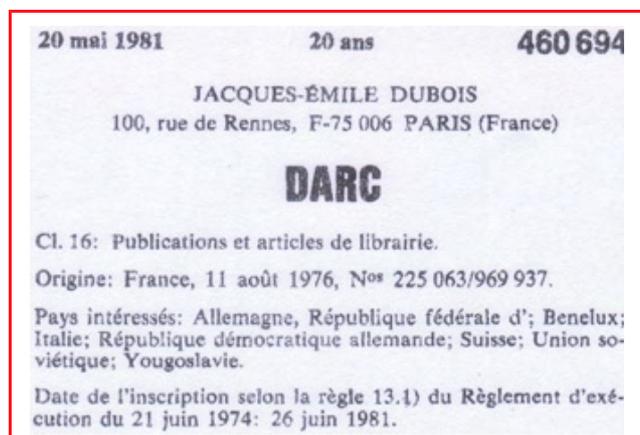
Tout d'abord, la saisie de la molécule : afin de disposer d'un système de codification automatique pour cette dernière, deux dispositifs furent développés. Le premier, conçu en coopération avec le LIMS (Laboratoire d'informatique pour la mécanique et les sciences de l'ingénieur) de la Faculté des sciences d'Orsay permettait de saisir la molécule en la dessinant sur une tablette analogique. Le second, conçu au laboratoire et breveté, consistait à éditer sur un écran la formule développée de la molécule et à mémoriser les opérations d'édition sur une bande magnétique, afin de pouvoir les exploiter en différé sur un ordinateur pour ensuite générer automatiquement le code.

Dans le domaine de la visualisation sur console graphique, ce fut une série de recherches conduites sur une quinzaine d'années donnant lieu à de nombreuses thèses, démarrée en coopération avec le département d'Informatique de l'Université de Grenoble. Ce département était, à l'époque, le pionnier de l'informatique graphique dans notre pays. Il s'agissait, à partir de la codification DARC, d'éditer de la façon la plus réaliste possible la molécule (2D) sur un écran, la difficulté résidant dans le fait qu'il fallait détecter et représenter harmonieusement toutes les caractéristiques topologiques qui ont une signification visuelle, les cycles par exemple. Ensuite avec les évolutions technologiques, nous avons abordé la visualisation 3D des molécules pour en faire un véritable support de conception pour les chimistes. Ces travaux ont valu à J.-E. Dubois de siéger au Comité de rédaction de *Visual Computer*, référence internationale dans le domaine de l'infographie, et ont été publiés en 1985 dans un article de ce même journal en collaboration avec J. Weber de l'Université de Genève au titre fort évocateur : « *Chemical ideograms and molecular computer graphics* » [5].

Enfin, parmi les recherches finalisées qui ont conduit à des résultats intéressants, je citerais les travaux entrepris dès 1972 sur les formules dites « de Markush ». Ces formules sont utilisées depuis fort longtemps dans l'industrie chimique et pharmaceutique lors de dépôts de brevets car elles permettent par exemple de délimiter l'ensemble des entités chimiques que couvre une méthode de synthèse. Les concepts à la base du code DARC, foyer et environnement, se sont révélés particulièrement adaptés à la description des formules de Markush bien que la mise en œuvre ne fut pas simple car il convenait de décrire l'environnement d'une façon générique et de concevoir des algorithmes permettant de répondre à des interrogations comme : « *Telle entité ou telle famille d'entités se situe-t-elle dans le champ délimité par une formule de Markush ?* » Le traitement des formules de Markush par le DARC est encore utilisé aujourd'hui par l'Office Européen des Brevets.

Alors que les travaux de recherche fondamentale furent conduits par J.-E. Dubois au sein du laboratoire sur ses ressources internes, les travaux de recherche finalisés que je viens d'évoquer le furent avec l'appui de la Délégation à la Recherche Scientifique et Technique qui apportait des moyens de financement souples avec une grande liberté de manœuvre pour prendre des initiatives, saisir très rapidement des opportunités, associer à notre équipe – par

exemple en décidant quasiment dans la journée son recrutement pour une période limitée – un post-doc de passage à Paris en provenance de Stanford ou de Cornell. Ceci peut laisser rêveur les directeurs des laboratoires qui, engagés aujourd'hui dans la compétition scientifique internationale, doivent remplir en plusieurs exemplaires de nombreux formulaires et fiches diverses destinés à permettre à des responsables administratifs et de comités d'experts hexagonaux d'apprécier, en quelques mois, de la pertinence de la demande !



Le brevet DARC.

De la recherche fondamentale et de l'enseignement supérieur

Les travaux conduits par J.-E. Dubois qui ont donné naissance au système DARC illustrent combien sans recherche fondamentale il n'y a pas d'enseignement supérieur digne de ce nom. J.-E. Dubois était profondément universitaire, chercheur reconnu internationalement ; il se préoccupait en permanence du transfert des avancées les plus récentes de ses travaux vers l'enseignement. Il l'avait fait dès 1957 où, jeune professeur chargé d'un enseignement de premier cycle à la Faculté des sciences de Paris, il délivrait un enseignement entièrement nouveau sur les mécanismes réactionnels. Il le fit pour les cinétiques rapides. Il le fit évidemment pour les travaux liés à la conception et au développement du système DARC. D'abord par les thèses : de nombreuses thèses d'État, d'ingénieurs docteurs, de troisième cycle furent soutenues, qui couvraient l'ensemble des domaines que j'ai évoqués. Ces docteurs, grâce à la diversité des problèmes traités, aux compétences acquises, aux échanges multidisciplinaires au sein d'un groupe dont la moyenne d'âge était inférieure à 25 ans, ont poursuivi ensuite leur carrière à des postes de responsabilité au sein de l'Université ou dans l'industrie, tant en France qu'à l'étranger.

La liaison étroite recherche fondamentale-enseignement supérieur donnera naissance dès 1971, au sein de l'Université naissante de Paris 7, à une série d'enseignements très originaux. Ainsi fut créé dans le cadre de la maîtrise de chimie-physique un certificat d'informatique chimique qui présentait comment l'informatique – qui n'était pas encore enseignée dans certaines grandes écoles – permettait d'aborder des problèmes traditionnels de la chimie sous un angle nouveau (la dynamique chimique, la synthèse, l'apport de la théorie des graphes, les systèmes d'information...).

J.-E. Dubois présenta cette démarche « Informatics and new concepts in Chemistry » au congrès international

« Computers in Education » en 1975. Cette initiative se prolongera ensuite par un DEA entièrement dédié à l'informatique chimique ainsi qu'un DEA beaucoup plus large consacré à l'information scientifique et technique [6].

Cette liaison recherche fondamentale-enseignement supérieur a d'autant plus pu donner toute sa mesure qu'elle s'inscrivait dans le contexte de la création de l'Université Paris 7, présidée par le talentueux Michel Alliot, qui a encouragé toutes ses initiatives et rendu possible leur réalisation. Il est vrai aussi que le Conseil scientifique de cette université, dans cette phase de création, était un véritable « dream team scientifique », largement ouvert à des démarches innovantes, avec pour meneur de jeu Claude Allègre, et comptant parmi ses membres Pierre Aigrain, Jean Bernard, François Bruhat, Jean-Jacques Bernier, Antoine Culioli, Françoise Gaillard et Jacques-Émile Dubois.

De la recherche fondamentale au transfert technologique

L'ensemble de ces travaux de recherche conduisirent, dès le début des années 70, à des applications de nature industrielle qui constituaient l'armature d'un véritable système d'information chimique dont le DARC fut rapidement une référence internationale.

Pour cela et face à la carence de l'industrie chimique nationale, J.-E. Dubois créa ou suscita la création de structures de transfert, l'ARDIC (Association pour la Recherche et le Développement de l'Informatique Chimique) et le CNIC (Centre National de l'Information Chimique). Grâce à cette action, il put démontrer la faisabilité opérationnelle du système et comme en témoignait dans sa conclusion Michaël F. Lynch lors de la conférence de 2002 sur « The history and heritage of scientific and technological information systems » : « *In France, Jacques-Émile Dubois had already been working on file structures for substructure search on direct access rather than serial systems – the DARC system, using the notion of the FREL. This was an astonishing accomplishment; the DARC system operated on a single mainframe rather than on an array of minicomputers as used later by CAS. As part of international arrangements between countries, CAS was providing registry system files to various countries. The French mounted a system that rapidly became successful with industry around the globe...* » Michaël F. Lynch note en particulier : « *Eurecas, an early subset of the CAS registry system, which was inaugurated on the DARC system in 1978 and which anticipated the advent of CAS on line by several years had a huge impact, besides being an outright imaginative tour de force in computational terms. Its appeal to industry was immediate and widespread. Once again, when the Markush DARC system was introduced at a later date, it was equally valued.* »

Le système DARC n'était pas seulement un système novateur : c'était une arme politique. Il constituait le pivot de la coopération française avec le CAS, dans la mesure où, étant plus performant, notamment plus rapide, plus précis et offrant des possibilités plus vastes que le système du CAS, il donnait à la France la possibilité d'apporter une réelle valeur ajoutée aux bases de données du CAS. Ainsi, sous l'influence de J.-E. Dubois, le Centre National de l'Information Chimique (CNIC) fut constitué en 1979 à partir de l'ARDIC, basée à l'Université Paris 7. Le CNIC reçut mission de coordonner l'effort national pour le développement de banques de données complémentaires à CAS ainsi que de promouvoir le

système DARC « afin de ne pas être un simple client... ». Dans la pensée de J.-E. Dubois, sans doute n'y avait-il même jamais eu la notion d'un rapport fournisseur-client, mais plutôt d'emblée celle d'un partenariat. Conscient que le DARC, système autrement souple et performant que ce qui existait jusqu'alors, permettrait d'exploiter de manière beaucoup plus riche les bases de données du CAS, il pensait qu'il était de leur intérêt mutuel de s'associer, ce qui, vu les tailles respectives des organisations, a pu à l'époque paraître à certains relever de la métaphore de David et Goliath. Et de fait, le CNIC devint effectivement partenaire de CAS pendant plusieurs années.

Il est clair, pour tous ceux qui ont eu le privilège de participer à cette aventure, que J.-E. Dubois donna toute la mesure de son talent. Pour obtenir d'institutions américaines aussi prestigieuses et dominantes que le CAS la mise à disposition de leur base de données pour les exploiter d'une façon plus performante qu'elles, la négociation n'était pas facile. Ses armes ? La force de sa conviction, la supériorité scientifique et technique du système DARC, son intelligence des hommes et des situations, son humour et accessoirement sa maîtrise parfaite de l'argot américain qui, dans des situations difficiles, lui permettait de déstabiliser, avec esprit et un non-conformisme profondément latin, des interlocuteurs plus prisonniers des procédures et de la lourdeur de grandes institutions.

En 1981, les pouvoirs publics décidèrent de transférer la commercialisation et l'évolution du produit Eurecas et autres produits élaborés à Questel, filiale de Telesystemes, elle-même composante de ce qu'était la nébuleuse constituée autour de la Direction Générale des Télécommunications. Avec vingt-cinq ans de recul, on ne peut pas dire que ce transfert au sein d'une entreprise très hexagonale fut un succès et si le DARC perdure encore, c'est au sein de l'Office Européen des Brevets et par les concepts introduits qui ont été exploités fort intelligemment par des systèmes concurrents. Comme l'observe Johnny Gasteiger : « *It is sad that the database and retrieval systems based on the DARC*

system as put up for commercial use by Telesystem-Questel were eventually put on hold and discontinued. The reasons were clearly not in the performance of the system but have to be due to non-scientific considerations. »

Jacques-Émile Dubois était un universitaire au plein sens du terme. Homme de conviction, comme en témoigne son engagement au sein de la Résistance, c'était un esprit original et passionné par la science, qui cherchait en permanence à étendre les frontières du savoir en brisant les barrières entre les disciplines. Par son charisme, il communiquait cette passion et son enthousiasme à ses jeunes élèves qu'il savait motiver, écouter et conforter. De 1947 à la fin de sa vie, il resta un « jeune leader » scientifique.

Références

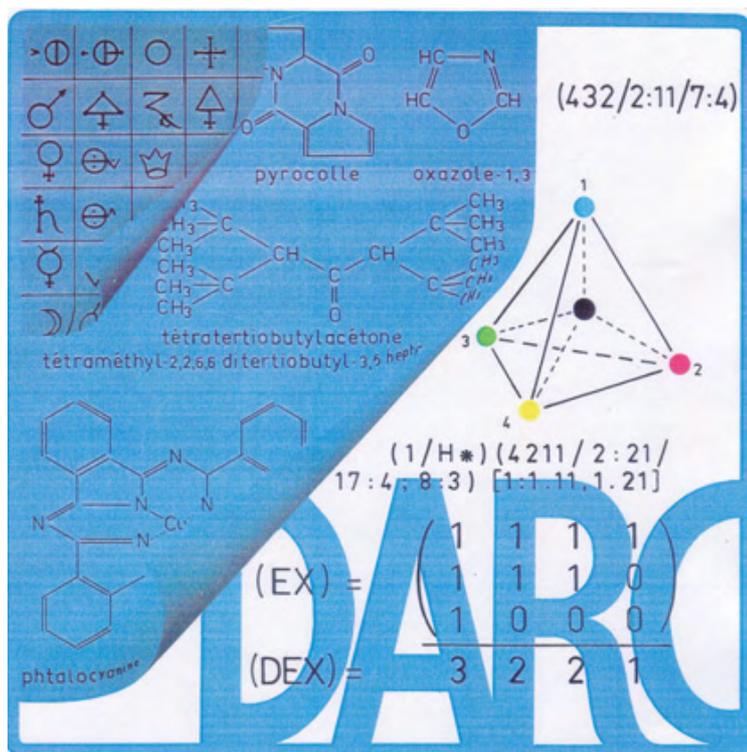
- [1] Dubois J.-E., Laurent D., Vieillard H., Système de documentation et d'automatisation des recherches de corrélation (DARC). Principes généraux, *C.R. Acad.Sci.*, **1966**, 263C, p. 764.
- [2] Dubois J.-E., *DARC System in Chemistry Computer Representation and Manipulation of Chemical Information*, John Wiley, New York, **1974**, p. 239.
- [3] Attias R., DARC substitute search system: a new approach to chemical information, *J. Chem. Inf. Computer Sci.*, **1983**, 23(3), p. 102.
- [4] Sobel Y., Dagane I., Carabédian M., Dubois J.-E. Specific features of scientific data banks, *Proceedings of the 9th International CODATA Conference*, Glaeser, Jérusalem, **1985**.
- [5] Dubois J.-E., Laurent D., Weber J., Chemical ideograms and molecular computer graphics, *The Visual Computer*, Springer Verlag, **1985**, 1, p. 49.
- [6] Dubois J.-E., Laurent D., *Informatics and new concepts in chemistry. Computer in Education*, O. Lecarne, R. Lewis (eds), IFIP, North Holland Publishing Company, **1975**.



Daniel Laurent

est professeur d'informatique et fondateur de l'Université de Marne-la-Vallée*.

* Université de Marne-la-Vallée, Cité Descartes, 5 bd Descartes, Champs sur Marne, 77454 Marne-la-Vallée Cedex 2.
Courriel : daniel.laurent@univ-mlv.fr



Chemical complexity and molecular topology

The DARC concepts and applications

Jacques-Émile Dubois



Nous sommes heureux de livrer aux lecteurs l'essentiel d'un article de Jacques-Émile Dubois paru fin 2004, quelques mois avant son décès, dans *Proceedings of the 2002 Conference on The History and Heritage of Scientific and Technological Information Systems, Ed. The Chemical Heritage Foundation and ASIST, 2004, p.149*. Nous remercions les éditeurs – Chemical Heritage Foundation – qui nous ont permis cette adaptation.

Résumé

Complexité chimique et topologie moléculaire : concepts et applications du DARC

Dans les années 50, il a été observé que la position relative des atomes de carbone situés dans l'environnement immédiat de la fonction carbonyle des cétones contribuait à modifier les propriétés de ces molécules. Ceci a conduit à représenter les cétones aliphatiques par un code topologique. Cette représentation a été ensuite généralisée en créant un nouveau système de nomenclature : le code topologique DARC (Documentation et Automatisation des Recherches de Corrélations), applicable à toute la chimie organique. Cette représentation originale repose sur l'appréhension du graphe associé à la molécule comme une succession d'environnements limités ordonnés. L'épopée et les atouts du DARC dans la constitution et la gestion d'importantes bases de données « online » sont analysés dans le contexte d'une informatique chimique alors en pleine évolution (1970, 1985, 1990). Des exemples physico-chimiques concrets illustrent l'apport de la topologie, et montrent comment la théorie de l'information permet de traiter avec précision des ensembles de données complexes, dans de vastes domaines de connaissance.

Mots-clés

Chimie topologique, recherche de sous-structure, base de données chimiques, graphe chimique, corrélation structure activité, système d'information chimique.

Abstract

In the 1950s it was found that all the sites of a well-defined carbon environment of the ketone function contribute to the expression of its properties. This justified a new description of ketones with a topological code. This treatment was generalized to achieve a new, original nomenclature called DARC (Documentation and Automated Research of Correlations), valid for the whole of organic chemistry. This original coding breaks down the support graph of a structure into a series of local ordered rooted trees of limited size. The DARC epic of constituting large structural databases on-line (1970, 1985, 1990) is evoked in the context of that era of computerizing chemical data. The advantage of expressing organic structures topologically is illustrated by physical-chemical examples; information theory allows handling of complex data spread over vast areas of study.

Keywords

Chemical topology, substructure search, chemical database, chemical graph, activity structure correlation, chemical information system.

The place and the impact of topology on chemistry cannot be analyzed without some preliminary reminders of the present state of the art of structural organic chemistry. One needs to recall briefly some of its basic concepts and conventions in order to comprehend fully their interactions or influence on topology. In facilitating computerization, topology is instrumental in advancing many aspects of structural chemistry. It modifies qualitatively some chemical concepts and helps to handle differences from standard representational notions.

Structural chemistry background

Two main concepts or principles constitute the backbone of structural chemistry. The first considers that molecules or structures result from joined groups of atoms. Some of them

are more active and are usually considered as functions; others build the skeleton or framework. The other important concept is that of homogeneous families of structures organized either in ascending order, for homologues, or with a common global atomic identity, for isomers.

To facilitate communication and the elaboration of reference files of the numerous structures, chemists use rules of constitution and graphic representation of structures to discuss the structures by systematic nomenclature and structural chemistry. These have developed in symbiotic ways, and the syntax of systematic nomenclature bears a close relation to the ways in which structural chemistry is shaped and taught to future chemists.

The advances come from the converging efforts of the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),

the Chemical Abstracts Service (CAS), *Beilstein's Handbook of Organic Chemistry*, and other institutions that constantly enlarge the field of action of systematic nomenclature as science progresses. As a living science, though, chemistry continues to use many common or trivial names for each structure, mainly because of the difficulties encountered with the oral expression of systematic names, essentially derived to give a unique and complete description of structures.

With computing, new horizons appeared in chemistry, both in its information-documentation aspects and in designing molecular syntheses. One could hope to handle efficiently the explosion of new compounds being synthesized and elucidated as well as the exponentially increasing amounts of analytical data produced by new physical methods.

The information revolution opened up a variety of avenues for structural chemistry. Statistical surveys of large files helped identify substructures not considered chemically active fragments but nevertheless useful as screen or meta data in chemical design strategies. I propose here that the codes and computer-retrieval tools of structural data are instrumental in designing information management systems but should not themselves be called global information systems.

Structural information resources before DARC

In this paper I will emphasize the academic origins of the DARC (Documentation and Automated Research of Correlations) topological system.

The situation before DARC

In the 1960s, data handling was restricted to the information institutions: CAS, patent offices and industrial sectors. Scientists were users of primary and secondary information, but information research was not in the academic curriculum.

I became interested in aspects of information through my research in spectroscopy, which I pursued in the 1950s. Later I began new academic teaching areas in chemical and bioinformatics, but subsequently, we had to develop our DARC system, partly through external associations and with non-academic partners.

Spectroscopy: evidence of an extended carbonyl functional group

In the 1950s at the University of Saarbrücken, I began a research program to evaluate quantitatively the alkyl influence on the environment EX (e.g. E₁, E₂, etc.) of the carbonyl group, leading to red shifts of the $n \rightarrow \pi^*$ transition in the ultraviolet range. For this we had to consider synthesizing ketones belonging to the aliphatic ketone families with crowded and hypercrowded environments of the carbonyls in the α_i and β_{ij} positions, which meant changing the groups R and R1 in the general formula RCOR1.

Our first deduction, based on experience, was that one could neglect as a first approximation those long-range influences that go farther than the carbons α and β – that is, the first and second carbons of the environment, later named A and B. Moreover, rather than evaluate alkyl group actions, we could identify the influence of the carbon sites in the A and B positions (*figure 1*) and the practical absence of influence beyond these atoms.

The environment E of the $-C(CO)C-$ root of the graph or focus of a family of aliphatic ketones consists of two segments

or modules E₁ and E₂ contributions. One can identify the contributions of all atoms of the first layer of atoms of the R and R1 alkyl groups. Even the action of atoms B can be evaluated. The $\Delta\nu$ contributions are calculated by comparison with the acetone chosen as reference for the alkylacetone family. The site contribution is achieved through a correlation over a large population of ketones.

These findings resulted in precise rules (the Dubois-Maroni rules) that were confirmed and improved during the project's continuation in my laboratory at the University of Paris. Our rules probably provided the first systematic labeling of the EB carbons, although much later similar contributions on the topological side became common practice with ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy, and each carbon has a δ c shift value (chemical shift).

This research developed over a number of years confirmed our initial Dubois-Maroni prediction rules. Limited but similar site interventions were provided by the Woodward-Fieser rules, and we decided to investigate them more fully with our topological concepts. Our results will be discussed later in this paper.

For our research programs we found it difficult to evaluate our various syntheses of ketones. Moreover, we had little information about crowding effects on the synthesis of encumbered species.

All these constraints and results constantly stimulated us to look for better structural representation, both for direct communication as well as for computerized operations. We looked for an original quantitative handling of alkyl environments and opened a new paradigm in this field when, for interpretation, we turned to topological theory and ordered graph representation of our ketones.

A topological representation of alkyl environments: DARC concepts

One Sunday morning in March 1964, I found a way to express our A_iB_{ij} environmental sites by locating them in a special matrix (*figure 2*) corresponding to our quantitative A_i and B_{ij} validations by means of the Dubois-Maroni rules (*figure 1*).

In the special matrix adopted, called "E" for environment, we separate the three B_{ij} carbons as substituents of any A_i site (A₁, A₂, A₃, or even A₄), easily designated by their

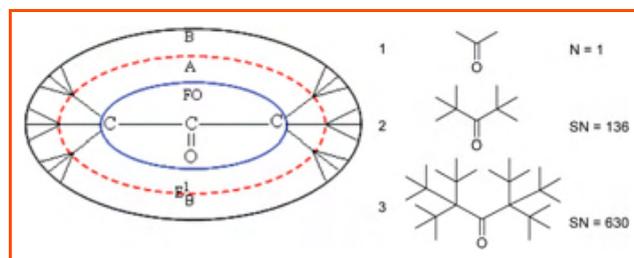


Figure 1 - α_i and β_{ij} increments in the prediction rules to identify $n \rightarrow \pi^*$ site contributions in ketones.

$$\Delta\nu_{RRI} = \Delta\nu_R - \Delta\nu_{Ri} - a\Delta\nu_R\Delta\nu_{Ri} = S - aP$$

$$\Delta\nu_R^{calc} = \sum_{i=1}^3 n_i\alpha_i + p_i\beta_i$$

α_i and β_i are the increments corresponding to groups bonded to C _{α} and C _{β} carbons, respectively; n_i and p_i are the corresponding numbers of these substituents. SN are the theoretical numbers of molecules corresponding to the different graphs.

connectivities (p, s, t, and q, or primary, secondary, tertiary, and quaternary). Although formally at distance 2 from the focus, they each have their own environment E (B_{ij}), which justifies discretizing B_{11} , B_{12} and B_{13} .

We proposed to identify an environment module called "Environment that is Limited, Concentric and Ordered" (ELCOB). ELCOB is limited in B and described as $E_x = EB$. The EB provides a convenient space to use local connectivity for structural validation. Most numbering decisions are made at this level (figure 2).

All these concepts could be conceived and expanded thanks to our physical data on ketones justifying their presentation in a specific $A_i B_{ij}$ matrix or EB matrix of spectral increments. An ELCO is similar to a limited rooted ordered tree.

		FO + E ₁ ≡ E ₂ (C CO C) E ₁							
		α ₁	β ₁₁	β ₁₂	β ₁₃	A _i	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃
E ₁ ≡ matrix	α ₂	β ₂₁	β ₂₂	β ₂₃	1	1	1	1	1
	α ₃	β ₃₁	β ₃₂	β ₃₃	1	1	1	1	1
	DEL _B				3	3	3	3	

Figure 2 - Matrix of an alkyl group in our ketone incremental approach.

Here $v_1 = v_2 = v_3 = t\text{-Bu}$. The global alkyl group $-C(t\text{-Bu})^3 = 1$ (3333). Each alkyl group E_1 and E_2 can have DEL values between (0000) and (3333). 630 ketones are included in the EB space.

Linear structural descriptor: the DEL

A matrix description is linearized for E site input by taking the summation values of the matrix columns. This descriptor enables one to regenerate the matrix or produce a graphical display of a structure. It is called "Descriptor of an Environment that is Limited in B", or DEL_B. It is the descriptor of the existence of an ELCO_B.

The ELCO_B concept can be used as an organizer of the representation of a ketone where the focus is $-C(\text{CO})C-$ and its concentric environment is expressed as E_B , for example, $\text{EtCOEt} = 1\ 000(\text{Fo})1\ 000 = 1(\text{Fo})1$. In this case our representation is powerful and sufficiently clear to define 630 ketones limited in B, ranging from acetone to tetratertibutyl acetone, $\text{C-CO-C} \rightarrow \text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}$ ($\text{C}_{12}(\text{CCOC})\text{C}_{12}$) = 3333(CCOC)3333. This DEL representation is simple and useful; one usually just retains the numeral part in a series of ketones.

Generalization: segmentation of a structure with several E_B^i

Of course, one immediately wonders about the representation of higher ketones with a long alkyl chain, like the methylketone $\text{CH}_3\text{COCH}_{12}\text{H}_{25}$. What of sites beyond the active environment? How does one make a general language from a punctual coding? This can be achieved by including in our model the virtual segmentation of the environment in successive joined E_B (figure 3).

In fact we adopted a propagation principle of E_B whereby a structural environment is gradually described by repetition of the EB segment concept. We can thus name any type of structure. It is easier to derive a numbering progressively, based on our local connectivity concept.

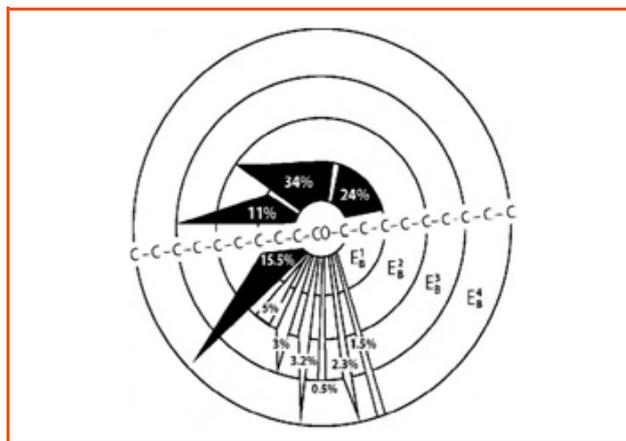


Figure 3 - Documentation on aliphatic ketones known in 1969 (84.5 percent had at least one alkyl in the first E_B).

Structural components: structure, substructure and hyperstructure

A conceptual structural model based on topology and graph emerged from our spectroscopy work on ketones. It gave us a coherent view of the interplay of three basic structural components: the substructure, the structure, and the embedding of these notions in a larger graph or filiation map of structure, named hyperstructure. The synergy of those ideas found its source in our classical chemical heritage, and we compare them with those of the trilogy "compound-function-family" and their evolution in time. These family notions influenced the development of systematic nomenclature as well as being useful for applications in SPER ("structural and property energy relationship") and QSAR ("quantitative structure-activity relationship") (figure 4).

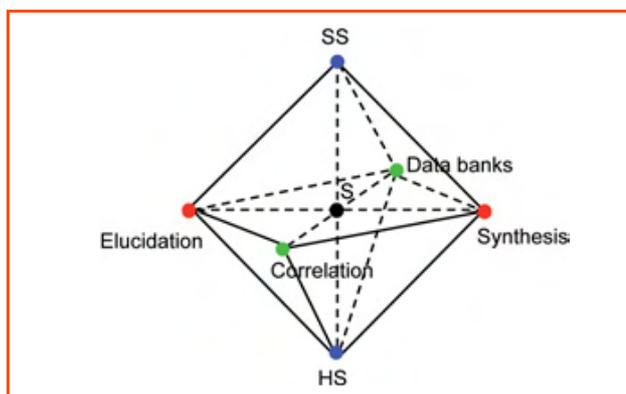


Figure 4 - The DARC system: central role of the SS-S-HS (substructure-structure-hyperstructure) axis.

DARC unity and objectives

The environment concept with its physical origin led us to the larger interpretative paradigm. We realized that they came from a central logical model that we decided to shape into a system.

As the original objectives concerned spectroscopic correlations (Dubois-Maroni rules) and although the generalization of the language was to lead to other important

developments, we named the system DARC (Documentation and Automated Research of Correlations). To cover the diversity of concepts discovered in our research, three theories were conceived and presented together, as they are indeed interwoven.

The DARC system: three basic theories

The DARC system encompassed three main theories closely linking structural representation and its use in different fields of chemistry (figure 5):

1. Theory of generation-description: this deals with the development and application of the language of DARC-DUPEL (Description that is Uniline by Propagation of an Environment that is Limited in B) which generates the representation of structures and substructures for a chemical database management system.

2. Theory of population-correlation: this involves the organization of spaces of states, such as the representation of structural populations and of the physical property spaces of those populations. Such organizations imply hybrid and complex representations, including classical and topological descriptors to use for QSPR ("quantitative structure-property relationship") and QSAR strategies.

3. Theory of topo-information correlations: DARC is a topological theory of environment effects in physical chemistry. The E matrix is used to derive topological validation of active sites within a structure-property space.

	DB-KB	AI/Dgn	CONCEPTS
• General-Description Theory	+++	+	S, HS, SS
• Population-Correlation Theory	++	++	P-S/HS; P-I
• Topo-Information Theory	+	+++	P-S/HS/I

Figure 5 - The DARC system: three basic theories and applications.

DB-KB = data and knowledge bases; AI/Dgn = artificial intelligence/design; P = properties (1965, Documentation and Automatic Research of Correlation; 1970, Documentation Acquisition, Retrieval and Design).

From DARC concepts to structural on-line services

Generation-description theory: the DARC-DUPEL generator

The first theory and its common language DARC-DUPEL are better known than the others in the information profession. We will therefore elaborate on it more fully and only briefly present the two others that primarily concern scientific and academic applications.

To code a graphical formula $G(X)$ in DARC language, one uses its topomodel described as: $T(G) = \text{focus (FO)} + \text{environment (E)}$. Both E and FO are coded similarly, but in documentation FO = 1 because it refers to one unique site only.

Thus the coding of G is essentially the choice of unique FO and the coding of E. This is done by a combined or generating process segmenting E in successive EB starting from the focus up to the terminal sites of G. The process obeys priority rules. It starts by creating a spanning tree (EXS), expressing the existence of a spanning S graph associated to G but with no ring closures. This underlying graph of all further information is called "existence graph", $G(\text{EX})$.

This basic topological organization of $T(G) = T(\text{EX})$ in segments is based on ordering rules of local connectivity. To order the sites, ordering decisions are based on the absolute priority given to the highest connectivity of all neighboring sites.

All chromatic information is added within the ELCOs of (EXS). This information includes the nature of bond-links (LI) of atoms (NA, also called atomic numbers), geometry, chirality, conformations, electronegativities and the ring closures (figure 6).

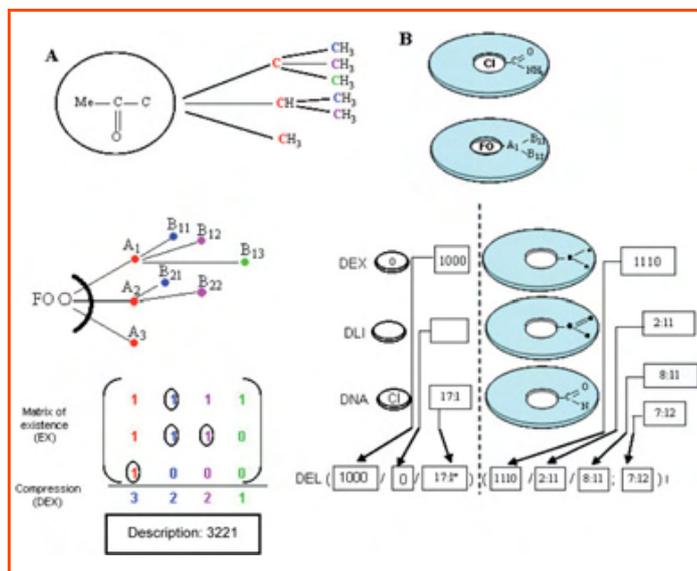


Figure 6 - A) E matrix of methylketone and its DEL: FO/3221; B) chromatic description of a structure, including its focus labeling.

Overlapping substructures: FREL

Whereas ELCOB were used as joint segments, it is interesting to create a larger number of different EB over the structure by choosing all sites as local foci. One then generates overlapping segments, which we prefer to name FRELs (Fragments Reduced to a Limited Environment). The operation of overlapping fragments, here FRELs, was not used in past documentation strategies, although topological overlapping can lead to interesting observations. The FRELs on the sites are fascinating formal fragments for the query system of any database.

In the DARC system we consider that the union of all the overlapping FRELs of a $G(X)$ constitutes another DARC name of the structure.

Canonicalization procedure

Extended and local connectivity

In the 1960s there was an urgent need to represent structures making use of the computer facilities that were developing so rapidly. The goals were clear, but the problem of transforming a graphic structure into a machine representation had no obvious solutions. Competition and stimulation during these years were too important to be summarized in a few lines. Readers interested in this period will find two excellent books in my reference list of suggested reading (Lynch *et al.*, 1971; Davis & Rush, 1974).

In early theoretical work topology played an important role, for example, in quantum chemistry, but ordering was usually associated with a specific project. Things became more complex with the intent to produce unique structure identifiers. Methods had to be found to designate, by convention, a unique canonical matrix among the many matrices resulting from all possible numberings of a structure.

In the early 1960s two methods were found simultaneously. L.H. Morgan at CAS used an "extended connectivity" program to determine the unique focus of the underlying graph G. With it came a sequential and unique ordering of all atoms of S.

With the DARC system we developed a canonical search algorithm based on "local connectivity" using the DARC segmentation of the entire underlying graph G(EX) in successive ELCOB.

From its inception the "local connectivity" EB concept was oriented to deal with chromatic graphs. The "existence graph" [G(EX)] led to a sequential ordering of all vertices.

In both strategies, any chromatic information is localized on the topological coordinates of the defining spanning tree graph. In both methods one ends with the equivalent rooted tree description, including a choice of a specific root.

DARC-DUPEL and chemical finalization and optimization

Chemistry is complex and deals with many functional classes described by conventions. A formal language such as DARC needs to be adapted to integrate those conventions. To deal with the complexity of these numerous aspects, one needs to access large working files and to interact with their information specialists. For this I created a small private association called the Association for Research and Documentation in Chemical Informatics (ARDIC) and hired professional computer people to develop and implement DARC structural tools and programs.

Simultaneously, with the DEL structural coding of a whole structure, the ARDIC group proposed a similar descriptor, FREL for substructures, handled as finite and ordered subgraphs or fragments. ARDIC became the normal interface for different exchange projects that we had launched before its existence. We reinforced our cooperation with the Basel Group of Pharmaceutical Industries, which began in the mid-1960s, and with CAS, begun early in 1970. The Basel Group lent us some connection table files, and we were able to start with ten thousand, then with five hundred thousand connection tables. We then began to create structural inter-conversion programs and to investigate various topological searches. We carried out a stimulating task of interconversion of the CAS chemical and biological activities file (more than five hundred thousand connection tables) at the time of its computerization from the CAS program to DARC-DUPEL. We put a chemical and biological activities-DARC version on-line around 1975 to test it with industry users (*figure 7*). Query strategies are diversified, but the two main approaches are based either on FREL screening or on a topological search of an organized file tree. Answers include a final graphic edition of formulas.

During those years of rapid change, extensive work in the IUPAC Interdivisional Committee on Machine Documentation (that it was my privilege to chair from 1968 to 1976) created an international community of interest that benefited all its member experts.

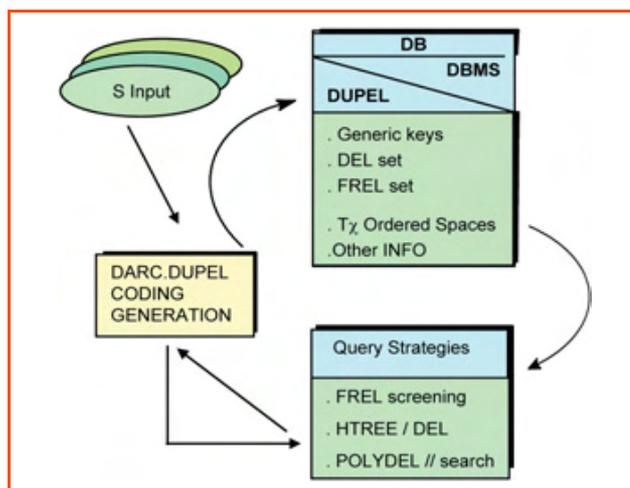


Figure 7 - DARC logistics for structured data management systems.

ACS-CAS-CNIC convention

For the DARC the final stage of this epic came in 1978 when the Centre National d'Information en Chimie (CNIC, National Center for Chemical Information), a newly created French chemical organization, signed a cooperative agreement with CAS. We then received and transcoded the entire CAS registry and produced EURECAS (the European DARC version of the CAS file) as an on-line service monitored for two months by the development team of ARDIC. We then transferred the EURECAS and chemical and biological activities files and other by-products to the CNIC for QUESTEL, which became the developer vendor agent. In our EURECAS database, the management system was based on an artificial intelligence tool called DARC-TSS (Topological Screen System). Partial extensions were managed both for specific populations (e.g. nuclear magnetic resonance) and for proper DARC-Markush generic structures⁽¹⁾.

Used worldwide for patent searching, the DARC system is useful wherever a large number of graphs are involved. Further DARC theories were to broaden our topological vision of chemistry and add new potentialities. The production and nature of topological chemical knowledge helped us to later develop elucidation and synthesis methodologies in parallel.

Conclusion

Topology is a natural constituent of structural and theoretical chemistry. In explicit developments it has been instrumental in the computerization of chemistry and the birth of numerous information products.

Over the past fifty years, topology has had positive effects on the representation and management of different subsets of chemistry: structures, substructures, large collections and files of structural data. In particular, it has been used to simplify the computer interfaces used in chemical computer-aided design and correlation work. Our work has convinced us of the necessity of handling synchronously the topological expressions of s (a single atom considered as a substructure, e.g. Cl, whereas C has other atoms in its minimal connectivity, e.g. C-CH₃; ss is a limited form of substructure), substructure, structure and hyperstructure; their interplay is needed to deal with chemistry in all its complexity. The three components of

data, information and knowledge are general and are valid for all disciplines. They are the communicating poles of the trilogy shown in figure 8. Each of these poles has specific tools and products. They all fertilize and modify their neighbors, even as they themselves undergo modifications.

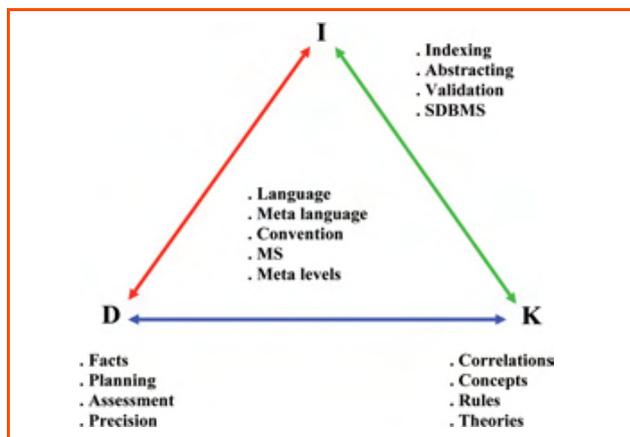


Figure 8 - Data-information-knowledge (DIK) interplay: interfaces or synchronous effects.

Each improvement of any of these poles can benefit the others. New data flows to databases structured by fragmentation and can produce better information on which knowledge can be based. Thus each pole, besides its own logistics, depends on topology to maintain an easy and harmonious cyclic data-information-knowledge flow, which results in a continuous and dynamic evolution, enhanced by faster, clearer communication. This is likely to remain the best hope for progress in chemistry and science in general.

Acknowledgments

I do not want to conclude without expressing my sincerest congratulations and my warmest gratitude to Mary Ellen

Bowden – congratulations for her having organized this highly successful conference and gratitude for her hard work, patience, competence and invaluable help in the editing of this conference paper. I also thank the Chemical Heritage Foundation for the invitation kindly extended to me, which I was more than happy to accept.

Note and suggested reading

(1) A *Markush structure* is a generic structure describing specific and nonidentified structures. One such structure may cover hundreds of thousands of identified candidates within a single patent coverage. It corresponds to a complex hyperstructure.

I recommend the following books for a good introduction to this field:

- Lifschutz S., Lifson M.L., *Discrete Mathematics*, McGraw Hill, New York, 1992, chapters 5, 6 & 7.

- Balakrishnan V.K., *Graph Theory*, McGraw Hill, New York, 1997.

- Valiente G., *Algorithms on Trees and Graphs*, Springer, New York, 1998 (an overview of LEDA, Library of C++ data structures and algorithms for graph handling).

Structural coding history: "en route" to computers:

- Davis C.H., Rush J.E., *Contributions in Librarianship and Information Science*, 1974, N8, p. 230.

- Lynch M.E., Harrison J.M., Town W.G., Ash J.E., *Computer Handling of Chemical Structure Information*, American Elsevier (Computer Monographs), New York, 1971.

DARC system: concepts and theories:

- Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C.R. de l'Académie des sciences*, 1966 & 1967, 263C, p. 764; 263, p. 1245; 264, p. 348.

DARC generation: description theory and databases:

- Dubois J.-E., *Chemical Applications of Graph Theory*, A.T. Balaban (ed), Academic Press, New York, 1976, p. 333.

- Dubois J.-E., Hennequin F., *Bull. de la Société Chimique de France*, 1966, 11, p. 3572.

- Dubois J.-E., Hennequin F., Boussu M., *Bull. de la Société Chimique de France*, 1969, 10, p. 3615.

- Dubois J.-E., *Molecular Similarity and Reactivity from Quantum Chemical to Phenomenological Approaches*, R. Carbo (ed), Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, 1995, p. 203.

- Dubois J.-E., Sicouri G., Picchiottino R., *Modern Approaches to Chemical Reaction Searching*, P. Willett (ed), Gower, Brookfield, VT, 1985, p. 240.

- Dubois J.-E., Sobel Y.-J., *Chemical Information and Computer Science* (25th Anniversary Issue), 1985, 25, p. 326.

DARC topo-information correlations:

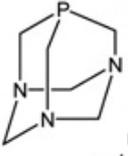
- Dubois J.-E., *3rd IUPAC Conference in Physical Chemistry, Pure and Applied Chemistry*, Pergamon Press, Cambridge, 1977, 49, p. 1027.

- Dubois J.-E., Bienvenue A., Chastrette M., *Chemical Communications*, 1968, p. 439.

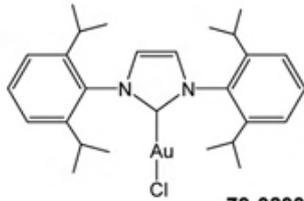
- Dubois J.-E., Loukianoff M., *SAR and QSAR in Environmental Research*, 1993, 1, p. 63.

- Maroni P., Dubois J.-E., *C. R. de l'Académie des sciences*, 1963, 256, p. 5351.

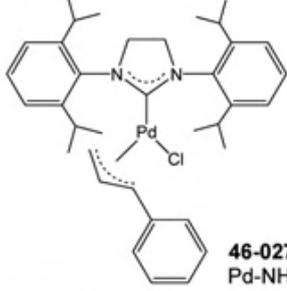
STREM Chemicals, Inc.
 Since 1964



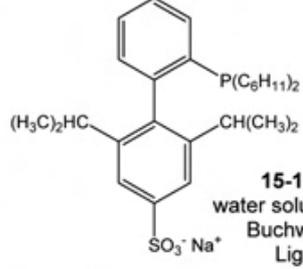
15-5710
non-pyro,
water soluble
PMe₃ analog



79-0200
Au-NHC



46-0274
Pd-NHC



15-1135
water soluble
Buchwald
Ligand

15, rue de l'Atome, Zone Industrielle
 67800 BISCHHEIM, France

Tel.: (33) 03 88 62 52 60 • Fax: (33) 03 88 62 26 81
 email: strem.europe@wanadoo.fr • www.strem.com

Jacques-Émile Dubois, le système DARC, et son influence sur la pensée, la représentation et la manipulation de l'information chimique

Jacques-Émile Dubois, the DARC system, and his influence on conceptualizing, representing and handling chemical information

Michel Petitjean

Dans les années 50, la nécessité d'une notation linéaire et compacte des formules chimiques est apparue avec les premières banques de données informatisées, car les systèmes de nomenclature chimiques étaient – et sont toujours – très incomplets. Hélas, les premiers codes linéaires dédiés aux applications informatisées, tels le WLN (Wiswesser Line Notation), souffraient d'un défaut commun aux systèmes de nomenclature : ils étaient pensés suivant le schéma squelette-substituants. Dans les années 60, Jacques-Émile Dubois a pensé la représentation des molécules d'une manière fondamentalement différente, basée sur une représentation matricielle des couches concentriques autour d'un foyer, les atomes d'une couche étant ordonnés [1-4]. La représentation matricielle est elle-même linéarisée, donnant lieu à un code linéaire particulièrement simple lorsque seules deux couches sont considérées, sous l'hypothèse qu'aucun atome n'a plus de quatre voisins. Cette représentation fournit un accès immédiat à l'environnement local d'un atome, et sa première application concerna la synthèse de familles de cétones [5-7].

Le système DARC

Ainsi, le système DARC est né en 1966, mais c'était bien plus qu'un code linéaire des formules structurales. Les lettres D,A,R,C indiquent les principales utilisations du système DARC :

- **Description** : représentation des structures (formules structurales), sous-structures et hyperstructures.
- **Acquisition** : saisie par ordinateur des structures et sous-structures.
- **Restitution** : retrouver des sous-structures dans des bases de données chimiques.
- **Corrélations** : applications de type QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships).

Pour la recherche de sous-structures dans une base de données chimiques organisée suivant le système DARC, la saisie des sous-structures se faisait en dessinant les formules avec un périphérique graphique, ce qui permettait aux chimistes d'opérer sans avoir à maîtriser le code DARC. L'interrogation de la banque se faisait ensuite en deux étapes : « RE » (Recherche Écran), puis « AA » (Atome par Atome). La commande « RE » était un filtre sophistiqué [8-11] basé sur les FRELs (Foyer Réduit à un Environnement Limité). Un FREL n'est rien d'autre qu'un atome avec ses deux premières couches concentriques de voisins [12], l'ensemble étant ordonné suivant les règles DARC, prenant en compte le sous-graphe local sans les hydrogènes, mais considérant la nature des atomes et des liaisons, plus quelques informations supplémentaires telles les isotopes, les charges, etc. Le système de filtrage complet avait une structure hiérarchisée optimisée pour la chimie, mais il ne doit en aucun cas être confondu avec les filtres de type bitstream

habituellement rencontrés en informatique. La commande « AA » était basée sur des tables de connectivité ordinaires, et aurait été trop lente si elle avait été effectuée sur des bases de données volumineuses sans passer d'abord par la commande « RE ». Le système DARC complet de recherches par sous-structures s'est révélé hautement efficace en 1980, sur la version française de la base de données CAS, Chemical Abstracts Service (appelée EURECAS par la suite), contenant plusieurs millions de molécules, formatée suivant les besoins du système DARC. Dès 1981, le système DARC fut commercialisé par la division Questrel de Telesystemes, une société anonyme française, filiale de la DGT (Direction Générale des Télécommunications).

Le système DARC a été étendu aux formules de Markush afin de traiter les réactions chimiques et les brevets, ces derniers étant souvent basés sur des formules génériques. L'interrogation de bases de formules de Markush par des sous-structures de Markush est toujours effectuée chez Questrel-Orbit, qui est aujourd'hui une société indépendante spécialisée dans les bases de brevets (Derwent, INPI (Institut National de la Propriété Industrielle)). Le système DARC est également utilisé pour retrouver des informations chimiques dans d'autres bases de données chimiques, telles que des bases de spectres de masse ou de RMN. Dans les années 70, il été adopté comme système national d'information chimique [13].

Relations structure-activité (QSAR)

Rechercher des corrélations entre formules structurales et propriétés physico-chimiques ou activités biologiques est un moyen de prédire de nouvelles molécules actives. Malheureusement, la formule structurale s'apparente à un graphe, alors que les outils mathématiques actuels de calcul de corrélations sont inadaptés aux graphes, et travaillent presque tous sur des valeurs numériques. Aussi est-il d'usage de convertir le graphe en une série de descripteurs numériques avant de calculer les corrélations. Or, les descripteurs basés sur les formules structurales sont principalement pensés suivant le schéma squelette-substituants, schéma utile dans un contexte d'enseignement, mais peu pertinent dans bien des situations. En 1967, J.-E. Dubois a proposé de corrélérer les propriétés physico-chimiques aux descripteurs basés sur l'environnement concentrique local des atomes, comme dans le système DARC [14], rompant ainsi avec les approches traditionnelles, encore en vigueur aujourd'hui. Ce concept s'est avéré prolifique, et J.-E. Dubois en a dérivé plusieurs théories donnant lieu à de nombreuses publications [15].

De la stéréochimie au QSAR-3D

Le système DARC a également été pensé en fonction de la stéréochimie [16-17], et l'apport de J.-E. Dubois dans ce domaine

a été reconnu [18-19]. Toutefois, l'information stéréochimique est insuffisante pour de nombreuses applications QSAR, qui nécessitent une information 3D complète. Ce point était évidemment reconnu par J.-E. Dubois [20]. La relation entre l'information 2D (formule structurale) et l'information 3D (géométrie) a été mesurée [21], par comparaison entre l'indice de forme topologique et l'indice de forme géométrique, les deux ayant une expression mathématique commune [22]. Mais il apparaît que les deux coefficients de forme sont peu corrélés.

L'information 3D est d'un maniement complexe, en particulier dans la mesure où elle doit prendre en compte la flexibilité des molécules. Ce défi encore non résolu est l'un des thèmes de recherche d'actualité dans le domaine du QSAR-3D.

Conclusion

Dès les années 50-60, J.-E. Dubois se montra un chimiste visionnaire, concevant la représentation de l'information chimique en fonction des applications sur ordinateur. Il faut souligner ici que les programmes informatiques opérant sur des bases de données chimiques doivent être capables de lire n'importe quelle formule structurale, et non uniquement celles connues actuellement de la communauté scientifique.

Le progrès apporté par les théories de J.-E. Dubois peut se comparer à celui apporté par les règles de CIP (Cahn, Ingold, Prelog) aux anciennes manières de coder la stéréochimie, mais c'est le domaine de la chemoinformatique (autrefois informatique chimique) dans son ensemble qui a été profondément influencé par les travaux de Jacques-Émile Dubois.

Références

- [1] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sci.*, **1966**, Paris, Série C, 263, p. 764.
 [2] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sci.*, **1996**, Paris, Série C, 263, p. 1245.

- [3] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sci.*, **1970**, Paris, Série A, 270, p. 228.
 [4] Dubois J.-E., Bonnet J.C., *C. R. Acad. Sci.*, **1970**, Paris, Série A, 270, p. 1002.
 [5] Dubois J.-E., Hennequin F., Chastrette M., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 11, p. 3568.
 [6] Dubois J.-E., Hennequin F., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 11, p. 3572.
 [7] Dubois J.-E., Schutz G., Normant J.-M., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 11, p. 3578.
 [8] Attias R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1983**, 23, p. 102.
 [9] Attias R., EURECAS/DARC : Thèse de Doctorat d'État, Université Paris 7, 14 mai **1992**.
 [10] Attias R., *Encyclopedia of Library and Information Science*, Allan Kent (ed), Marcel Dekker, New York, **1992**, 50, suppl. 13, p. 308.
 [11] Attias R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1993**, 33, p. 415.
 [12] Attias R., Petitjean M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1993**, 33, p. 649.
 [13] Dubois J.-E., *J. Chem. Doc.*, **1973**, 13, p. 8.
 [14] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sci.*, **1967**, Paris, Série C, 264, p. 1019.
 [15] Dubois J.-E., Information Today Inc., Medford, New Jersey, **2004**, p. 149. www.chemheritage.org/pubs/asist2002/13-dubois.pdf
 [16] Dubois J.-E., Alliot M.J., Viellard H., *C. R. Acad. Sci.*, **1970**, Paris, Série C, 271, p. 1412.
 [17] Luft R., *L'Act. Chim.*, **1979**, 5, p. 37.
 [18] Petitjean M., *Symmetry: Culture and Science*, **2005**, 16, p. 309.
 [19] Mezey P.G., *Symmetry: Culture and Science*, **2005**, 16, p. 311.
 [20] Dubois J.-E., Doucet J.P., Panaye A., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1989**, 98, p. 31-44.
 [21] Bath P.A., Poirrette A.R., Willett P., Allen F.H., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, 34, p. 141.
 [22] Petitjean M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1992**, 32, p. 331.



Michel Petitjean

est chargé de recherche à l'ITODYS (Université Paris 7)*.

* ITODYS, Université Paris 7,
1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriel : michel.petitjean@cea.fr

Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux

Energie
Matériaux fonctionnels
Nanomatériaux

Environnement et développement durable

Energie : Hydrogène, piles à combustible, thermoélectriques

Energie : Matériaux pour batteries

Matériaux pour l'optique

Matériaux ferroélectriques, céramiques et composites

Matériaux fonctionnalisés : fluor, hybrides, nanoparticules

Sciences moléculaires : matériaux photo, piezo, thermosensibles

Fluides supercritiques

De renommée nationale et internationale dans le domaine des matériaux, l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB - CNRS) effectue ses recherches dans la **Chimie du solide, la Science des matériaux et les sciences moléculaires.**

MISSION Proposer de nouveaux matériaux - ou optimiser les matériaux existants - pour les applications d'aujourd'hui et de demain.

L'ICMCB connaît un très fort partenariat en France et à l'étranger : réseaux d'excellence européens, groupements de recherches, GIS "Matériaux en Aquitaine". Une partie importante des recherches de l'Institut est réalisée en collaboration avec des organismes institutionnels (CNES, CEA, DGA, ADEME) et s'insère dans les pôles de compétitivité « Aéronautique et systèmes embarqués » (AESE), « Route des lasers » et le MIB (Label Carnot).

Directeur : Claude Delmas
ICMCB-CNRS - 87, Avenue du Docteur Albert Schweitzer
33608 PESSAC Cedex
<http://www.icmcb-bordeaux.cnrs.fr>

220 personnes
au service de la recherche
7 groupes de recherche
20 services techniques

Piles à combustible

Batteries

Thermoélectriques

Matériaux luminescents

Stockage de l'hydrogène

Séquestration du CO₂

Dépollution automobile

Cellules photovoltaïques

The influence of the DARC project on chemoinformatics research at the University of Sheffield

John D. Holliday and Peter Willett

Résumé

L'influence du DARC sur la recherche informatique chimique

Cet article fait état de recherches en informatique chimique menées à l'Université de Sheffield, ayant été fortement influencées par le travail de Jacques-Émile Dubois sur le DARC (Documentation et Automatisation des Recherches de Corrélations), comme l'utilisation d'écrans correspondant à des fragments d'environnements circulaires, la génération d'hyperstructures, et la codification et la recherche à partir de représentation générique dans les brevets chimiques.

Mots-clés

Informatique chimique, DARC, structure générique, théorie des graphes, hyperstructure, formules de Markush, sous-structure.

Abstract

This paper summarises chemoinformatics research carried out in Sheffield and influenced by Jacques-Émile Dubois' work on the DARC (Documentation and Automated Research of Correlations) project. The aspects discussed are the use of circular substructural fragments, the generation of hyperstructures, and the representation and searching of generic structures in chemical patents.

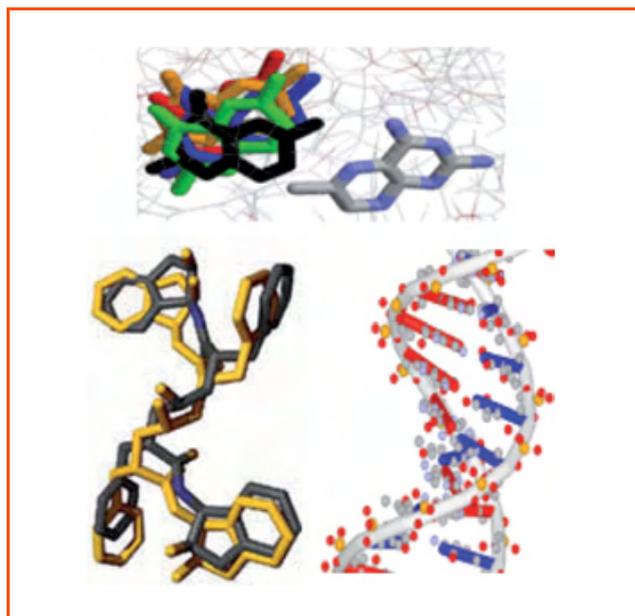
Keywords

Chemoinformatics, DARC, generic structure, graph theory, hyperstructure, Markush formula, substructure.

The world of chemoinformatics research has always been tight-knit, with a few groups from around the world being responsible for many of the developments that have led to the sophisticated software systems that exist today. One of the most important has been the DARC (Documentation and Automated Research of Correlations) group founded and led by Jacques-Émile Dubois [1-5]. DARC is based on encoding the topologies of molecules, using techniques derived from the body of mathematics known as graph theory [6-7]. This

is not a novel idea now, but it certainly was when Dubois' studies commenced in the early sixties, his work culminating in EURECAS (the European DARC version of the CAS, or Chemical Abstracts Service, file), the first commercial system for 2D substructure searching of the Chemical Abstracts Service Registry Structure File [8].

The use of graph-based techniques has also been an important characteristic of the chemoinformatics research carried out in the University of Sheffield [9-10], with much of this work following similar paths to studies conducted by the DARC group. In particular, we also have made extensive use of chemical graphs to develop structural representations that



Images Generated in the Chemoinformatics Research Lab at the University of Sheffield.



The Chemoinformatics Research Lab at the University of Sheffield, recognized as a leading worldwide centre in the field, often working in collaboration with pharmaceutical and agrochemical companies, on molecular similarity measures/molecular diversity/chemical structure handling projects such as "Data mining for lead optimization" or "Similarity based virtual screening using inference networks" and others.

enable the use of a range of searching methods that are both effective and efficient in operation. In this paper, we summarise three areas of research that are closely related to, or have been influenced by, some of the DARC studies: the use of circular fragment substructures for substructure searching and virtual screening; the use of chemical hyperstructures to encode the structural commonalities present in a set of molecules; and techniques for the representation and searching of the generic chemical structures occurring in chemical patents.

Circular substructures

A 2D chemical structure diagram can be represented for computer processing by a labelled graph (called a connection table) in which the nodes and edges of a graph represent the atoms and bonds, respectively, of a molecule. A chemical database can hence be represented by a large number of such graphs, with searches for chemical substructures (e.g. for all molecules that contain the characteristic benzodiazepine ring system) being carried out using a subgraph isomorphism algorithm. This algorithm carries out an exhaustive comparison of the graph describing the query substructure with the graphs describing each of the database molecules [11-12], an extremely effective procedure but one that is far too time-consuming for use on databases of non-trivial size without drastic modification. Substructure searching is computationally feasible since the subgraph isomorphism stage (which is sometimes referred to as atom-by-atom searching) is preceded by an initial screening stage. A *screen* is a substructural feature, the presence of which is necessary, but not sufficient, for a molecule to contain the query substructure. These features are typically small, atom-, bond- or ring-centred molecular fragments that are algorithmically generated from a molecule's connection table when it is added to a database.

The presence of a particular fragment in a molecule is denoted by setting to "on" one or more of the bits in a *fingerprint*, a fixed-length binary vector, so that a fingerprint provides a concise summary of all of the substructural features that are present in the corresponding molecule. An analogous fingerprint is generated to describe the query substructure, and the screen search then involves checking the fingerprint representing each database structure for the presence of the screens that are encoded in the fingerprint representing the query substructure. Only a few database molecules will normally contain all of the screens that have been assigned to a query substructure, and just these few molecules then need to be considered in the final, graph-based, atom-by-atom search. The efficiency of substructure searching system will hence be determined primarily by the extent to which the screens are able to minimise the numbers of molecules undergoing the subgraph isomorphism check, and there has been much interest in the types of substructural fragment that can be used for this purpose.

The ELCO (Environment which is Limited, Concentric and Ordered) concept lies at the heart of the DARC system and involves choosing some atom, i , in a molecule as the origin for a tree that is represented by successive concentric circles of atoms centred on i . Thus i is described by the atoms, j , that are bonded to it, with each atom j being described recursively by the atoms k bonded to it, and so on until a detailed and complete representation of the topology of the molecule has been obtained. From the resulting graph it is simple to generate fixed-radius circular substructures called FRELs

(Fragment Reduced to an Environment which is Limited) that can be used for screening: in the case of EURECAS, a FREL is generated for all atoms with a connectivity of two or more, with each such atom being described by a fragment of radius two bonds [8].

The concept of a circular substructure has proved to be a powerful one that has been widely adopted [13-16]. Our interest arose from a need to develop a simple procedure for generating multiple sets of screens for substructure searching, so as to probe the effect of changes in screen-set composition on search performance. Earlier work in Sheffield and in the USA [17-18] had demonstrated that the efficiency of screening would be maximised if the fragments chosen for inclusion in a screen set did not occur either with very high or with very low frequencies in the database that was to be screened and were statistically independent of each other; moreover the work of Adamson *et al.* [17] had shown the search-effectiveness of circular fragment definitions. These findings guided the screen-set selection procedure described by Willett [19], where each screen was a string of integers, in which the i -th integer characterised a circle of radius $i-1$ bonds centred on a specific atom.

The integers were obtained by an adaptation of the Morgan algorithm [20], which was developed to discriminate between the atoms comprising a molecule on the basis of their extended connectivity values, where the i -th order connectivity of an atom is calculated by summing the $(i-1)$ -th order connectivities of all immediately adjacent atoms. The operation of the Morgan algorithm is illustrated in *figure 1*. For screening, the initial values were not just the connectivities of an atom but integers encoding the elemental type and the pattern of pendant bonds for an atom [19], i.e. a definition similar to that used in a FREL. An upperbound radius was specified and the integers computed for circular substructures up to that size, so that a string of, e.g. six integers, would encode a central atom, and then circular substructures of radii 1, 2, 3, 4 and 5 bonds. The constituent, smaller-radius substructures could then be generated by sequential removal of the right-hand-most integer. The generation procedure was repeated for all of the molecules in a database (or a sample thereof) and the resulting sets of integer-strings then input to an algorithmic procedure that selected a set of strings that occurred approximately equifrequently and had minimal inter-screen dependencies.

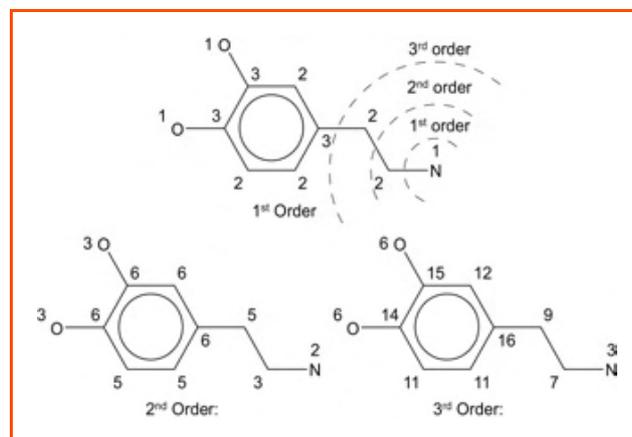


Figure 1 - Operation of the Morgan algorithm.

The numbers of connected non-hydrogen atoms for each atom (the connectivity) are shown under 1st order. The i -th order connectivity ($i = 2$ or 3 here) for each atom is then obtained by summing the $(i-1)$ -th order connectivities for the immediately adjacent atoms.

The screens sets resulting from this procedure are very simple to generate (whilst still exhibiting high screenout) and were used in two subsequent studies of screen-set behaviour. The first analysed the effect of changes in screen-set size (in terms of the number of constituent screens) on screenout performance, and showed that screenout tended to level off as the number of screens increased [21]. The second analysed the effect of changes in the size of the database that was used to generate the screen set, and showed that even quite small numbers of molecules were sufficient to generate screen sets that exhibited high screenout [22].

A commercial implementation of Morgan-based circular substructures has been developed by Scitegic Inc. as part of their Pipeline Pilot Software [23]. Two types of fragment are supported: Extended Connectivity Fingerprints (ECFPs) and Functional Connectivity Fingerprints (FCFPs). The initial code assigned to an atom is based on the number of connections, the element type, the charge, and the mass for ECFPs and on six generalised atom-types – viz., hydrogen-bond donor, hydrogen-bond acceptor, positively ionisable, negatively ionisable, aromatic and halogen – for FCFPs. This code, in combination with the bond information and with the codes of its immediate neighbour atoms is hashed to produce the next order code, which is mapped into an address space of size 2^{32} , and the process iterated until the required level of description has been achieved. The process is repeated for each heavy atom present, and the Scitegic software hence represents a molecule by list of integers, each describing a molecular feature and each in the range -2^{31} to 2^{31} . These integers can then, if required, be mapped into a fixed-length fingerprint.

In several recent studies, we have found that the Scitegic ECFP fingerprints provide an effective tool for *virtual screening*, i.e. prioritising the biological testing of large chemical datasets so as to ensure that those molecules with the largest *a priori* probabilities of activity are assayed first in a lead discovery programme [11-12]. Our studies have involved simulated virtual screening of the MDL (Molecular Design Ltd) *Drug Data Report* database, a publicly available file of ca. 100K molecules from the literature that have associated pharmacological activities [24]. Our studies have been of two types: virtual screening based on the similarities of database molecules to a single known active using the Tanimoto coefficient and data fusion techniques [25], and virtual screening based on machine-learning techniques where sets of known active and known inactive molecules are used to train a scoring mechanism that can then be used to rank molecules not present in the training-set [26]. The ECFP fragments have been found to perform well in both types of application, outclassing all of the other types of 2D fingerprint that were considered in a detailed comparative study of screening effectiveness [27], and thus demonstrated the power of this approach to the characterisation of chemical substructures.

Chemical hyperstructures

An important concept in the DARC system is that of a *hyperstructure*, a molecule-like object that is formed by the superimposition of sets of molecules and that stores areas of structural commonality only once. The connectivity of a group of molecules is thus encoded with minimal redundancy, with each individual structure being contained as a substructure of the complete hyperstructure. A hyperstructure represents the logical union (Boolean OR) of a set of structures (as compared to the maximum common substructure

(MCS), that represents their logical intersection, or Boolean AND). Let the hyperstructure for a set of structures $S(1), S(2), \dots, S(N)$ be denoted by H . Then the generation of H can be described by the following pseudocode:

```
H: = S(1)
FOR X: = 2 TO N DO
H: = H  $\cup$  S(X)
```

Each iteration of the main loop involves two steps: first, a comparison step matching the X-th structure to the current hyperstructure by means of a graph-fitting procedure that maximises the degree of overlap between H and $S(X)$ using an MCS (or MCS-like) algorithm; second, an updating step that first eliminates from $S(X)$ those substructural features that are already present in H and then adds the remaining substructural features in $S(X)$ to H .

The hyperstructure concept was developed by the DARC group to facilitate structure-activity correlation studies, which typically involve relatively small numbers of structurally related molecules. We have found that it can also be used to organise large files of structurally disparate molecules, an application area that Dubois identified as being less developed [5]. Our starting point was a paper by Vladutz and Gould [28], who noted that the elimination of duplicate substructural moieties means that a hyperstructure should require less storage than its constituent molecules, resulting in some degree of data compression, and might yield increased substructure-searching speeds, since the repeating units need be searched only once. However, hyperstructures are far more complex than the graphs describing the individual constituent molecules, with the result that the discovery of the optimal mappings of these constituent molecules is computationally demanding. This is particularly the case when, as in our projected database-searching application, there are many, structurally disparate molecules to be processed; indeed, much of our early work focused on determining whether it was feasible to generate hyperstructures in such circumstances. Three approaches were studied [29-30]. The first, based on the use of a maximum overlap set (MOS) algorithm, which is analogous to an MCS algorithm, proved to be too demanding of computational resources for practical use. The second was much faster but less precise. The third approach was based on a genetic algorithm (as described further below); this proved to be by far the most appropriate and enabled a detailed examination of the utility of the hyperstructure concept for substructure searching. It was found that whilst there was some potential for increasing search speeds, this was likely to be far outweighed by the complexities of the procedures required to generate and to search large hyperstructures [31]. However, more recently, we have considered an alternative use for a hyperstructure: its construction from a training-set of known active and known inactive molecules to suggest topological pharmacophores and qualitative structure-activity relationships [32]. The operation of the hyperstructure-generation procedure is illustrated in *figure 2*.

The basic idea is a simple one, with related ideas having been studied by other workers [33-35]. Assume that a training-set is available, containing molecules that have been found to be either active or inactive in a particular bioassay of interest; then a hyperstructure can be generated in which each node is weighted according to the activities of each of the molecules that have been mapped to that node during

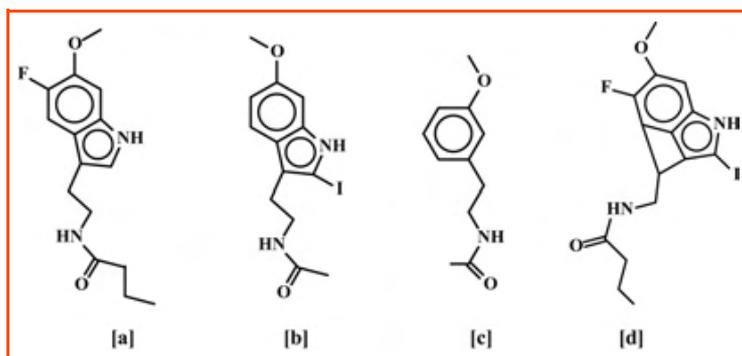


Figure 2 - A chemical hyperstructure [d] generated from the molecules [a], [b] and [c] by progressive superposition of structure diagrams using a genetic algorithm as described by Brown *et al.* [30, 32].

the generation of the hyperstructure. Specifically, each node and edge in the resultant hyperstructure has two weights associated with it, one for activity and one for inactivity. Since the hyperstructure is initialised with a single molecule all the hyperstructure nodes and edges are initialised to one or zero according to the activity of the starting-point molecule. Subsequent mappings to these nodes and edges cause the respective activity or inactivity frequency counters to be incremented, depending on the (in)activity of the input training-set molecule that is being mapped. Any new nodes and edges that are appended to the hyperstructure will also have their activity and inactivity weights initialised to one or zero accordingly. The resulting integer counts can then be used to compute a range of weights; the simplest is obtained merely by subtracting the inactive count of the node or edge from the active count (other, more sophisticated approaches are possible [32]): a positive, negative or zero outcome indicates that a feature is weighted to be predominantly active, predominantly inactive or neutral.

Experiments with several sets of molecules from the IDAlert [36] and National Cancer Institute [37] databases showed that a hyperstructure generated in this way could encode a significant amount of the structure-activity information present in a training-set, with distributions of activity and inactivity weights that were significantly different from those obtained in randomisation experiments using scrambled activity data [32]. This implies that the activity and inactivity weights for the nodes and edges can be used to indicate those parts of the hyperstructure that are positively or negatively associated with activity, and we have studied two ways in which this information can be exploited.

The first approach was based on the observation that much of a typical hyperstructure consists of nodes and edges that have low valued weights and that thus have little association with (in)activity. A threshold is set so as to highlight just those parts of the hyperstructure that have a high positive or high negative weight, and hence to highlight features that might be expected to occur preferentially in active or in inactive molecules. The former features might then be considered as a topological pharmacophore that could be used as the query in a substructure search to identify other, previously untested molecules possessing this combination of features. The second approach involves consideration of the individual molecules in the training-set molecule. This is extracted from the hyperstructure and its nodes and edges colour-coded according to the activity and inactivity weights in the hyperstructure, e.g. red for active and blue for inactive, thus

facilitating the identification of particularly active or inactive substructures. Alternatively, a new test-set molecule can be mapped to the hyperstructure and its nodes and edges coded according to the weights for those nodes and edges to which it is mapped. In either case, a simple visualisation is achieved that identifies the “hotspots” in a molecule that may be of particular importance in determining that molecule’s biological activity [32].

More recently, we have extended the concept of a hyperstructure to take account of not just the topologies but also the geometries of molecules; specifically, we have described an algorithm for aligning multiple 3D structures [38] that forms one of the components of the GALAHAD (Genetic Algorithm with Linear Assignment for Hypermolecule Alignment of Datasets) software for automated pharmacophore detection [39].

Generic structures in chemical patents

The requirement that a chemical patent covers the widest definition of a family of compounds, in order to protect the interests of the claimant, has meant that the descriptions used in patent claims are often complex and varied. A suitable database system is required to store and search this patent information and the representation used is the *generic* structure. Generic chemical structures, often called Markush structures, introduce a level of complexity in chemical structure handling which arises from the need to cover a potentially large, possibly even infinite, number of compounds under the one representation. Dethlefsen [40] classifies the types of variation found in generic structures into four types: substituent variation, where the substituent at a given position is defined as a list of alternatives (e.g. phenyl substituted in *para* position by Cl, F or Br); position variation, where the position of attachment of substructural fragments is not distinct (e.g. dichlorobenzene); frequency variation, where a substructural fragment may occur with variable frequency (e.g. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$); and homology variation, where a substituent is defined as a class of structural homologues (e.g. *n*-alkyl). Clearly, the extensive use of all four types of variation, added to the fact that such instances are often nested to many levels within the representation, means that a generic structure database system requires the development of novel algorithms and representations in order to deal with these high levels of complexity. An example of a generic structure illustrating these four types of variation is shown in figure 3.

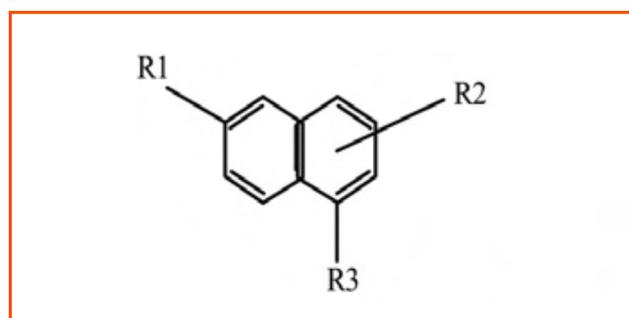


Figure 3 - Example of a generic, or Markush, chemical structure, in which the representation describes a large number of different specific molecules.

R1 is H, Cl or $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, *n* is 2 to 4, R2 is F or Cl, R3 is F or Cl, R3 is 1-3 carbon alkyl, an oxygen-containing ring or an electron withdrawing group.

The need for a comprehensive storage and search system was identified by Prof. Michael Lynch in the late 1970s, and in 1979 the Sheffield Generic Structures Project began [41]. This was the first attempt at a structure-based approach, the only existing systems at that time being based on fragment codes [42-43]. By the late 1980s, the Sheffield system was nearly complete and comprised an input language, GENSAL (Generic Structure Language) [44-45], a computer representation, the Extended Connection Table Representation (ECTR) [46], a fragment screening system [47] and an intermediate screening stage utilising a reduced-graph representation [48]. The fragment descriptors used in the screening stage were a subset of the CAS Online screen dictionary [49] and included sequences of atoms and bonds, as well as augmented atoms, the latter effectively a circular substructure, or FREL, with a radius of one bond.

Two commercial systems appeared at about this time: one from the Chemical Abstracts Service (CAS) and now known as MARPAT [50]; the other, Markush DARC [51], being an extension of the generic DARC system from Telesystemes. Generic DARC was developed as part of the DARC system, originated by Dubois, and provided generic query generation for searches on files of specific (i.e. non-variant) structures. The extension into a full Markush system came about through a collaboration between Telesystemes, Derwent Publications and the French Patent Office (INPI). Markush DARC extended the capability of Generic DARC to allow storage and searching of full generic structures using a graphical interface. This was facilitated by the use of *superatoms*, effectively an extension of the periodic table in which a single atom represented a generic group expression (or homologous series), e.g. CHK for an alkyl. The early system was limited in that it did not include all of the types of structural variation found in generic structures, and it did not allow for transparency between superatoms and their equivalent specific structural components, e.g. ethyl would not match alkyl, and it was left to the encoder to define the possible specific instances of a homologous series. These limitations were later overcome, so as to allow complete transparency between specific and non-specific components [52].

Fundamental to DARC systems is the use of FRELs in the topological screening stage and these were enhanced in Markush DARC by the development of FRELs derived from superatom and real atom components [52] and generic FRELs [53]. Both the Markush DARC and the Sheffield systems investigated the generation of topological fragments from homologous series. Benichou and Klimczak mention the possibility of generating FRELs from superatoms [52]; a similar approach was tested in Sheffield using a program called TOPOGRAM [54], but this was found to have limits for some of the more complex classes. The Sheffield and Telesystemes DARC teams, together with Derwent Publications, collaborated from 1990-1992 on a project to produce a transparent screening strategy based on reduced graphs. The Sheffield project had a working input system and a reduced graph representation which was partitioned in a similar way to DARC superatoms. The aim of the project was to translate the Markush DARC data format into an all-superatom representation via Sheffield's ECTR and reduced graph algorithms. The result was a simplified graph on which reduced-graph screening could be carried out.

More recently, many of the concepts underlying the generic structure systems developed in Sheffield and elsewhere have been used in the design of virtual compound libraries [55]. A virtual library consists of a core structure surrounded

by any number of variable substituent groups, each group containing possibly thousands of alternative monomers. A library shares many of the features of a generic structure and many of the algorithms and representations described here can hence be used with only minor modifications and enhancements.

Conclusions

Jacques-Émile Dubois was one of the pioneers of chemoinformatics. He was instrumental in establishing the power and versatility of graph-based methods for the processing of information about the topologies of chemical compounds, and his publications have encouraged many others to contribute to this ever-growing field. Many of the studies that we have carried out in Sheffield have been influenced by his writings (as summarised in this paper), and we are pleased we have been able to make our small contribution to this celebration of Jacques-Émile's life and work.

Références

- [1] Dubois J.-E., *J. Chem. Doc.*, **1973**, 13, p. 8.
- [2] Dubois J.-E., *Computer Representation and Manipulation of Chemical Information*, W.T. Wipke, S.R. Heller, R.J. Feldmann, E. Hyde (eds), Wiley, New York, **1974**, p. 239.
- [3] Dubois J.-E., *Chemical Applications of Graph Theory*, A.T. Balaban (ed), Academic Press, Londres, **1976**, p. 333.
- [4] Dubois J.-E., Sobel Y., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1985**, 25, p. 326.
- [5] Dubois J.-E., *The History and Heritage of Scientific and Technological Systems*, W.B. Rayward, M.E. Bowden (eds), Information Today, Medford NJ, **2004**, p. 149.
- [6] Wilson R., *Introduction to Graph Theory*, 4th ed., Longman, Harlow, **1996**.
- [7] Diestel R., *Graph Theory*, Springer-Verlag, New York, **2000**.
- [8] Attias R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1983**, 23, p. 102.
- [9] Lynch M.F., Willett P., *J. Inf. Sci.*, **1987**, 13, p. 221.
- [10] Bishop N., Gillet V.J., Holliday J.D., Willett P., *J. Inf. Sci.*, **2003**, 29, p. 249.
- [11] Leach A.R., Gillet V.J., *An Introduction to Chemoinformatics*, Kluwer, Dordrecht, **2003**.
- [12] *Chemoinformatics*, J. Gasteiger, T. Engel (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [13] Randic M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1978**, 18, p. 101.
- [14] Schubert W., Ugi, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, p. 37.
- [15] Bremser W., *Anal. Chim. Acta*, **1978**, 103, p. 355.
- [16] Bender A., Mussa H.Y., Glen R.C., Reiling S., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2004**, 44, p. 170.
- [17] Adamson G.W., Cowell J., Lynch M.F., McLure A.H.W., Town W.G., Yapp A.M., *J. Chem. Doc.*, **1973**, 13, p. 153.
- [18] Hodes L., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1976**, 16, p. 88.
- [19] Willett P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1979**, 19, p. 159.
- [20] Morgan H.L., *J. Chem. Doc.*, **1965**, 5, p. 107.
- [21] Gannon M.T., Willett P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1979**, 19, p. 251.
- [22] Willett P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1979**, 19, p. 253.
- [23] The Pipeline Pilot software is available from Scitegic Inc. at www.scitegic.com
- [24] The MDL Drug Data Report database is available from MDL Information Systems Inc. at www.mdli.com
- [25] Hert J., Willett P., Wilton D.J., Acklin P., Azzaoui K., Jacoby E., Schuffenhauer A., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, p. 7049.
- [26] Chen B., Harrison R.F., Pasupa K., Wilton D.J., Willett P., Wood D.J., Lewell X.Q., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2006**, 46, p. 478.
- [27] Hert J., Willett P., Wilton D.J., Acklin P., Azzaoui K., Jacoby E., Schuffenhauer A., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, p. 3256.
- [28] Vladutz G., Gould S.R., *Chemical Structures. The International Language of Chemistry*, W.A. Warr (ed), Springer Verlag, Berlin, **1988**, p. 371.
- [29] Brown R.D., Downs G.M., Willett P., Cook A.P.F., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1992**, 32, p. 522.
- [30] Brown R.D., Jones G.J., Willett P., Glen R.C., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, 34, p. 63.
- [31] Brown R.D., Downs G.M., Jones G., Willett P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, 34, p. 47.
- [32] Brown N., Willett P., Wilton D.J., Lewis R.A., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, 43, p. 288.
- [33] Simon Z., Chirica A., Holban S., Ciubotaru D., Mihala G.I., *Minimum Steric Difference. The MTD Method for QSAR Studies*, Research Studies Press, Letchworth, **1994**.
- [34] Downs G.M., Gill G.S., Willett P., Walsh P.T., *SAR QSAR Environment. Res.*, **1995**, 3, p. 253.
- [35] Palyulin V.A., Radchenko E.V., Zefirov N.A., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, 40, p. 659.
- [36] The ID Alert database is available from Current Drugs Limited at www.current-drugs.com

- [37] The NCI AIDS database is available from the National Institutes of Health at <http://dtp.nci.nih.gov>
- [38] Richmond N.J., Willett P., Clark R.D., *J. Mol. Graph. Model.*, **2004**, 23, p. 199.
- [39] The GALAHAD software is available from Tripos Inc. at www.tripos.com
- [40] Dethlefsen W., Lynch M.F., Gillet V.J., Downs G.M., Holliday J.D., Barnard J.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 233.
- [41] Lynch M.F., Barnard J.M., Welford S.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1981**, 21, p. 148.
- [42] Norton P., *Drug. Inf. J.*, **1982**, 16, p. 208.
- [43] Rossler S., Kolb A., *J. Chem. Doc.*, **1980**, 10, p. 128.
- [44] Barnard J.M., Lynch M.F., Welford S.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1981**, 21, p. 151.
- [45] Barnard J.M., Lynch M.F., Welford S.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1984**, 24, p. 66.
- [46] Barnard J.M., Lynch M.F., Welford S.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1982**, 22, p. 160.
- [47] Welford S.M., Lynch M.F., Barnard J.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1984**, 24, p. 57.
- [48] Gillet V.J., Downs G.M., Ling A., Lynch M.F., Venkataram P., Wood J.V., Dethlefsen W., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1987**, 27, p. 126.
- [49] Dittmar P.G., Farmer N.A., Fisanick W., Haines R.C., Miller J.A., Koch B., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1983**, 23, p. 93.
- [50] Fisanick W., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1990**, 30, p. 145.
- [51] Shenton K., Norton P., Feams E.A., *Chemical Structures. The International Language of Chemistry*, W.A. Warr (ed), Springer Verlag, Berlin, **1988**, p. 169-178.
- [52] Benichou P., Klimczak C., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, 37, p. 43.
- [53] Dubois J.-E., Panaye A., Attias R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1987**, 27, p. 74.
- [54] Welford S.M., Lynch M.F., Barnard J.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1981**, 21, p. 161.
- [55] Barnard J.M., Downs G.M., von Scholley-Pfab A., Brown R.D., *J. Mol. Graph. Model.*, **2000**, 18, p. 452.



J.D. Holliday

John D. Holliday

is Research Manager and Acting Computer Manager at the University of Sheffield*, Chemo-informatics Research Group.

Peter Willett

is Professor of Information Science at the University of Sheffield*, Department of Information Sciences.



P. Willett

* University of Sheffield, 211 Portobello Street, Sheffield S1 4DP (UK).
E-mails: j.d.holliday@sheffield.ac.uk, p.willett@sheffield.ac.uk



"Nous sommes responsables, en premier lieu, envers les médecins, les infirmières, les malades, les mères et les pères de famille et tous ceux qui utilisent nos produits et nos services."

Crede Johnson & Johnson

Le Centre de Recherche Janssen-Cilag,
implanté à Val de Reuil (Haute Normandie)
compte 50 collaborateurs qui se dévouent quotidiennement
pour mettre au point des médicaments innovants
dans les domaines de l'oncologie et l'infectiologie.

Centre de Recherche Janssen-Cilag
Campus de Maigremont
27106 Val de Reuil Cedex
Tel : +33 2 32 61 72 00
contact@prfdr.its.com
www.janssen-cilag.fr



The challenge of molecular structure representation for property prediction

Johann Gasteiger

Résumé

Un défi de l'informatique chimique : la représentation des structures moléculaires pour la prédiction des propriétés

Les méthodes de recherche des bases de données et des similarités structurales entre molécules sont insuffisantes pour modéliser les caractéristiques de composés chimiques comme l'activité biologique. De plus, elle ne prend pas en compte la nature 3D des molécules. **La représentation 3D des molécules** est réalisée à partir de générateurs automatiques, qui intègrent des règles et principes d'élaboration des composés organiques. On peut ainsi décrire des propriétés physico-chimiques de la molécule à partir de sa représentation 3D. Une nouvelle étape est franchie avec la détermination des surfaces de potentiel par la méthode d'autocorrélation du **potentiel électrostatique moléculaire** (MEP), qui permet de distinguer les sites récepteurs d'interaction entre molécules biologiques. L'élaboration d'un **code de chiralité** permet de prévoir l'énantiomère le plus favorable dans une réaction catalytique énantiosélective. Enfin, la flexibilité moléculaire, liée à la recherche des conformations bioactives, étape ultime dans la connaissance des molécules biologiques, a fait l'objet de nombreuses recherches, mais reste encore un sujet d'étude très ouvert.

Mots-clés

Empreinte digitale, sous-structure, topologie, structure 3D, fonction de distribution radiale, potentiel électrostatique moléculaire, code de chiralité, flexibilité moléculaire.

Abstract

Many methods used for searching in structure databases and for defining structural similarities between molecules are insufficient for modeling properties of chemical compounds such as their biologic activity. Furthermore this does not take into account the three dimensional nature of molecules. **A 3D representation of molecules** can be achieved *via* automatic generators, which incorporate data and rules on the construction principles of organic compounds. One can thus describe molecular physico-chemical properties, starting with its 3D representation. A new stage is reached with the representation of properties on the **surfaces of molecules** through the autocorrelation of **molecular electrostatic potential** (MEP), which has been used to distinguish different biological receptor binding sites. The elaboration of a **chirality code**, can now be used to predict the most favorable enantiomer in an enantioselective catalytic reaction. Finally, molecular flexibility, linked to the search for bioactive (biologically active) conformations, which is the ultimate phase in the knowledge of biological molecules, has given rise to various scientific developments, but remains a subject calling for further research.

Keywords

Fingerprints, substructure, topology, 3D structure, radial distribution function (RDF), molecular electrostatic potential (MEP), chirality code, molecular flexibility.

A key challenge in drug design and indeed in other fields of chemistry is the understanding and modelling of the relationships between the structure of a molecule and its physical, chemical or biological properties. Many of these properties cannot be directly derived by purely theoretical calculations from the molecular structure. An indirect approach is necessary to find a relationship between the two: the structure of a molecule first has to be represented by structure descriptors, which are in turn used to model the property of interest. This second step is achieved by the application of inductive learning methods such as statistical or pattern recognition methods or artificial neural networks to establish a relationship between the structure descriptors and the biological activity.

In this article, we will concentrate on the representation of molecules. Starting in the 60s, Jacques-Émile Dubois pioneered and revolutionized the field by developing the DARC system, based on a representation of molecules into concen-

tric layers around a focus corresponding to the principal function [1-2]. At times, when other groups were using line notations and fragment codes, Prof. Dubois emphasized that in structure representation all atoms and bonds of a molecule have to be explicitly considered. From the very beginning of my work more than 30 years ago, I have followed his visionary concept. Over time, a variety of methods has been developed to derive structure descriptors for a molecule [3-5].

Fingerprints of molecular structures

One approach has been to search molecules for the presence or absence of certain predefined functional groups and other substructures and compress this information into a bit string of given length. Such a representation is called a fingerprint of a molecular structure [6-7]. Initially, fingerprints were developed to enable a quick scan of structure databases to determine the presence or absence of certain chemical

structures. The same purpose is achieved by hashcodes [8], which are constructed very much like fingerprints.

With the advent of combinatorial chemistry and the ensuing need to represent large sets of compounds, fingerprints became a way of representing chemical structures to model their biological activity. They are, however, inadequate in their representation of molecular details.

Fragment codes and substructures

Whereas fingerprints compress the presence or absence of certain substructures or fragments into a concise representation that no longer allows the identification of individual fragments, fragment codes explicitly retain the information about the presence or absence of a certain substructure. A predetermined set of fragments is used and each fragment corresponds to a certain position of a bit string having a length equal to the number of fragments in the predefined set. Fragment codes have been used to model a variety of properties, like predicting biological activities or simulating infrared spectra.

Fragment codes are also often used to define the similarity of structures by calculating the Tanimoto index I , from the number n_A of substructures present in structure A , but not contained in B , the number n_B of substructures present in structure B but absent in A , and the number n_C of substructures in common between structure A and structure B as expressed:

$$I = \frac{n_C}{n_A + n_B + n_C} \quad (1)$$

On the other hand, fragment codes and lists of fragments only report the presence or absence of certain fragments and provide no information on the arrangement of these fragments in a given molecule. The two structures shown in *figure 1a*, for instance, have a high similarity based on the Tanimoto index, although, clearly, for many types of problems, such as questions on how to synthesize them, the two molecules are topologically quite different.

Another major issue is that while fragment codes are powerful in telling us whether a certain substructure is present in a molecule, they remain mute as to the distance between two substructures (*figure 1b*), a vital piece of information when modelling the biological activity of a compound, since the distance between two atoms will be a critical factor when it comes to determining whether a ligand can bind to one or two sites of the receptor.

Topological distances and atomic properties

Let us therefore, in our structure representation, consider the distance between the atoms of a molecule. In the simplest

case, we can use the topological distance, which corresponds to the number of bonds between two atoms. One must consider not only the distances between two atoms, but also the identity of these atoms, in particular their physicochemical properties, such as partial charges or hydrogen bonding potentials.

One approach to simultaneously considering atomic properties and distances between atoms is topological autocorrelation as expressed in eq. 2 [9-10]:

$$A_{top}(d) = \sum_{j=i+1}^N \sum_{i=1}^{N-1} a_i a_j \delta(d - d_{ij}) \quad (2)$$

In this equation, a_i and a_j are properties of atoms i and j , respectively, and d_{ij} is the topological distance between atoms i and j . δ is the delta-function with a value of 1 when the running variable, the distance d , is equal to the distance d_{ij} between the two atoms, and a value of zero when this is not the case. The summation is made over all combinations of atoms i and j .

As atomic properties, a_i , any property of an atom, such as atomic number or its mass, can be used. To represent the electronic properties of atoms, we have however developed methods to compute such important physicochemical effects as partial charges [11-12], inductive [13], resonance [12] or polarizability effects [14]. These methods are based on simple and rapid algorithms that allow the processing of large sets of molecules comprising hundreds of thousands or even millions of structures.

The benefits of topological autocorrelation of electronic properties of atoms have been shown in studies distinguishing molecules with different biological activities [10], in order to find new lead structures, for lead hopping, and for comparing libraries of compounds. This kind of structure representation by topological autocorrelation is able, as for instance in *figure 2a*, to perceive the similarity of two structures, both being dopamine agonists in this case [10]. For all its success, topological autocorrelation still only considers the constitution of a molecule, its set of atoms and how they are bonded (*figure 2b*).

3D structure representation

Molecules are, however, three-dimensional objects and any in-depth representation of a molecule should take into account its 3D structure and metric. The first step is to gather 3D information on the molecular structure. To date, the 3D structure of about 250 000 organic and organometallic molecules has been determined by X-ray diffraction or NMR

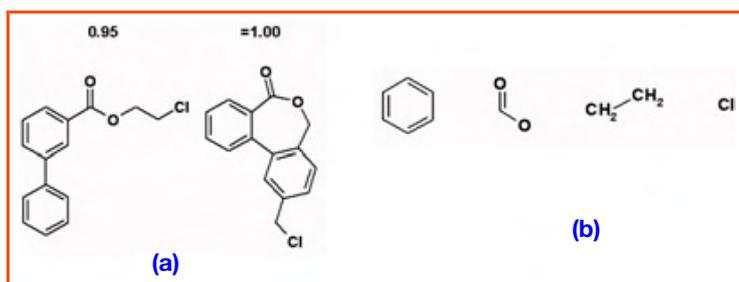


Figure 1 – a) Two structures with a high Tanimoto similarity index; the one on the left is biphenyl-4-carboxylic-acid-2-chloro-ethylester. b) The fragmentation of chemical structures.

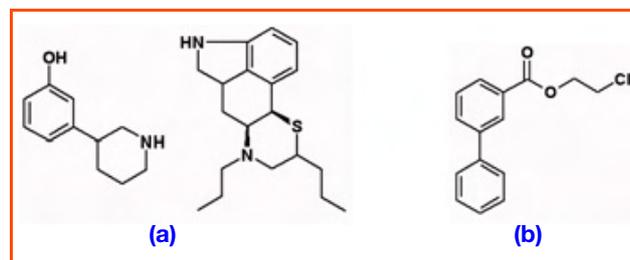


Figure 2 – a) Two dopamine agonists having different number of atoms: 28 atoms for structure on the left and 50 atoms for structure on the right. b) The topology of molecules as expressed by the relative arrangement of the atoms in a molecule; the compound is biphenyl-4-carboxylic-acid-2-chloro-ethylester.

studies and has been stored in the Cambridge Structure Database (CSD). Although this number may seem large, it is in fact almost negligible when one considers that the number of known compounds exceeds 30 million. The question becomes: can we draw enough rules from the known 3D structure of organic compounds to enable us to predict the 3D structure of the remaining 99% of organic compounds? The answer is yes. Several automatic 3D structure generators capable of generating a 3D molecular model from information on the constitution of a single molecule have been developed [15]. Our own group has developed the CORINA 3D structure generator [16]. CORINA incorporates data and rules on the construction principles of organic compounds, which in turn allow the generation of a 3D model for basically any organic molecule [15, 17]. Thanks to this, the publicly available database of the National Cancer Institute, containing 250 251 structures, could automatically be converted into 3D molecular models in a single run requiring 1.1h on a PC (1.6 GHz, Linux) and providing 3D models for 99.4% (248 795) of its structures. CORINA produces a single low energy conformation of a molecule. Comparison with experimental 3D structures from X-ray structure determination has shown the high quality of the 3D structures [18].

With automatic 3D structure generators able to produce 3D molecular models for basically any organic molecule the question becomes: how can the 3D structures be represented for data analysis methods requiring the same number of descriptors, irrespective of the size and number of atoms in a molecule? Clearly, the Cartesian coordinates cannot be used, as the number of descriptors would be directly related to the number N of atoms in a molecule requiring $3N$ coordinates. A fixed-length representation of the 3D structure can again be obtained by autocorrelation in an analogous manner to that shown by eq. 2 with the distance d_{ij} being binned into ranges.

As an alternative, radial distribution functions (RDF) originating in powder X-ray diffraction or electron diffraction studies for the representation of the 3D structure of molecules can be used as shown in eq. 3 [19]:

$$g(r) = \sum_{j=i+1}^N \sum_{i=1}^{N-1} a_i a_j e^{-b(r-r_{ij})^2} \quad (3)$$

In eq. 3, the radial distribution function $g(r)$ is obtained from the product of the properties a_i and a_j of atoms i and j and considering the distances r_{ij} between those two atoms. The parameter b is the so-called temperature factor, fuzzifying the distances. The value of r is a distance and is the running variable of the function.

With their ability to encode the entire 3D structure of a molecule and thus model the vibrations of a whole molecule, both of individual bonds and of the entire skeleton [19-21], RDF codes have successfully been used for the simulation of infrared spectra. Their fairly clear physicochemical interpretation holds out a bright future for them in studies of the impact of the 3D structure on biological activity. An RDF code, for instance, has recently been used to analyze the NF- κ B binding affinity of a series of sesquiterpene lactones [22]. Valuable as 3D structure codes are for the representation of molecules in modelling their biological activity, they still only enable us to represent the skeleton of molecules (figure 3).

Molecular surface properties

But molecules have both shapes and surfaces and interact with their environment through their surfaces and the

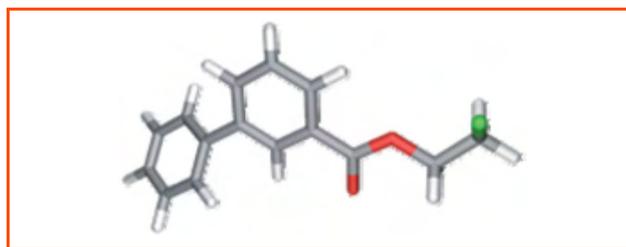


Figure 3 - A molecular 3D skeleton of the previous molecule.

properties on these surfaces. Here again, we are faced with the task of representing the properties on the surfaces of a series of molecules with a fixed-length vector, with the same number of descriptors, irrespective of the size of the molecule. Here again, autocorrelation can be used as expressed:

$$AC_{surf}(d) = \sum_{j=i+1}^N \sum_{i=1}^{N-1} p_i p_j \cdot \delta(d_{ij}, d_l, d_u)$$

$$\delta = \begin{cases} 1 & \forall d_l \leq d_{ij} < d_u \\ 0 & \forall d_{ij} \leq d_l \vee d_{ij} \geq d_u \end{cases} \quad (4)$$

In this case, properties p of points i and j taken from the molecular surface with a certain sampling density will be used and the distance d will be binned between a lower d_l and an upper bound d_u , $d_l \leq d \leq d_u$.

It has been shown that, through autocorrelation of the molecular electrostatic potential, a representation is obtained that can model the binding affinity of a series of 31 steroids to the corticosteroid binding globuline receptor [23]. Autocorrelation of the molecular electrostatic potential has been used to define the similarity and diversity of combinatorial libraries consisting of amino acids attached to xanthene, cubane, and adamantane scaffolds [24].

In another attempt to represent molecular surface properties, two-dimensional maps of molecular surfaces have been produced by a non-linear mapping procedure utilizing a self-organizing neural network [25]. In this approach, the Cartesian coordinates of points sampled from a molecular surface are used to train a self-organizing (Kohonen) neural network. The mapping of the surface points into the neurons of the network can be visualized by any property these points had on the surface, e.g. the molecular electrostatic potential (MEP). Figure 4a shows the MEP on the surface of a molecule. As this is a linear projection, only part of the surface can be shown.

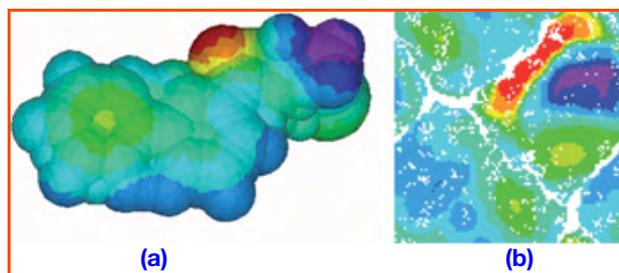


Figure 4 - Representation of the molecular electrostatic potential (MEP) of biphenyl-4-carboxylic-acid-2-chloro-ethylester (blue: positive potentials; red: negative potentials). (a) MEP on the surface of the molecule; (b) 2D self-organizing map of the entire molecular electrostatic potential into a single plane.

Figure 4b, on the other hand, shows the self-organizing map of the entire MEP, as this method is a non-linear projection method able to map the entire molecular surface into a single plane. It has been shown that such maps of the MEP can be used to distinguish compounds that bind to the muscarinic receptor from those that bind to the nicotinic receptor [26].

Chirality codes

All proteins are chiral and therefore many receptors and enzymes respond differently to enantiomers [27]. Correspondingly, about 70% of all drugs are chiral. There is a strong tendency in the pharmaceutical industry to bring pure enantiomers to the market. Any more detailed modelling of the effects of structure on biological activity therefore has to represent chirality. In distance space, enantiomers cannot be distinguished. Thus, enantiomers will obtain the same 3D autocorrelation vectors or RDF codes. We have however developed both a conformation-dependent and a conformation-independent chirality code that is based on the 3D structure of a molecule and considers all the atoms of the ligands around a chiral center or chiral axis [28-29].

Such chirality codes have been shown to successfully predict the major enantiomer in an enantioselective reaction caused by a chiral catalyst [28]. Furthermore, chirality codes were used to predict the first eluted enantiomer in enantioselective chromatography [29]. The path is thus clear for using chirality codes in modelling the biological activity of different enantiomers.

Molecular flexibility and the generation of bio-active conformations

All structure representations mentioned so far have assumed rigid molecules, whereas most molecules are quite flexible, having single bonds that allow rotation yielding different torsional angles, and thus provide different conformations. The quest for the biologically active conformation therefore becomes key. Lack of knowledge about the biologically active conformation is also the reason why, in quite a few situations, topological or 2D descriptors outperform 3D descriptors in modelling biological activity. Clearly, molecules are three-dimensional and thus 3D descriptors should perform better than their 2D counterparts. However, as soon as the 3D structure of a molecule is considered, the problem of finding the right conformation becomes imminent.

The generation of conformations is fairly easy. Even the generation of low energy conformations is not that difficult. However, because of the large number of potential settings for torsional angles, one might soon find oneself with too many conformations to be handled. The challenge then becomes how to avoid generating too many conformations while still maintaining the biologically active conformation. Two approaches are conceivable: a constrained generation of conformations, in order to generate fewer conformations, or a direct search for the biologically active conformation. Attempts along both lines will be presented.

An analysis of the distribution of torsional angles around single bonds in X-ray structures showed clear preferences and provided a statistical distribution of the incidences of torsional angles [30]. Such distributions are taken by the program ROTATE to preferentially generate those conformations that have a high incidence in the Cambridge Crystallographic

Structure Database (CSD). In addition, conformations with small deviations in torsional angles are collected into families and each family is represented by a single conformation. This allows the generation of a limited, but quite diverse set of conformations [31-32]. These sets of conformations also contain a conformation that is quite close to the receptor-bound, biologically active conformation.

The attempt to get direct access to the bioactive conformation rests on the idea that a set of ligands binding to the same receptor must have common spatial features. Thus, a search for the maximum common three-dimensional substructure (3D-MCSS) of a set of ligands is initiated by superimposing the 3D molecular models of these ligands to maximize the number of atoms of the different ligands that can be superimposed. In this process, rotations around single bonds of the ligands are allowed, thus introducing conformational flexibility. In order to manage this optimization problem, a genetic algorithm like a stochastic optimizer is used [33]. Figure 5 shows the superimposition of three nicotinic allosterically potentiating ligands emphasizing their 3D structural similarity.

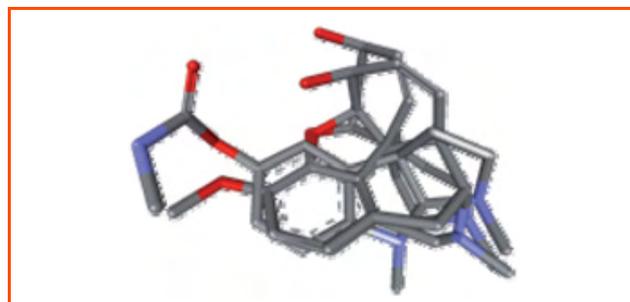


Figure 5 - Superimposition by GAMMA of the three nicotinic allosterically potentiating ligands galanthamine, codeine and physostigmine, emphasizing their 3D structural similarity.

Summary and conclusions

In this article, we mainly focused on the geometric aspects of structure representation. The proper consideration of physicochemical effects exerted by the atoms in a molecule is however of equal importance [4, 34]. The equations presented here allow their transparent incorporation into the various structure coding methods, from the constitution through the 3D structure to molecular surface properties (figure 6). These methods, combining molecular geometry of increasing resolutions with physicochemical properties, have been integrated into the package ADRIANA.Code (Automated Drug Research by Interactive Application of Non-linear Algorithm) [35].

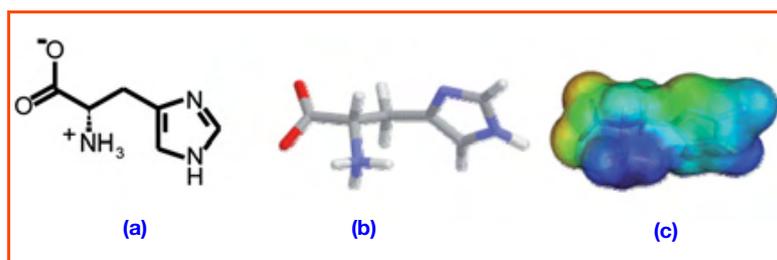


Figure 6 - A hierarchy of structure representation: a) 2D model; b) 3D model; c) molecular surface.

Although we have mostly focused on drug design issues, the methods for the representation of molecular structures can be used in all areas of chemistry. In fact, given the need to predict a wide range of physical, chemical or biological properties of compounds, the use of structure coding methods in many fields of chemistry can only increase.

Despite advances in the area of molecular structure representation, particularly in the 3D arena, since the pioneering work of Jacques-Émile Dubois in the sixties-eighties, there is still significant room for progress. The quest for the biologically active conformation remains a challenge calling for new ideas and approaches. It is our belief that the development of new structure representations should rest both on clearly defined levels of resolution of the geometry of molecules and on considerations of a variety of physicochemical effects.

Acknowledgements

Our work in this area has benefited from the input of a number of able and dedicated co-workers mentioned in the references. The German Ministry of Science and Technology (BMFT and BMBF), the German Research Council (DFG) and several pharmaceutical companies, Pfizer in particular, have actively supported our research. Last but not least, I want to acknowledge that Jacques-Émile Dubois was always a source of inspiration and I was lucky enough to enjoy his friendship. We have lost a great scientist, a wonderful person and friend.

References

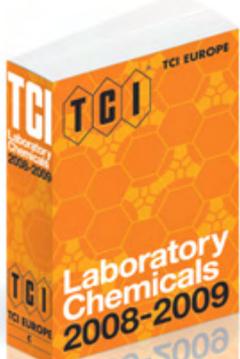
- [1] Dubois J.-E., *The History and Heritage of Scientific, Technological Information Systems, Proceedings of the 2002 Conference*, W.B. Rayward and M.E. Bowden (eds), p.149. See www.chemheritage.org/pubs/assist2002/proceedings.html and www.chemheritage.org/pubs/assist2002/13-dubois.pdf
- [2] a) Dubois J.-E., Hennequin F., Chastrette M., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, *11*, p. 3568 ; b) Dubois J.-E., Hennequin F., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, *11*, p. 3572 ; c) Dubois J.-E., Schutz G., Normant J.-M., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, *11*, p. 3578.
- [3] Todeschini R., Consonni V., *Handbook of Molecular Descriptors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [4] Gasteiger J., *Handbook of Chemoinformatics. From Data to Knowledge*, J. Gasteiger (ed), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**, p. 1034.
- [5] *Chemoinformatics – A Textbook*, J. Gasteiger, T. Engel (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [6] Attias R., *J. Chem. Inform. and Comp. Sci.*, **1983**, *23*, p. 102.
- [7] Willett P., Barnard J.M., Downs G.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1998**, *38*, p. 983.
- [8] Ihlenfeldt W.-D., Gasteiger J., *J. Comput. Chem.*, **1994**, *15*, p. 793.
- [9] Moreau G., Broto P., *Nouv. J. Chim.*, **1980**, *4*, p. 359.
- [10] Bauknecht H., Zell A., Bayer H., Levi P., Wagener M., Sadowski J., Gasteiger J., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, p. 1205.
- [11] Gasteiger J., Marsili M., *Tetrahedron*, **1980**, *36*, p. 3219.
- [12] Gasteiger J., Saller H., *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, p. 699 and *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, p. 687.
- [13] Hutchings M.G., Gasteiger J., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, p. 2541.
- [14] Gasteiger J., Hutchings M.G., *J. Chem. Soc. Perkin*, **1984**, *2*, p. 559.
- [15] Sadowski J., Gasteiger J., *Chem. Reviews*, **1993**, *93*, p. 2567.
- [16] Gasteiger J., Rudolph C., Sadowski J., *Tetrahedron Comput. Method*, **1992**, *3*, p. 537.
- [17] CORINA can be used at www2.chemie.uni-erlangen.de/software/corina and is available from Molecular Networks GmbH, Erlangen, Germany (www.mol-net.com).
- [18] Sadowski J., Gasteiger J., Klebe G., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, *34*, p. 100.
- [19] Hemmer M.C., Steinhauer V., Gasteiger J., *Vibrat. Spectroscopy*, **1999**, *19*, p. 151.
- [20] Schuur J.H., Selzer P., Gasteiger J., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, p. 334.
- [21] Selzer P., Gasteiger J., Thomas H., Salzer R., *Chemistry - A European Journal*, **2000**, *6*, p. 920.
- [22] Wagner S., Hofmann A., Siedle B., Terfloth L., Merfort I., Gasteiger J., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, p. 2241.
- [23] Wagener M., Sadowski J., Gasteiger J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 7769.
- [24] Sadowski J., Wagener M., Gasteiger J., *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, p. 2892 and *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 2674.
- [25] Gasteiger J., Li X., Rudolph C., Sadowski J., Zupan J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 4608.
- [26] Gasteiger J., Li X., *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, p. 671 and *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, p. 643.
- [27] Dubois J.-E., *The Chemical Applications of Graph Theory*, A.T. Balaban (ed), Acad. Press., **1976**, p. 336.
- [28] Aires de Sousa J., Gasteiger J., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**, *41*, p. 369.
- [29] Aires de Sousa J., Gasteiger J., *J. Mol. Graphics Model.*, **2002**, *20*, p. 373.
- [30] Klebe G., Mietzner T., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **1994**, *8*, p. 583.
- [31] Schwab C.H., *Handbook of Chemoinformatics*, J. Gasteiger (ed), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, p. 262.
- [32] Renner S., Schwab C.H., Gasteiger J., Schneider G., *J. Chem. Inf. Model.*, **2006**, *46*, p. 2324.
- [33] Handschuh S., Wagener M., Gasteiger J., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1998**, *38*, p. 200.
- [34] Gasteiger J., *Mini Rev. Med. Chem.*, **2003**, *3*, p. 789.
- [35] ADRIANA.Code is available from Molecular Networks GmbH, Erlangen, Germany at www.mol-net.com



Johann Gasteiger

is professor at the Institut für Organische Chemie, Erlangen University (Germany)*.

* Computer-Chemie-Centrum, Institut für Organische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg, Nögelsbachstrasse 25, 91052 Erlangen (Germany).
E-mail: gasteiger@chemie.uni-erlangen.de



New TCI Catalogue Right here. Right now.

Demandez votre exemplaire gratuit

- 20.000 Produits Chimiques Organiques
- Produits Biochimiques
- Intermédiaires Organiques
- Intermédiaires pharmaceutiques
- Matériaux Fonctionnels
- Réactifs Analytiques
- Produits Electro-Organiques
- Oligosaccharides

Rencontrez TCI à :
13 - 18 juillet 2008, ICOMC 2008, stand 1, Rennes

www.tcieurope.eu

TCI Europe N.V. Freephone: 00800 46 73 86 67 Tel: +32-(0)3-735 07 00 Fax: +32-(0)3-735 07 01 E-mail: sales@tcieurope.eu
 TCI Deutschland GmbH Tel: +49-(0)6196-998678-0 Fax: +49-(0)6196-998678-1 E-mail: sales@tcideutschland.de
 Tokyo Chemical Industry UK Ltd. Tel: +44-(0)1865-784560 Fax: +44-(0)1865-784561 E-mail: sales@tci-uk.co.uk

Molecular symmetry deficiency and shape deviation measures

Paul G. Mezey

Résumé

Quasi-symétrie moléculaire et mesures d'écart à la similarité de forme

Un objet à l'état naturel est rarement d'une symétrie parfaite. Il reste que le concept de symétrie est d'une grande puissance simplificatrice et que même les symétries imparfaites permettent des simplifications utiles. Ainsi l'étude de quasi-symétries mène souvent à de meilleurs modèles et à une meilleure compréhension de certains phénomènes. L'on peut qualifier une quasi-symétrie par un écart de symétrie, celui-ci étant lui-même un cas particulier de mesure d'écart à la similarité de forme. C'est pourquoi les mesures d'écart à la similarité de forme forment un ensemble général qui inclut les mesures d'écart à la symétrie. Dans cet article, les mesures de quasi-symétrie sont formulées en termes de mesures d'écart à la similarité de forme, avec une attention particulière aux implications de ces dernières pour les molécules et pour la structure moléculaire dans la conception de médicaments. La chiralité, ce cas particulier d'écart à la symétrie, est d'une grande importance en biochimie.

Mots-clés

Quasi-symétrie, chiralité, mesures d'écart à la similarité de forme, forme moléculaire, QSAR.

Abstract

Symmetry is seldom perfect for any actual object of nature. Yet, symmetry is a powerful simplifying concept, and even approximate symmetry can provide useful simplifications. Hence, the study of approximate symmetry often leads to better models and better insight. Approximate symmetry can be formulated in terms of symmetry deficiency, and symmetry deficiency is in its turn a special case of shape deviation. For this reason, shape deviation measures form a general framework that also incorporates symmetry deficiency measures. In this contribution, approximate symmetry measures are formulated in terms of shape deviation measures, with particular emphasis on their applications to molecules and to the molecular basis of pharmaceutical drug design. Chirality, as a special case of symmetry deficiency, is of major importance in biochemistry.

Keywords

Symmetry deficiency, chirality, shape deviation measures, molecular shape, QSAR.

This paper is dedicated to the memory of Professor Jacques-Émile Dubois, in recognition of his pioneering work on the unambiguous coding of chirality, the associated revision of the Cahn-Ingold-Prelog rules, and his work extending chemical informatics over interdisciplinary boundaries.

Handedness, the English equivalent of the more commonly used term of Greek origin, "chirality", refers to the left-right distinction of shapes that are both mirror images of each other, yet different, and non-superimposable. Many objects exhibit various levels of symmetry and chirality; several examples are shown as illustrations in *figure 1*. Chirality is of special importance in chemistry, since two mirror image forms of molecules of otherwise identical composition often have radically different effects. Although constitutionally identical, chiral molecules may possess very different biological properties. In pharmaceuticals, a racemic mixture is one that has equal amounts of left- and right-handed enantiomers of a chiral molecule. In some cases, it is not only more efficient for pharmaceutical manufacturers to market the individual enantiomers but also highly beneficial to the patient because the inactive isomer of a racemic form may have undesired, even toxic side effects or counteract the benefits of the active isomer. One of the two forms may for instance be a harmless substance or even a beneficial medication, whereas the other form may be a potent poison (*figure 2*). It is therefore not surprising that the study of chirality in chemistry has led to important discoveries, and this is reflected in the efforts aimed at concise characterization of

chiral molecules. This effort may be regarded as a part of a more general problem: the characterization of molecular shapes.

Symmetries corresponding to various symmetry elements, such as mirror planes or rotation axes, may be regarded as special shape properties. These symmetry elements do not uniquely characterize a shape; nevertheless, two objects with the same shape must also have the same symmetry elements. Having the same symmetries is a necessary, but not a sufficient condition for two objects to have exactly the same shape. Similarly, shape deviations and shape deficiencies can be regarded as more general cases of symmetry deficiencies. The special case of chirality is in fact characterized by the lack of mirror planes and the lack of $S(2n)$ -type, rotation-reflection symmetry axes, which makes chirality a special case of symmetry deficiency. It is therefore natural to seek relations between chirality measures, more general symmetry deficiency measures, and even more general shape deviation measures. The present contribution focuses on one such approach.

In recent decades, focus on the systematic organization of chemical information, for instance in terms of advanced chemical databases, has increased the need for simple

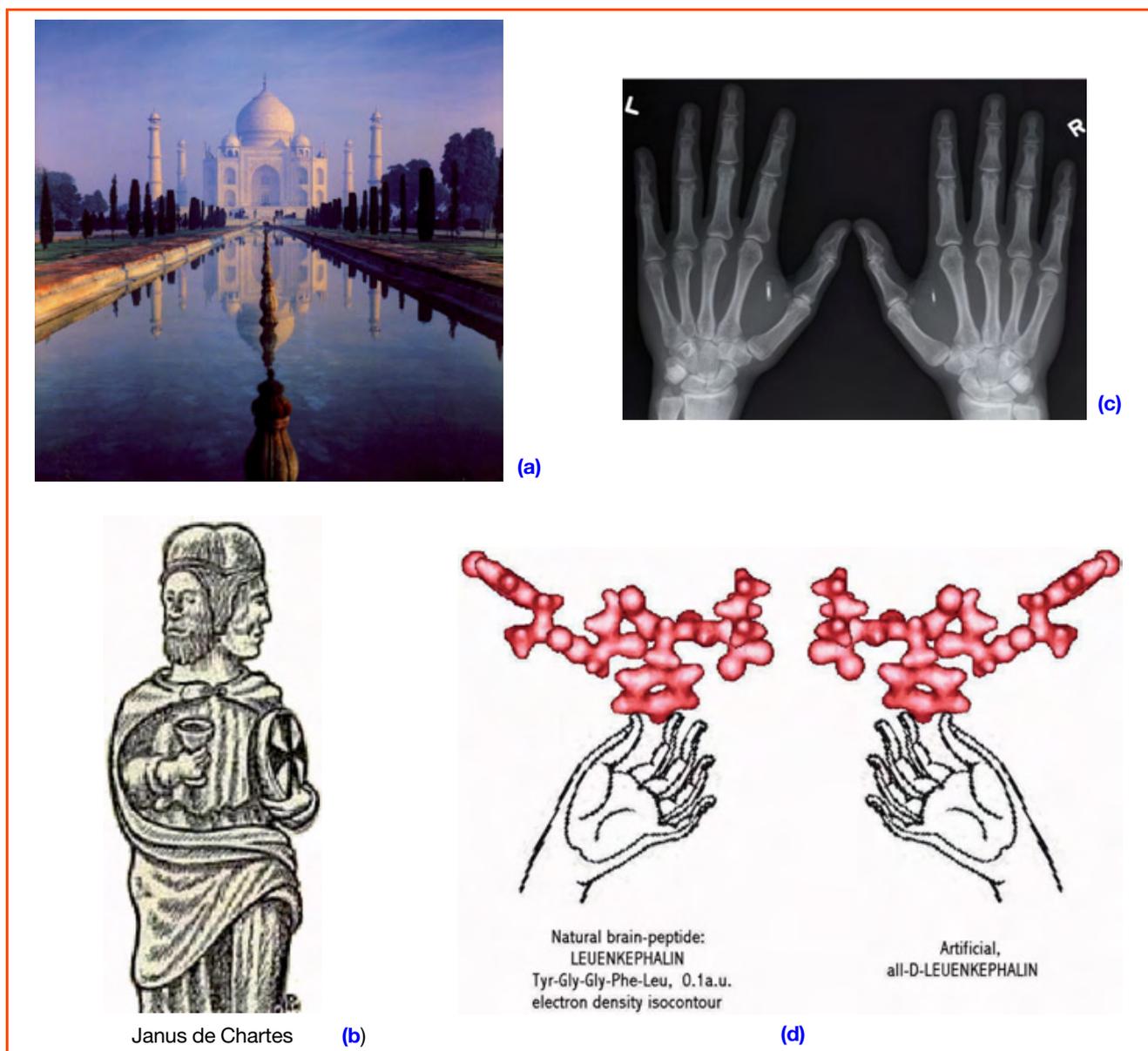


Figure 1 - Four examples on symmetry and chirality.

(a) Symmetry in architecture: the Taj Mahal (India), considered by many as one of the most perfect examples of symmetry. (b) Chirality in art: the statue of Janus on the Cathedral of Chartres is that of the Roman god Janus who is typically depicted with two, slightly asymmetrical opposing faces, representing beginnings and endings. (c) Chirality in anatomy: the word *chirality* is derived from the Greek $\chi\epsilon\iota\rho$ (cheir), the hand, the most familiar chiral object. Although the X-ray image shown is on a planar film thus achiral and the actual bone structure is three-dimensional and thus chiral. (d) Chirality in chemistry: a chiral molecule and its mirror image are said to be enantiomers, from the Greek $\epsilon\nu\alpha\nu\tau\iota\omicron\varsigma$ (enantios) "opposite" and $\mu\epsilon\rho\varsigma$, part. They have identical physical properties except for their ability to rotate plane-polarized light by equal amounts in opposite directions. In proteins and peptides, only the left-handed form of amino acids occur.

numerical codes which allow a systematic organization of shape-related molecular information. The advances in numerical chirality codes studied by Dubois and coworkers had important connections, not only to the development of the DARC chemical informatics approach [1-7], but also to the more general area of molecular shape classification [8-39].

In the present context, we shall distinguish shape and size: two objects which can be transformed into each other by uniform scaling are regarded as having the same shape, shape thus being regarded as a size-independent property, much as symmetry is regarded as a size-independent property. For example, we may consider the unique spherical shape, a common property of all spheres, or we may consider a particular ellipsoidal shape with a fixed ratio

in the length of its ellipsoidal axes. In the latter case, the shape of an ellipsoid with axes of respectively 1, 2 and 3 cm long is identical to that of an ellipsoid with axes of respectively 5, 10 and 15 km long. Some simple examples are shown in *figure 3*.

Shape families and sets of objects with common shape properties

Consider a reference shape S , and the family $F(S)$ of all objects presenting this shape. We may question how much the shape of a given object A deviates from this reference shape S . For simplicity, we shall regard only objects with well-defined surfaces and volumes, and we shall formulate

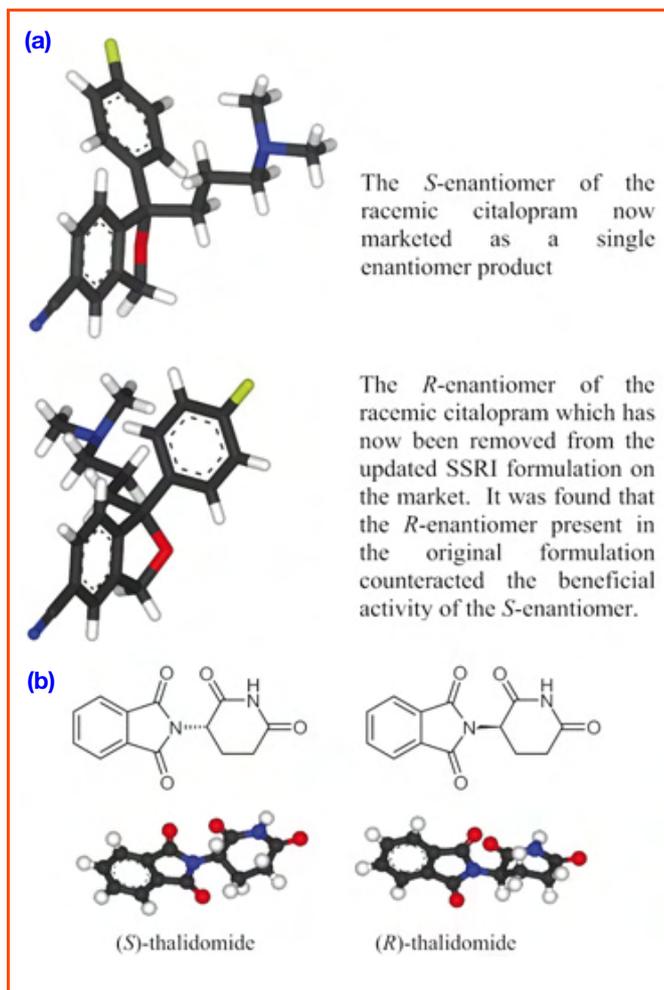


Figure 2 – Chiral molecules.

(a) Citalopram, an antidepressant drug belonging to the class of drugs known as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), has a stereocenter, to which 4-fluorophenyl group and an *N,N*-dimethyl-3-aminopropyl groups bind. Due to this chirality, the molecule exists in two enantiomeric forms (mirror images). They are termed *S*-(+)-citalopram and *R*-(-)-citalopram. Citalopram was initially marketed as Celexa/Cipramil, a racemic mix. Subsequently, an updated formulation called escitalopram, which is the *S*-enantiomer of the racemic citalopram, was marketed as Lexapro/Cipralext, and found to be more efficient. It also caused fewer undesirable side-effects such as nausea and weight gain. (b) Thalidomide: an example of a racemic drug in which one enantiomer (left) is toxic and produces a teratogenic side effect, whereas its chiral counterpart (right) has desirable anti-emetic and sedative effects.

the description of the associated shape deviation measures in terms of sets in the three-dimensional space.

We shall say that a set *B* is an *S*-set if *B* has the shape *S*, that is, if *B* belongs to the family *F*(*S*):

$$B \in F(S) \quad (1)$$

Alternatively, we may consider only some specific shape property, for example *Q*, such a simple shape property being the ratio *q* of the shortest *a* and the longest *b* distances between two parallel planes both touching the object *A* from opposite sides:

$$q = a/b \quad (2)$$

Consider a shape property *Q*, and the family *F*(*Q*) of all objects having this shape property. In general, we shall say that a set *B* is a *Q*-set if *B* has the shape property *Q*, that is, if *B* belongs to the family *F*(*Q*):

$$B \in F(Q) \quad (3)$$

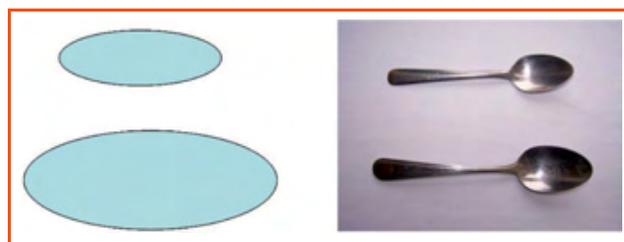


Figure 3 - Shape and size.

Left: two ellipses of different sizes but with the same ratio for the length of their axes, hence these ellipses have the same shape. Right: two spoons of the same shape, of the same symmetry, but of different sizes. “*Shape thus being regarded as a size-independent property, much as symmetry is regarded as a size-independent property*”. For real objects, such as spoons, symmetry and identity of shape can never be perfect, but these notions are very useful at some imperfect level of resolution.

In fact, *Q* may stand for the entire set of shape properties defining a shape *S*, and consequently, the two cases can be treated on a common basis. In the following, first we shall discuss the case of reference shape *S*, but we should point out that the same derivations are equally valid if *S* is replaced by just a single shape property *Q*.

Shape deviation measure (SDM) and shape property deviation measure (SPDM)

In the following, while in order to visualize the meaning of the statements, we may wish to think of the body enclosed by an isodensity contour of a molecular electron density cloud when referring to a set, the treatment is clearly more general and applicable to other objects as well.

With regard to some reference shape *S*, a set *B* is an *S*-subset of a set *A* if *B* is a subset of *A*, and *B* is a *S*-set.

Set *B* is a maximum volume *S*-subset of a set *A* if *B* is an *S*-subset of *A* and if volume *V*(*B*) is maximum among all *S*-subsets of *A* (note that, while *B* is not necessarily unique, *V*(*B*) is).

Set *C* is an *S*-superset of a set *A* if *C* is a superset of *A* (set *A* is a subset of *C*), and *C* is an *S*-set.

Set *C* is a minimum volume *S*-superset of a set *A* if *C* is an *S*-superset of *A* and if volume *V*(*C*) is minimum among all *S*-supersets of *A* (note that, while *C* is not necessarily unique, *V*(*C*) is).

The internal *S*-shape deficiency measure *I*ShD(*A*, *S*) of a set *A* is:

$$I\text{ShD}(A, S) = 1 - V(B)/V(A) \quad (4)$$

where *B* is a maximum volume *S*-subset of *A*.

The external *S*-shape deficiency measure *E*ShD(*A*, *S*) of a set *A* is:

$$E\text{ShD}(A, S) = 1 - V(A)/V(C) \quad (5)$$

where *C* is a minimum volume *S*-superset of *A*.

A completely analogous treatment is applicable to any individual shape property *Q*. With regard to some shape property *Q*, a set *F* is a *Q*-subset of a set *A* if *F* is a subset of *A*, and *F* is a *Q*-set.

Set *F* is a maximum volume *Q*-subset of a set *A* if *F* is a *Q*-subset of *A* and if volume *V*(*F*) is maximum among all *Q*-subsets of *A* (note that, while *F* is not necessarily unique, *V*(*F*) is).

Set *G* is a *Q*-superset of a set *A* if *G* is a superset of *A* (set *A* is a subset of *G*), and if *G* is a *Q*-set.

Set *G* is a minimum volume *Q*-superset of a set *A* if *G* is an *S*-superset of *A* and if volume *V*(*G*) is minimum among all *Q*-supersets of *A* (note that, while *G* is not necessarily unique, *V*(*G*) is).

The internal *Q*-shape property deficiency measure *I*ShPD(*A*, *Q*) of a set *A* is:

$$I\text{ShPD}(A, Q) = 1 - V(F)/V(A) \quad (6)$$

where *F* is a maximum volume *Q*-subset of *A*.

The external *Q*-shape property deficiency measure *E*ShPD(*A*, *Q*) of a set *A* is:

$$E\text{ShPD}(A, Q) = 1 - V(A)/V(G) \quad (7)$$

where *G* is a minimum volume *Q*-superset of *A*.

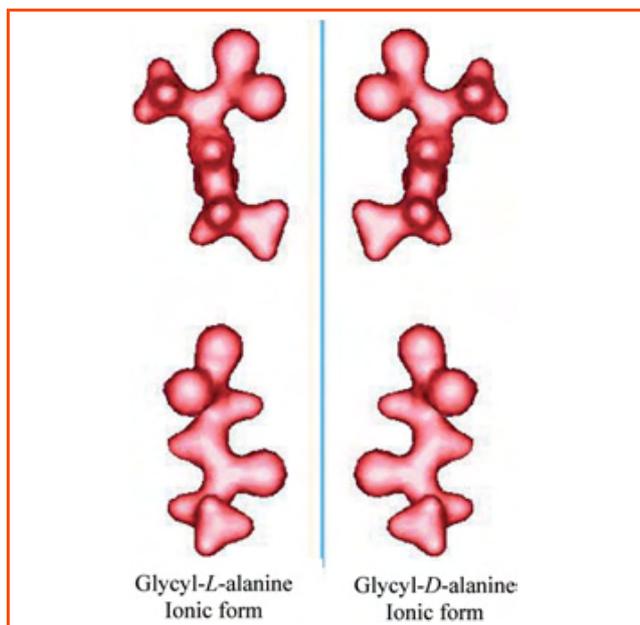


Figure 4 - Two mirror-image forms of the dipeptide of glycyl-alanine, showing the peptide-bond (central region), a structural feature of all proteins.

Proteins do much of the fancy chemistry in our body needed to stay alive. Both forms of this molecule are chiral, having no mirror planes themselves, hence these are typical symmetry-deficient molecules, yet only one of these (left) can contribute to the job in our body, the other one is practically useless.

The connection between shape property deviation measures and symmetry deficiency measures

It is easily seen that symmetry deficiency measures, such as appropriately chosen chirality measures, characterizing the degree of chirality, are a subclass of shape property deficiency measures (figure 4).

Since chiral objects cannot possess any mirror plane and any rotation-reflection symmetry axis $S(2n)$, chirality itself can be regarded as deficiency in the above two types of symmetries. The degree of chirality can also be evaluated in terms of the degree of symmetry deficiency with regard to the above two symmetry types.

Each symmetry element of the above two symmetry types can be regarded as a specific shape property. Furthermore, by choosing a new shape property Q' as the presence of any of the symmetry elements of the above two symmetry types, the following shape property deficiency measures become actual chirality measures, as given below.

The internal Q' -shape property deficiency measure $I\text{ShPD}(A, Q')$ of a set A , defined as:

$$I\text{ShPD}(A, Q') = 1 - V(F')/V(A) \quad (8)$$

where F' is a maximum volume Q' -subset of set A , is in fact an internal chirality measure for set A .

The external Q' -shape property deficiency measure $E\text{ShPD}(A, Q')$ of a set A , defined as:

$$E\text{ShPD}(A, Q') = 1 - V(A)/V(G') \quad (9)$$

where G' is a minimum volume Q' -subset of set A , is in fact an external chirality measure for set A .

While chirality is the most widely appreciated symmetry deficiency, especially in chemistry, any other combination of individual symmetry elements can be used to specify some Q shape property, and then the internal and external shape property deficiency measures, $I\text{ShPD}(A, Q')$ and $E\text{ShPD}(A, Q)$, can respectively serve as actual measures of symmetry deficiencies.

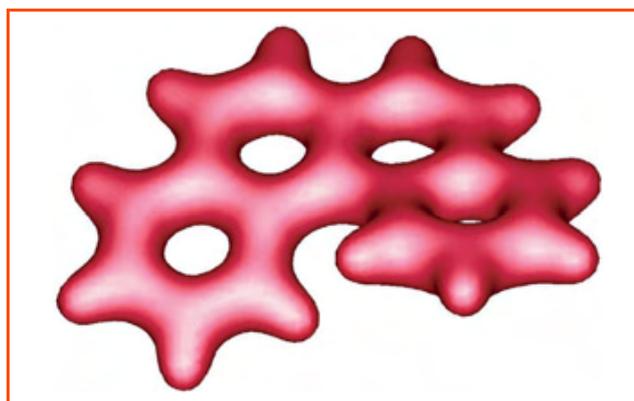


Figure 5 - Image of a benzphenanthrene molecule (electron density contour at density value of 0.1 au) generated in the Scientific Modeling and Simulation Department of Chemistry at the Memorial University of Newfoundland. (Mezey et al., *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, **1996**, 36, p. 602.

A prototype of the environmentally hazardous, toxic polyaromatic hydrocarbons, has only approximate mirror symmetry, a fact that has an impact on the stability and reactivity, hence, toxicity of this molecule. The degree of symmetry deficiency often correlates with toxicity within molecular families.

Summary

An approach is described for the generation of shape deviation measures with the aim of providing numerical measures for molecular shape comparisons, and to interconnect the symmetry deficiency measures, in particular, chirality measures, with the measures of deviations from reference shapes or from individual shape properties.

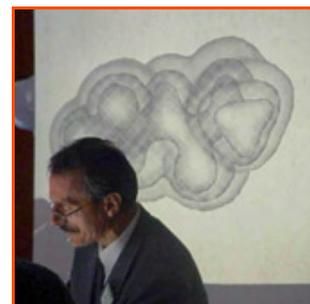
Such numerical measures are relevant to modern approaches to molecular informatics, and they can provide new tools for toxicological risk assessment, for pharmaceutical drug design (figure 5), and more generally for shape-biochemical activity correlations.



Professor Walter Kohn (left), one of the world's leading experts of molecular electron clouds, and the author discuss the role of small molecular fragments in large molecules.

Acknowledgements

The financial research support of the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, the Canada Foundation for Innovation, the Canada Research Chairs Program, Memorial University of Newfoundland, Canada, the e-Science RET Project of Hungary, as well as the hospitality of the Institute for Advanced Study, Collegium Budapest, Hungary are gratefully acknowledged.



"Molecules on Mezey's mind!"

References

- [1] Cayzergues P., Panaye A., Dubois J.-E., *C. R. Acad. Sci. Paris (série C)*, **1980**, 290, p. 441.
- [2] Dubois J.-E., Alliot M.-J., Panaye A., *C. R. Acad. Sci. Paris (série C)*, **1971**, 273, p. 224.
- [3] Dubois J.-E., Cojan-Alliot M.-J., *C. R. Acad. Sci. Paris (série C)*, **1975**, 280, p. 13.
- [4] Dubois J.-E., Panaye A., Cayzergues P., *C. R. Acad. Sci. Paris (série C)*, **1980**, 290, p. 429.
- [5] Dubois J.-E., Panaye A., Cayzergues P., *C. R. Acad. Sci. Paris (série II)*, **1982**, 295, p. 135.
- [6] Dubois J.-E., Panaye A., Cojan-Alliot M.-J., *C. R. Acad. Sci. Paris (série C)*, **1975**, 280, p. 353.
- [7] Panaye A., Dubois J.-E., *The Role of Data in Scientific Progress (Proceedings of the 9th International CODATA Conference, Jerusalem, 24 June 1984)*, Elsevier, North-Holland, **1975**, p. 381.
- [8] Kitaigorodski A.I., *Organic Chemical Crystallography*, Chap. 4, Consultants Bureau, New York, **1961**, p. 5.
- [9] Mezey P.G., *Symmetries and Properties of Non-Rigid Molecules: A Comprehensive Survey*, J. Maruani, J. Serre (eds), Elsevier, Amsterdam, **1983**, p. 335.
- [10] Rassat A., Un critère de classement des systèmes chiraux de points à partir de la distance au sens de Hausdorff, *C. R. Acad. Sci., Paris (Série II)*, **1984**, 299, p. 53.
- [11] Gilat G., *Chem. Phys. Letters*, **1985**, 121, p. 13.
- [12] Mezey P.G., *Structure and Dynamics of Molecular Systems. Vol. I.*, R. Daudel, J.-P. Korb, J.-P. Lemaître, J. Maruani (eds), Reidel, Dordrecht, **1985**, p. 41.
- [13] Barron L.D., *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, 15, p. 189.
- [14] Mezey P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 3976.
- [15] Mezey P.G., *Theor. Chim. Acta.*, **1986**, 73, p. 221.
- [16] Gilat G., *J. Phys. A. Math. Gen.*, **1989**, 22, p. L545.
- [17] Gilat G., *Found. Phys. Lett.*, **1990**, 3, p. 189.
- [18] Mezey P.G., Maruani J., *Mol. Phys.*, **1990**, 69, p. 97.
- [19] Hel-Or Y., Peleg S., Avnir D., *Langmuir*, **1990**, 6, p. 1691.
- [20] Meyer A.Y., Avnir D., *Struct. Chem.*, **1991**, 2, p. 475.
- [21] Auf der Heyde T.P.E., Buda A.B., Mislow K., *J. Math. Chem.*, **1991**, 6, p. 255.
- [22] Buda A.B., Mislow K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1991**, 232, p. 1.
- [23] *New Developments in Molecular Chirality*, P.G. Mezey (ed), Kluwer, Dordrecht, **1991**.
- [24] Mezey P.G., *J. Math. Chem.*, **1991**, 7, p. 39.
- [25] Mezey P.G., *Canad. J. Chem.*, **1992**, 70, p. 343.
- [26] Mezey P.G., Maruani J., *Int. J. Quantum Chem.*, **1993**, 45, p. 177.
- [27] Mezey P.G., *Shape in Chemistry: An Introduction to Molecular Shape and Topology*, VCH Publishers, New York, **1993**.
- [28] Mezey P.G., *Internat. Rev. Phys. Chem.*, **1997**, 16, p. 361.
- [29] Mezey P.G., *Chirality*, **1998**, 10, p. 173.
- [30] Mezey P.G., *J. Mol. Struct. Theochem*, **1998**, 455, p. 183.
- [31] Mezey P.G., *J. Math. Chem.*, **1998**, 23, p. 65.
- [32] Mezey P.G., *Encyclopedia of Computational Chemistry*, P.v.R. Schleyer, N.L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Kollman, H.F. Schaefer III, P.R. Schreiner (eds), John Wiley & Sons, Chichester, **1999**, 4, p. 2582.
- [33] Mezey P.G., *Advances in BioChirality*, G. Palyi, C. Zucchi, L. Caglioti (eds), Elsevier, Amsterdam, **1999**, p. 35.
- [34] Mezey P.G., *Progress in Biological Chirality*, Chap. 17, G. Palyi, C. Zucchi, L. Caglioti (eds), Elsevier, Oxford, **2004**, p. 209.
- [35] Mezey P.G., *Computational Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Bultinck P., Tollenaere J.P., De Winter H., Langenaeker W. (eds), Marcel Dekker, New York, **2004**, p. 345.
- [36] Mezey P.G., *J. Internat. Soc. Interdisc. Study Symmetry*, **2004**, p. 166.
- [37] Mezey P.G., *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering (JCMSE)*, **2005**, 5, p. 109.
- [38] Mezey P.G., *Molec. Phys.*, **2006**, 104, p. 723; Corrigendum, *Molec. Phys.*, **2006**, 104, p. 2575 (special volume dedicated to Prof. Michael A. Robb).
- [39] Wang L., Wang L., Arimoto S., Mezey P.G., *J. Math. Chem.*, **2006**, 40, p. 145.



Paul G. Mezey

is Professor of Chemistry, Canada Research Chair in Scientific Modeling and Simulation, Memorial University of Newfoundland*.

* Department of Chemistry and Department of Physics and Physical Oceanography, Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada A1B 3X7.
E-mail: paul.mezey@gmail.com

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

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

- *Chemistry, a European Journal* (facteur d'impact 2006 : 5,015)
- *European Journal of Organic Chemistry* (2,769)
- *European Journal of Inorganic Chemistry* (2,704)
- *ChemBioChem* (4,100)
- *ChemPhysChem* (3,449)
- *ChemMedChem* (lancé en 2005)

ainsi que *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2,591), qui a succédé à *Analusis*

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.

From specific to generic From DARC to Markush DARC

The structural search for generic patents

Bernard Marx

Résumé Du spécifique au générique, de DARC à Markush DARC : la recherche structurale pour les brevets génériques

Les nouveaux composés et les nouvelles méthodes de synthèse chimique ont toujours représenté des innovations donnant lieu à de nombreux brevets, en particulier à partir du milieu du XIX^e siècle. Les revendications définissent alors des structures bien précises, dites structures spécifiques. Avec le développement de la chimie organique et la complexité structurale de nouveaux composés, des brevets génériques sont acceptés à partir du premier quart du XX^e siècle. Dans les années 50, les développements de l'informatique permettaient d'indexer et de chercher les structures spécifiques par des codes fragmentaires, linéaires puis topologiques. L'étape suivante est l'application de ces codes aux structures génériques de brevets. Les premières recherches ont lieu dans les années 1975-1976 et le système Markush DARC (Documentation et Automatisation des Recherches de Corrélations) permet cette recherche générique en ligne à partir de janvier 1989. À partir de cette date, les trois partenaires du projet (l'Institut National de la Propriété Industrielle et Questel en France, Derwent Information Services au Royaume-Uni) ont apporté des améliorations continues au système de recherche.

Mots-clés Brevets chimiques, recherche structurale, système Markush DARC.

Abstract New compounds and new chemical synthetic methods, particularly since the latter part of the XIXth century, have traditionally given rise to numerous patents. The patent claims for the compounds they described generally defined very precise "specific structures". As organic chemistry developed, new compounds with increasingly complex structures were synthesized and in the first quarter of the XXth century the National Patent Offices began to issue "generic" patents. In the 1950s, the development of informatics enabled the indexing and searching of specific structures, first by fragment-based, then linear, and finally topological codes. The next step was the development of code to search generic structural patents. Initial research began in 1975 and the first commercial release of the Markush DARC (Documentation and Automated Research of Correlations) system, which supported online generic patent searching was in January 1989. At this stage, a partnership between the French Patent and Trademark Office, Questel, a French online supplier, and Derwent Information Services in the UK was established and has since worked to improve the quality of the indexing and searching features of the system

Keywords Chemical patents, structural search, Markush DARC system.

Two independent elements: generic chemical patents and specific compound search

Generic chemical patents

On January 9th, 1923, Eugene A. Markush solicited a patent from the US Patent Office, now the US Patent and Trademark Office. The resulting patent, US 1506316, was granted on August 26th, 1924.

In US 1506316 a process was claimed for the manufacture of dyes which comprised the coupling products of a halogen-substituted pyrazolone with a diazotised unsulfonated material selected from the group consisting of aniline, its homologues and its halogen substitution derivatives [1].

This was not the first generic claim in a patent, but since then, "Markush-type" patents have proliferated and "Markush structures" have come to designate a group of spe-

cific compounds, namely a molecular skeleton bearing one or more variable substructures with a list of alternative definitions for the variable portions of the molecule [2] (*figure 1*).

These patents can be inconsistent with the legal definition of a patent in cases where *the various specific compounds designated by the generic structures encompass a very wide structural space and a very small number of examples are provided*. Notwithstanding this, generic patents were not only granted, but their number and the complexity of the structures they included increased dramatically.

Development of new compounds or new processes is a long and costly undertaking. A clear benefit of the use of such generic structures is its lowering of the cost of pharmaceutical and chemical research. Broad coverage in a pharmaceutical patent is important for predictable activity of a homologous series, less expensive than filing different patents and makes it difficult for a rival company to file for a patent presenting only minor differences.

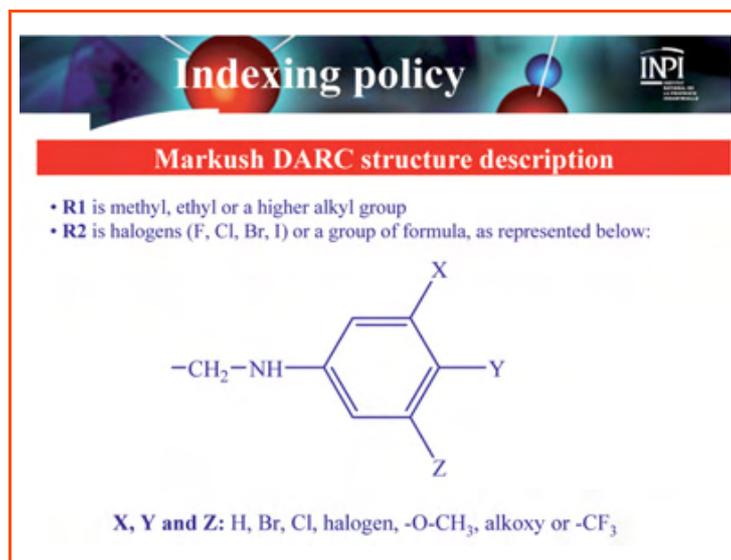


Figure 1 - An example of a Markush structure: in this case, a benzenic cycle with variable substructures on the cycle (X, Y, or Z) and on the carbon chain (R1 and R2).

There are also, however, significant disadvantages to using broad generic structures. The predictable activity will not be reliable if the initial generic structures translate into too many specific compounds. Representing and searching these complex structures can be particularly difficult. When researchers from the Chemical Abstracts Service (CAS) [3] mention "the generic and prophetic substances represented by the Markush structures presented in chemical patents", there is clearly a contradiction between a "prophetic" structure and a patent, the latter being meant to recognize such elements as novelty, utility, "non-obviousness" or inventiveness, and instances of specific embodiments of the invention. When a patent contains hundreds of pages but only one exemplified compound, is it still really a patent? National patent rules can also have a bearing on this question. General claims can be made as to the original work for the international or regional patenting body and then made more specific for the national authority involved. Another distinction lies in the different rules between the US and much of the rest of the world: in the US, only granted patents are published; elsewhere, unexamined applications are also published. Application date and content can become almost as relevant as patent issuance.

For many years, patents containing generic structures, Markush patents, were accepted in all patent offices and the main concern was establishing the appropriate limit to their broadness. Not surprisingly, industry patentees and patent offices have widely differing views on the matter.

Industry patentees prefer the broader claims for the advantages mentioned above; any curtailment or regulation is viewed as an infringement on their rights and on the freedom of innovation and inventiveness. Patent offices, faced with the onerous task of indexing and searching cleave to a different perspective. Overly broad claims allow claimants to put anything they wish in a patent application, thereby making it very difficult to prove the novelty and utility factors necessary to granting a patent. As Mike Dixon, from Derwent Information Services, concluded in 1990: "The broad Markush claim cannot be everything to all men. Some people are very happy with it, others are dissatisfied with it" [4].

Specific compound search

Three different codes are used to tackle the description, input, storage and searching of chemical information: fragment, linear and topological codes.

Fragment codes

Several fragment-based codes of chemical compounds have been proposed. In these programs, the molecules in the database are broken into fragments. No precise information is retained concerning the links between the fragments and the compounds from which they derived. As a result, compounds can only be retrieved by means of the fragments they contain. The problem here is that two different structures can lead to the same code. The two most popular fragmentation codes used in the past years were Gremas and the Ring Code. Gremas was developed in 1957 by Hoechst and BASF in Germany and used by IDC (Internationale Dokumentations Gesellschaft für Chemie). It used 3 000 fragments and made it possible to code compounds, patents and reactions. Fragment codes are extracted automatically from the connectivity matrix of each structure in the database.

The Ring Code was used by Documentation Ring, an association of chemical industries, and commercialised by Derwent Information Service. The system based on Ring Code can index and search both specific compounds and Markush structures. The first step of the search uses 324 fragments.

Linear codes

Linear codes look like the semi-developed formulas used by chemists. The best known of these linear codes, the Wiswesser Line Notation, was developed in 1954 by William Wiswesser of the US Army in collaboration with a number of chemical companies. With some 300 rules for the description of chemicals, only specific compounds were initially described, but subsequent developments extended the applicability of the code to Markush structures.

Topological codes

Topological codes are the most current method for the description of molecules. They can specify the existence and the nature of the atoms as well as the bonds between them. The graph which is used for the input and for the search is equivalent to a structural formula. Two such topological codes are in use today: CAS (Chemical Abstracts Service) and DARC (Description, Acquisition, Retrieval, Correlations).

The CAS code has been used by Chemical Abstract Services since 1965. It is based on a connectivity matrix which shows the links between the atoms, the identity of the atoms and the bond types.

The DARC system was developed in 1965 by Jacques-Émile Dubois, Daniel Laurent and Henri Viellard [5-9] and stands today as a major contribution to chemical informatics from Dubois' group. The DARC system is a documentation system for description and search, but beyond this, it permits links between structure and properties such as reactivity. In DARC, the canonical description of a chemical structure results from the progressive generation of a concentric environment around a focus. The focus may be an atom, chosen freely and independently and used for input or for search. A progressive ordered generation process by ELCO (Environment which is Limited, Concentric and Ordered) propagation around the focus results in the assignment of a linear order label. Each descriptor derived from an ELCO contains the

following independent topological information: a descriptor of the existence of the nodes which unambiguously expresses the topology of the hydrogen-suppressed graph, a descriptor of links which gives the multiplicity order of each bond, and a descriptor of the nature of the nodes which includes the atomic number of each atom.

The DARC system's most important innovation is its generation of the environment by progressive substitution. With this concentric organisation, the program groups atoms with similar positions relative to the focus. This correlation is very important because it reflects the chemical relationships between such pairs of atoms. The characteristics of DARC led to three important applications: property prediction, derivation of synthetic pathways and identification of reaction paths.

The DARC system is also used for the representation of cyclic compounds [10]. When the notion was developed in DARC of undetermined *infra FREL* (Fragment Reduced to a Limited Environment) [11], it immediately enabled the coding of and search for generic Markush structures.

Merging the two elements: structural search for generic patents

The generic nature of Markush structure patents makes them difficult to index and thus to search. Indexing each individual embodiment of a Markush structure is impossible. A more subtle approach was clearly necessary. Research into this problem proceeded *via* the following stages.

The earliest technique for indexing chemical compounds in patents was the classification of each patent on the basis of the most important structural parts claimed in the patent. This method is highly practical from the point of view of patent office examiners because it limits the number of cases they must consider. The difficulty lies in finding the pre-existing codes corresponding to new and large number of possible structures.

Half a century ago, the use of mechanical card-sorting devices followed by the advent of computers made it possible to overcome the limitations of single-substructure-based classification by indexing all the substructures in a Markush structure [12]. Fragmentation codes were *used to search specific compounds, and also patents*. There is a very real *consistency* between a fragmentation code and chemical fragments obtained from a developed Markush structure: all the different fragments are linked in a Boolean OR operation. Such a search, however, may be irrelevant because the fragments are not necessarily connected the way they were within the original structure.

A fragmentation code was used by IFI/Plenum Data, a US company, for its CLAIMS Uniterm Database of US patents. The limitation of this system lay in the large numbers of false drops that were retrieved because of the large number of patents with common chemical functions. IFI/Plenum also developed a more specific fragmentation code for its Comprehensive Database with occurrence counts and specific operators such as "MUST" and "POSSIBLE".

The Chemical Patent Index (CPI) was developed by the Derwent Information Service. This was a fragmentation code defining not only the functional group but also its position of attachment to the molecule. Between 1970 and 1980, CPI's potential was enhanced, but its use for Markush structures encountered severe limitations: the code proved to be difficult to learn and use. Like the IFI/Plenum code, it resulted in too many false drops and it did not allow reconstruction from the coded record of the complete structure of the indexed compounds.

Thus there was clearly a need for complete and pertinent searches using topological codes. Previously developed for specific compounds, these were now applied to generic patent searching.

Markush DARC: a groundbreaking application

The extension of the DARC system from substructure searching for specific compounds to search and retrieval of patent generic structures began in 1975 in Jacques-Émile Dubois's laboratory with the development of a graphical interface for fragment search and an atom by atom search to obtain the exact number of structures corresponding to the generic structure query.

As of 1982, Dubois joined forces with the French Patent and Trademark Office (INPI) and the French Department of Industry to further develop the DARC system for chemical generic patent search on Telesystemes, the online computation service. This allowed access to Chemical Abstracts Service databases both by text search and by DARC structural search.

In 1983, a contract was entered between the Department of Industry and INPI to "*extend DARC software to the management of structural data of patents*". During the same year, INPI and Telesystemes signed a general agreement whose aims included the development of DARC for its application to patents. The French Department of Research and Industry also sponsored a contract for the development of DARC for Pharmsearch, a pharmaceutical structural database produced by INPI. In 1984, INPI and Derwent Publications Ltd signed a general agreement to cooperate with Telesystemes-Questel to develop their patent databases. In the same year, the Department of Research and Industry asked INPI to produce an integrated search system for patents using the DARC software and Questel computers. In 1985, Derwent and INPI agreed to a 50/50 partnership to finance the development of DARC software for patents. The new software was to handle specific groups, superatoms, free-text and dictionary terms. At the same time, INPI worked to develop Pharmsearch and a contract was signed between INPI and the European Economic Community with the same objective. From 1986 on, contracts were signed between INPI and Telesystemes-Questel to develop DARC for generic patents, and in January 1989, Markush DARC became the first system in the world providing online users with structural access to generic patents.

Markush DARC today

What is it?

Markush DARC is an enhancement of the generic query capabilities of the substructure DARC search system. One of the major problems with Markush structures is matching the representation of a generic group *with the specific structures that derive from it*. To represent these groups, Markush DARC uses a set of 22 "superatoms", each representing a different type of group, such as acyclic hydrocarbons, cyclic systems, metal and others. There is no hierarchical link between superatoms. Some of them are given special "attributes" specifying, as an example, the length of a carbon chain.

How does it work?

The indexing of a chemical generic patent involves different steps: listing the specific values which correspond to the variables in the original structure, listing the generic terms (superatoms) which correspond to these values, and finally listing any attributes (see figure 2 for an example of indexation).

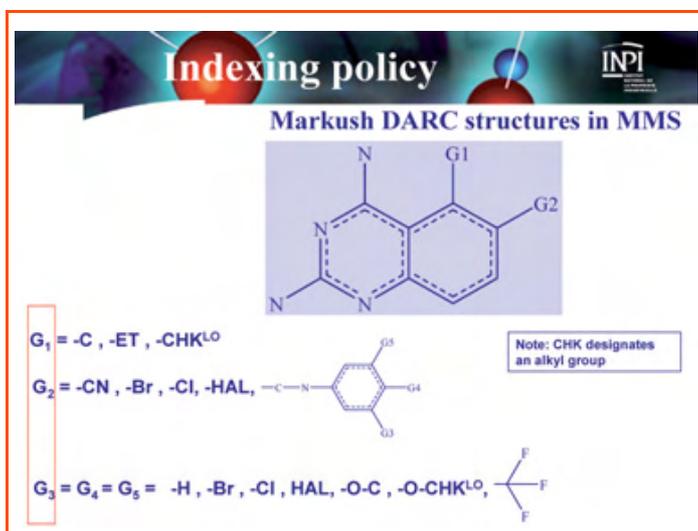


Figure 2 - Indexation of a Markush DARC substructure of the Markush structure seen in figure 1 in the MMS (Merged Markush Service) database jointly produced by Derwent and the French Patent and Trademark Office, INPI.

The structural search consists of two main steps: the first, the RE process (“recherche par Écran” or screen search) is the screening process based on FRELS (Fragments Reduced to Limited Environment) developed by Dubois. These are

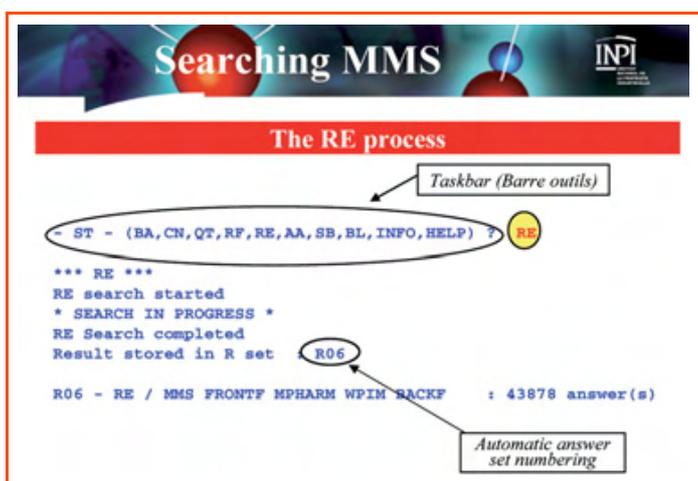


Figure 3 - The first step of a Markush DARC substructure search is the RE (“Recherche par Écran”, French for screen search) process, a screening process based on FRELS.

The process is initiated by selecting “RE” (highlighted above) from the taskbar which appears at the top of the DARC screen. In the illustrated screenshot above, the search yielded 43 878 Markush structures as potential answers, with R06 being the number automatically attributed by the computer to designate this particular answer set. Each answer set is limited to a maximum of 1 million candidates and is obtained from the intersection of the query structure with a list of predefined screens. This constitutes the first of a two-step search process. In the second step, the answer set is narrowed down by a more specific atom by atom search (see figure 4).

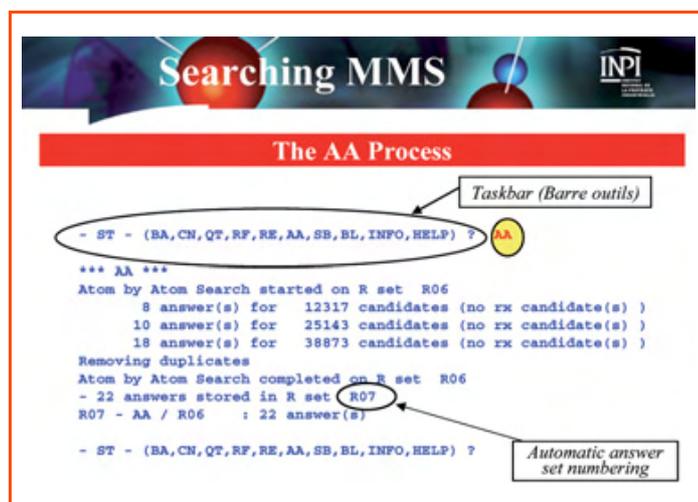


Figure 4 - The second step of a Markush DARC structural search is the iterative atom by atom (AA) search which continues the search started in the RE process (see figure 3).

The more detailed atom by atom process begins by selecting “AA” (highlighted above) from the taskbar at the top of the DARC screen. The 43 878 structures in the answer set R06 found in figure 3 are screened in a step-by-step process in which the computer searches in sections of the RE result set and then removes any duplicates. The AA process in this particular example yields 22 matching structures, which are automatically grouped and numbered as answer set R07.

locally limited fragments defined about a central atom, branching out to two levels [13] (figure 3).

The second step, the AA (“recherche Atome par Atome” or atom by atom) process, conducted on the results from the first step, is an iterative atom by atom search, an exact search of generic chemical structures (figure 4). The structure results can be visualized on the screen in different ways through the step called “VI FO” or Viewing Focus (figure 5).

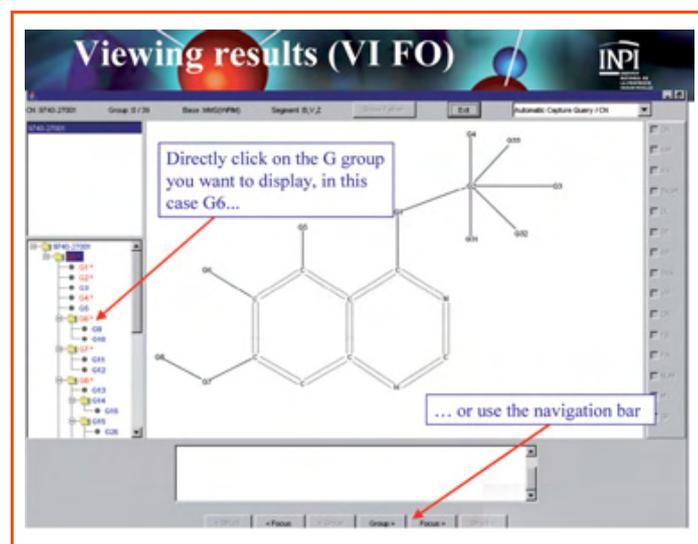


Figure 5 - The VI FO or Viewing Focus is one of the possible visualizations of the DARC display.

The VI FO displayed above is of one of the 22 generic Markush structures found as a result of the RE and AA search processes (see figures 3 and 4) performed on the Markush structure shown in figure 1. The VI FO shows both the molecular skeleton as well as each of the variable substituents or substructures of the generic Markush structure. One can see the latter either by clicking on the G group (column to the left of the screen) one wants to display or by using the navigation bar at the bottom of the screen.

Applications

Two structural databases, MPHARM and WPIM, use Markush DARC.

MPHARM (Markush Pharmsearch) is an INPI (National Institute for Industrial Property) database which includes all pharmaceutical patents issued since 1989 by European, French and US patent offices. Patents issued by the Patent Cooperation Treaty (World Intellectual Property Organisation or WO), UK and Germany were added to the database some years later. A companion bibliographic file PHARM is linked to MPHARM to obtain bibliographic information on patents.

WPIM (World Patents Index Markush) is produced by Derwent; its companion bibliographic file is WPI (Derwent World Patent Index).

Together, these databases provide extensive coverage of chemical patents for the pharmaceutical and chemical industries.

Recent developments

From 1990 to 1992, INPI, Derwent and Questel received a grant from the Commission of the European Communities under the Impact Program. The aim was the further development of the Markush DARC software. The two most notable improvements were the superatom translation attributes and the use of variable attachment positions. The translation makes it possible to match both generic terms against specific instances and specific instances against generic terms. The variable attachment positions improvement enables the user to enter searchable variable positions of attachment in the structure query [14-15].

In October 1994, an agreement to work together to produce a database was signed by INPI and Derwent. This was an important agreement, with three main objectives: to investigate the advisability of creating a jointly produced database, to merge the data so far compiled by each partner into a database referred to as the "new database", to agree to share the property rights in the new database and to exploit it independently. This agreement rules the technical part of the co-production.

From July 1994 to June 1995, a study was conducted by INPI, Derwent, Questel and CAS to "explore the feasibility and cost effectiveness of creating a common Markush file and related software with common ownership". At that point in time, there were two independent systems: STN (Scientific and Technical Information Network) from CAS with Messenger, structural software for Registry and MARPAT (a generic patent database), and Questel with Markush DARC for the MPHARM and WPIM databases. Different scenarios were studied, ranging from partial to complete integration; the latter

would have resulted in a World Markush System and a World Markush Database. After a year of meetings, the project was abandoned.

In 1999 however, an agreement was signed by Derwent and INPI to jointly produce a common database called Merged Markush Service (MMS) and to share the task of indexing the generic patents [16-17] (figure 2). MMS contains 70% Markush structures and 30% single compounds.

Today, the co-production of Markush DARC by INPI and Derwent covers the specific drug French patents from 1961 to 1973, all pharmaceutical French patents (FR), European patents (EP), Patent Cooperation Treaty (WO), American patents (US) since 1978, British (GB) and German (DE) patents since 1980 and Chinese patents (CN) since 2000. All in all, some 1 600 000 pharmaceutical patent structures are covered, a number that is continually increasing.

References

- [1] Markush E.A., Patent Office 1506 316, August 26 1924, Application filed January 9 1923, Serial 611 637.
- [2] Sibley J.F., *J. Chem. Inf. Sci.*, **1991**, 31, p. 5.
- [3] Ebe T., Sanderson K.A., Wilson P.S., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 31.
- [4] Milne G.W., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 30.
- [5] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1966**, 263(C), p. 764.
- [6] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1966**, 263(C), p. 1245.
- [7] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1967**, 264(C), p. 348.
- [8] Dubois J.-E., Laurent D., Viellard H., *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1967**, 264(C), p. 1019.
- [9] Dubois J.-E., Viellard H., *Bull. Soc. Chim.*, **1968**, 3, p. 900.
- [10] Dubois J.-E., Viellard H., *Bull. Soc. Chim.*, **1971**, 3, p. 839.
- [11] Dubois J.-E., Bonnet J.-C., Goldwasser D., Attias R., The DARC system: a chemical information system *EURIM II*, 23-25 March 1976, Proceedings edited by W.E Batten, p. 135.
- [12] Simmons E.S., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 45.
- [13] Schmuft N.R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 53.
- [14] O'Hara M.P., Pagis C., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31, p. 59.
- [15] Benichou P., Klimczak C., Borne P., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, 37, p. 43.
- [16] Marx B., *La Propriété industrielle, Sources et Ressources d'Information*, Nathan Université, Paris, **2000**, p. 68.
- [17] Dickens D., Buffet P., Takashima Y., *CSA Newsletter Autumn 2003*, International Chemical Conference, Nîmes, 22 oct. **2003**.



Bernard Marx

was Former Vice-President of the Documentation and Information Department, INPI (Institut National de la Propriété Industrielle, France)*.

* 49 rue de la Convention, 75015 Paris.
E-mail: bemarx@wanadoo.fr

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !

Des surfaces d'électrodes modifiées aux polymères conducteurs

L'impulsion de Jacques-Émile Dubois dans le démarrage des études de surfaces organiques

Michel Delamar et Pierre-Camille Lacaze

À la fin des années 50, faisant suite aux travaux qu'il avait initiés à l'Institut de Chimie de Sarrebrück après la fin de la guerre, J.-E. Dubois, récemment nommé professeur à la Faculté des sciences de Paris, créait un nouveau laboratoire avec pour thématique principale l'étude de la réactivité des composés organiques. Intitulé à juste titre « Laboratoire de chimie organique physique », c'était la première fois en France qu'un laboratoire prenait cette dénomination en chimie organique. Probablement faut-il y voir une influence anglo-saxonne, acquise lors d'un séjour post-doctoral dans le laboratoire d'Ingold, mais aussi un penchant prononcé pour une approche multidisciplinaire de la chimie.

La réactivité des oléfines, abordée sous l'angle de la bromation, y constituait l'un des thèmes majeurs, encore très éloigné de celui des surfaces. Dans le contexte de la fin des années 50, il s'agissait en fait de réactions extrêmement rapides, difficilement mesurables avec les moyens expérimentaux de l'époque, et l'originalité de J.-E. Dubois était d'avoir conçu un montage électrochimique automatisé permettant d'atteindre des constantes de vitesse du second ordre très élevées. Pour cela, la vitesse globale de la réaction était ralentie en faisant réagir du brome en solution à des concentrations extrêmement faibles par rapport à celle de l'oléfine. Produit par électrolyse, le brome était maintenu à une concentration constante de l'ordre de 10^{-6} M/L, grâce à l'utilisation couplée d'un électrolyseur et d'un capteur potentiométrique de concentration, constitué par un couple de deux électrodes indicatrices de platine polarisées. Un système électronique d'asservissement commandait la délivrance et la maintenance dans le réacteur d'une concentration en brome constante.

L'utilisation d'électrodes isométriques polarisées en chimie analytique n'était pas courante et constituait également pour l'époque une première, la méthode traditionnelle étant la potentiométrie à courant nul, caractérisée classiquement par une paire « électrode de référence-électrode métallique » pour l'analyse des phénomènes d'oxydo-réduction, ou encore « électrode de référence-électrode de verre » pour les dosages du type acide-base. Sur le plan pratique, le nouveau système présentait de nombreux avantages. Compte tenu de sa très grande généralité d'utilisation en chimie analytique, l'emploi de deux électrodes de platine polarisées se révélait efficace aussi bien pour des dosages d'acidimétrie que d'oxydo-réduction. Cette méthode, dénommée par J.-E. Dubois polarovolttrie (contraction de polarisation et de voltmètre) [1] s'avéra tellement séduisante qu'elle fit l'objet d'une valorisation importante, concrétisée par la réalisation par J.-E. Dubois et W. Walisch du « Titravit® » (titrimètre semi-automatique électronique, constitué d'un voltmètre différentiel et d'un système de polarisation des électrodes)

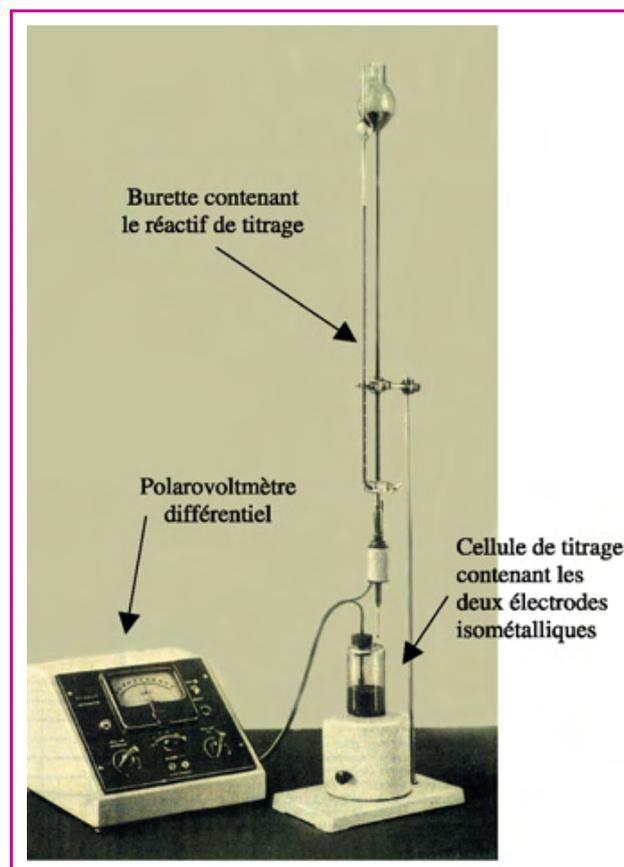


Figure 1 - Dispositif de titrage commercialisé par Prolabo sous le nom de Titravit® en 1953.

construit et diffusé à l'époque par Prolabo, filiale de Rhône-Poulenc (figure 1).

Outre ses atouts sur le plan analytique, le système à deux électrodes polarisées présentait par ailleurs par sa faible valeur d'impédance un avantage considérable du point de vue électronique, qui le rendait compatible avec les systèmes de mesure de l'époque et en permettait plus facilement l'automatisation. C'est précisément ce système électronique qui fut adapté pour la réalisation du « concentrostat coulométrique » utilisé pour la mesure des cinétiques rapides [2]. En dépit de ces nombreux avantages, le système d'électrodes isométriques pêchait malheureusement par un manque de reproductibilité des potentiels, dû à un empoisonnement chronique des surfaces d'électrodes, ce qui pouvait constituer un handicap en matière d'automatisation. Un moyen simple de remédier à cet inconvénient consistait alors à effectuer avant

toute mesure un conditionnement de la surface du métal en effectuant par exemple un traitement oxydant dans un bain d'acide nitrique concentré.

C'est probablement à partir de ces observations que J.-E. Dubois a pressenti toute l'importance qu'il pouvait y avoir de mieux comprendre les modifications de surface se produisant sur une électrode polarisée en vue d'un meilleur contrôle des potentiels, pareille connaissance de ces phénomènes ne pouvait être que bénéfique pour l'amélioration des mesures cinétiques.

Le hasard a alors fait qu'étant en parallèle à l'époque directeur de la DRME (Direction des recherches et moyens d'essais au ministère de la Défense), il ait rencontré Robert Courtel, responsable du département des moteurs à l'Institut Français du Pétrole (IFP) et grand spécialiste en France du frottement mécanique. Ce dernier avait mis au point un dispositif de microtribométrie, permettant de mesurer en continu un coefficient de frottement résultant du déplacement très lent d'un microfrotteur sur une surface métallique, en quelque sorte l'ancêtre de l'AFM (« atomic force microscopy »), aujourd'hui utilisé pour mesurer des forces latérales de frottement à l'échelle nanométrique ! J.-E. Dubois saisit tout de suite l'intérêt que l'on pouvait espérer de l'adaptation d'une telle technique à l'électrochimie et convainquit très rapidement R. Courtel de collaborer avec le laboratoire pour concevoir un appareil de mesure de microfrottement capable de caractériser en temps réel et *in situ* les modifications de surface d'une électrode soumise à une polarisation de potentiel.

Le succès n'était pas garanti *a priori*, mais l'idée s'avéra extrêmement fructueuse et les premières expériences conduisirent à des résultats étonnants, à la fois par la richesse des informations obtenues et par la simplicité de l'expérimentation. La méthode de « polaromicrotribométrie » combinant polarisation électrique d'une électrode et microfrottement était née [3] (figure 2). Toute modification de surface, révélée par une variation importante du coefficient de frottement, pouvait être détectée en temps réel, en régime potentiodynamique ou galvanostatique.

Deux exemples particulièrement significatifs ont démontré la pertinence de la méthode et ont permis de mettre en évidence des modifications de surface jusqu'alors insoupçonnées, et de les corréliser à une réaction de surface particulière :

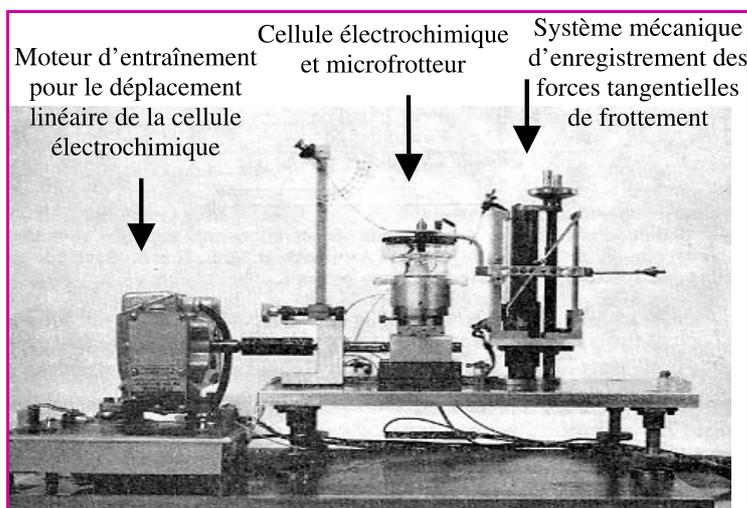


Figure 2 - Polaromicrotribomètre en 1968.

- Le premier est celui de la transformation chimique d'une surface d'or polycristalline qui, sous l'effet d'une polarisation anodique, passe de l'état métal à celui d'oxyde. De façon étonnante, la transformation chimique s'accompagne d'un saut très élevé et quasi instantané du coefficient de frottement dès que le potentiel de l'anode a franchi le seuil correspondant à l'oxydation électrochimique de l'or.
- Le second est celui de la réaction de Kolbe, l'une des toutes premières réactions connues d'électrosynthèse organique, vieille de plus d'un siècle, qui a beaucoup intrigué les électrochimistes. La réaction bien connue de la production d'alcane par oxydation d'ions carboxylates présente effectivement des particularités étonnantes. Tout d'abord cette réaction ne se produit que sur électrode de platine et avec une surtension anodique très élevée. Bizarrement, lorsqu'on effectue l'électrolyse des ions acétates en opérant à courant constant, le potentiel de l'électrode reste fixé au potentiel d'oxydation de l'eau (aux alentours de 1 volt) et on observe un dégagement gazeux composé principalement d'oxygène, correspondant à la réaction classique de décomposition de l'eau. Ce n'est qu'après un temps d'induction relativement long que le dégagement d'oxygène disparaît, remplacé par un dégagement d'éthane et de CO₂, caractéristique de la réaction de Kolbe, en même temps que le potentiel de l'électrode subit une augmentation forte de plus d'un volt.

Pourquoi ce changement de mécanisme ? De nombreuses théories avaient été émises, notamment celles impliquant l'adsorption des radicaux acétates sur les oxydes de platine, favorisant la dimérisation. Tout le monde se satisfaisait de cette interprétation conforme aux idées de l'époque et l'on aurait aisément pu en rester là. C'est alors que J.-E. Dubois eut l'idée d'explorer la surface du platine soumise à un courant d'électrolyse en utilisant cette nouvelle méthode de microfrottement qui venait tout juste d'être mise au point au laboratoire. Cette technique, qui présentait l'avantage de permettre une analyse de la surface sur des périodes de temps relativement longues, révéla tout de suite, dans la zone de transition correspondant au changement de mécanisme, une modification progressive du coefficient de frottement. Celui-ci passait d'une valeur très élevée, caractéristique des oxydes de platine, à une valeur très faible indiquant un recouvrement de la surface d'oxyde par d'autres espèces chimiques. L'hypothèse, retenue par la littérature en vigueur, de l'adsorption des radicaux acétates sur la surface oxydée en était-elle bien l'explication ? L'analyse de la surface par spectrométrie de photoélectrons induits par l'absorption de rayons X (XPS ou « X-ray photoelectron spectroscopy ») et par spectroscopie infrarouge (IR), toutes deux également des nouveautés analytiques que J.-E. Dubois avait implantées au laboratoire pour les études de surface, démontrèrent alors, et ceci de façon totalement imprévisible, que l'électrode était recouverte par un film de polyéthylène. Ce film avait changé la nature physicochimique de la surface métallique, qui d'hydrophile devenait hydrophobe. L'explication de la réaction de Kolbe venait d'être trouvée : le film relativement épais, environ 1 µm d'épaisseur, mais extrêmement poreux, possède le comportement d'une membrane semi-perméable. Contrairement aux molécules d'eau, empêchées d'atteindre la surface de platine du fait du caractère très hydrophobe de cette membrane, les ions acétates pénètrent sans difficulté par migration sous l'effet du champ électrique et peuvent donc s'oxyder en libérant les radicaux méthyles,

qui ensuite se couplent pour donner le carbure saturé correspondant [4].

On peut considérer que ce sont ces premiers travaux sur les surfaces d'électrodes qui ont convaincu et incité J.-E. Dubois à développer les recherches sur les surfaces de façon plus systématique en se dotant de moyens d'analyse adaptés. De nouvelles voies de recherches ont ainsi été développées dès les années 70, avec notamment la mise au point des premières réactions d'électropolymérisation, conduisant au dépôt par voie électrochimique de films de polymères homogènes et adhérents sur une surface d'électrode.

Le premier brevet d'invention dans ce domaine concerne la réaction d'électropolymérisation de phénols diversement substitués, conduisant à la formation de films polymères du type polyoxyde de phénylène (PPO) [5]. Ces films, extrêmement adhérents au substrat, confèrent à la surface de l'électrode des propriétés spécifiques utilisables en catalyse ou pour la protection contre la corrosion dans le cas de métaux oxydables tels que le fer, le zinc, le cuivre... Cette méthode d'électropolymérisation, particulièrement souple d'utilisation, a été par la suite très largement reprise par d'autres groupes de chercheurs, et les propriétés des polyphénylènes oxydés, déposés sous forme de films très minces, sont désormais couramment utilisées pour des applications variées. Plus de vingt ans après, les films de PPO et leurs dérivés sont encore utilisés pour leurs propriétés électriques [6ab], pour la protection contre la corrosion [6cd] et également pour des applications dans le domaine des biocapteurs [6e-h].

Parallèlement à ces recherches sur l'électropolymérisation, les propriétés électriques de divers films polymères, dopés ou non dopés par des espèces ioniques, ont également été étudiées d'un point de vue fondamental. Une collaboration établie avec le Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) à Saclay a conduit entre autres, en 1973, à la découverte d'un dispositif en couche mince électro- et photoémisif, probablement la première diode à couche mince organique capable de fonctionner sous vide comme une cathode froide à émission d'électrons et de photons [7].

L'un des grands mérites de J.-E. Dubois est d'avoir pressenti très tôt, dès les années 60, toute l'importance qu'il pouvait y avoir à mieux connaître la réactivité chimique des surfaces, alors que rien ne laissait supposer que celles-ci deviendraient par la suite un axe majeur d'étude des matériaux. Une fois de plus, c'est sa grande curiosité scientifique, combinée à une intuition et une vision exceptionnelles qui l'avaient conduit à développer au laboratoire des recherches qui sortaient du cadre des études en cours. C'est grâce à son impulsion que le laboratoire a poursuivi et diversifié ses recherches sur les surfaces et les interfaces de nature organique, justifiant une nouvelle incarnation de l'acronyme ITODYS (Institut de TOpologie et

de DYnamic des Systèmes) en laboratoire « Interfaces, Traitements, Organisation et DYnamic des Systèmes » plus conforme aux orientations récentes. Parmi celles-ci, nous rappellerons, sous forme d'encadrés succincts, les travaux récents sur les polymères conducteurs et leurs applications dans le domaine de la protection des métaux oxydables, l'étude de biocapteurs, de transistors organiques, de nano-objets et de leurs applications (nanofils synthétisés par voie électrochimique, nanoparticules hybrides fonctionnalisées, nanoparticules de métaux nobles et leurs propriétés optiques, résultant de l'excitation de plasmons de surface localisés).

Références

- [1] a) Dubois J.-E., Walisch W., *C. R. Acad. Sci.*, **1956**, 242, p. 1161 ; b) Dubois J.-E., Lacaze P.-C., *Anal. Chim. Acta*, **1965**, 33, p. 403.
- [2] a) Walisch W., Dubois J.-E., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, p. 1028 ; b) Dubois J.-E., Mouvier G., *C. R. Acad. Sci.*, **1962**, 255, p. 1104 ; c) Dubois J.-E., Ropars M., Fresnet P., *J. Chim. Phys.*, **1965**, 62, p. 856.
- [3] a) Cesbron J.M., Courtel R., Dubois J.-E., Herlem M., Lacaze P.-C., *C. R. Acad. Sci.*, **1968**, 266, p. 1667 ; b) Dubois J.-E., Lacaze P.-C., Courtel A., Hermann C.C., Maugis D., *J. Electrochem. Soc.*, **1975**, 122, p. 1454 ; c) Delamar M., Lacaze P.-C., Dubois J.-E., *J. Chim. Phys.*, **1978**, 75, p. 182.
- [4] Bruno F., Dubois J.-E., *Electrochim. Acta*, **1972**, 17, p. 1161.
- [5] a) Bruno F., Pham M.C., Dubois J.-E., *Electrochim. Acta*, **1977**, 22, p. 451 ; b) Pham M.C., Lacaze P.-C., Dubois J.-E., *J. Electroanal. Chem.*, **1978**, 86, p. 147 ; c) Lacaze P.-C., Pham M.C., Delamar M., Dubois J.-E., *J. Electroanal. Chem.*, **1980**, 108, p. 9.
- [6] a) Carley R.L., Thomas R.E., Irene E.A., Murray R.W., *J. Electroanal. Chem.*, **1990**, 290, p. 79 ; b) Kane T.E., Angelico V.J., Wysocki V.H., *Langmuir*, **1997**, 13, p. 6722 ; c) Mengoli G., Musiani M.M., *Progress in Organic Coatings*, **1994**, 24, p. 237 ; d) Andian L.G., Garces P., Cases F., *Corrosion Science*, **2002**, 44, p. 2805 ; e) Barlett P.N., Cooper J.M., *J. Electroanal. Chem.*, **1993**, 362, p. 1 ; f) Christie I.M., Vadjamas P., Loyd S., *Anal. Chim. Acta*, **1993**, 274, p. 91 ; g) Chen X., Matsumoto N., Hu Y., Wilson G.S., *Anal. Chem.*, **2002**, 74, p. 368 ; h) Panasyuk T.L., Mirsky V.M., Piletsky S.A., Wolfbeis O.S., *Anal. Chem.*, **1999**, 71, p. 4609 ; i) Nakabayashi Y., Wakuda M., Imai H., *Anal. Sci.*, **1998**, 14, p. 1069 ; j) Kienle S., Lingler S., Kraas W., Offenhasser A., Knoll W., Jung G., *Biosensors and Bioelectronics*, **1997**, 12, p. 779 ; k) Stern E., Jay S., Bertram J., Boese B., Kretschmar I., Turner-Evans D., Dietz C., LaVan D.A., Malinski T., Fahmy T., Reed M.A., *Anal. Chem.*, **2006**, 78, p. 6340.
- [7] a) Tourillon G., Lacaze P.-C., Dubois J.-E., *Thin Solid Films*, **1980**, 68, p. 357 ; b) Dubois J.-E., Lacaze P.-C., Massignon D., Le Gressus C., Brevet CEA-ANVAR n° 73 03312, **1973**, France, États-Unis.



P.-C. Lacaze

Pierre-Camille Lacaze
est professeur émérite
et ancien directeur de
l'ITODYS*.

Michel Delamar
est professeur et directeur
de l'ITODYS*.



M. Delamar

* Université Paris Diderot-Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse,
75005 Paris.
Courriels : lacaze@univ-paris-diderot.fr,
delamar@univ-paris-diderot.fr
www.itodys.univ-paris7.fr

« Comment ça marche ? »

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

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

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

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

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



L'électrochimie moléculaire portée à ses limites

Des cinétiques nanosecondes à l'exploration dynamique d'objets nanométriques

Christian Amatore, Emmanuel Maisonhaute et Bernd Schöllhorn

Résumé

Cet article illustre un champ d'applications fondées sur l'électrochimie nanoseconde, expliquant comment celle-ci ouvre un nouveau concept pour l'exploration topologique et dynamique du nanomonde. Y sont décrits les verrous fondamentaux et technologiques qu'il a fallu faire sauter pour obtenir une résolution temporelle nanoseconde, puis l'étude de la vitesse du transfert d'électron dans des fils moléculaires conjugués autoassemblés sur une électrode et la dynamique de propagation d'un signal à l'intérieur d'un dendrimère redox. Sur l'exemple de la cavitation acoustique, il est montré que des objets non électroactifs évoluant de manière complexe au-dessus de la surface peuvent néanmoins être visualisés indirectement *via* les modifications du flux que leurs mouvements induisent. Nous concluons en anticipant théoriquement ce que pourrait devenir l'électrochimie si l'on pouvait la pratiquer en temps réel sur une collection réduite de nanoobjets électroactifs.

Mots-clés

Électrochimie ultra-rapide, électronique moléculaire, fils moléculaires, dendrimères, cavitation.

Abstract

Molecular electrochemistry pushed to its limits: from nanosecond kinetics to the dynamic study of nanometric objects

This article illustrates a range of applications based on nanosecond electrochemistry and explains how this leads to a new concept for topological and dynamic exploration of the nanoworld. First we describe the fundamental and technological problems to unravel. Then, we focus on the electron transfer rate in molecular wires anchored onto an electrode and the dynamical signal propagation inside a redox dendrimer. Next, by the example of acoustic cavitation, we show that non electroactive objects moving in a complex manner above the surface may nevertheless be indirectly observed through the modification of the flux that their movements induce. We conclude this paper by anticipating theoretically what electrochemistry might become if it could be performed in real time onto a reduced collection of electroactive nanoobjects.

Keywords

Ultrafast electrochemistry, molecular electronics, molecular wires, dendrimers, cavitation.

Accéder à des échelles de temps de plus en plus courtes a toujours été un enjeu majeur en cinétique et en particulier en électrochimie moléculaire, car cela permet d'isoler des intermédiaires réactionnels de plus en plus instables, et donc d'obtenir des informations essentielles sur des mécanismes complexes. Or ces dernières années, l'électrochimie a vu son champ d'investigation s'étendre aux systèmes nanométriques, avec des possibilités d'applications extrêmement variées allant des systèmes biologiques aux dispositifs électroniques moléculaires [1]. Pour que de tels dispositifs soient intéressants quantitativement parlant, il est nécessaire d'obtenir un contrôle du transfert de l'information à des échelles spatiales nanométriques et à des fréquences caractéristiques dans le domaine du gigahertz. Même si beaucoup d'équipements électroniques fonctionnent aujourd'hui au GHz, obtenir des données expérimentales électrochimiques dans ces gammes de temps et d'espace n'est pas aisé car, à la différence des pistes électroniques, une solution électrolytique est un milieu très résistif, et l'information est d'autant plus filtrée par les effets de chute ohmique de potentiel que la gamme de temps est courte [2-3]. Nous décrirons donc en premier lieu comment surmonter cette difficulté en construisant

une instrumentation spécifique reposant conjointement sur l'emploi d'électrodes micrométriques d'une part, et d'un potentiostat ultra-rapide à compensation électronique de la chute ohmique d'autre part. Nous appuyant sur cette instrumentation, nous montrerons ensuite comment examiner la dynamique d'objets nanométriques de plus en plus complexes allant de simples fils moléculaires (à une dimension) vers des dendrimères électroactifs (à trois dimensions). Nous montrerons enfin, sur l'exemple de bulles acoustiques, que l'électrochimie nanoseconde permet également de visualiser des microobjets évoluant extrêmement vite au voisinage d'une électrode, avant d'extrapoler vers l'un des grands enjeux futurs de l'électrochimie rapide : la détection de transferts d'électrons individuels.

Comment la chute ohmique détruit l'information

Pour extraire une information cinétique, la fenêtre temporelle durant laquelle la perturbation électrochimique est appliquée (souvent une perturbation en potentiel pour les méthodes les plus classiques) doit être ajustée de manière à

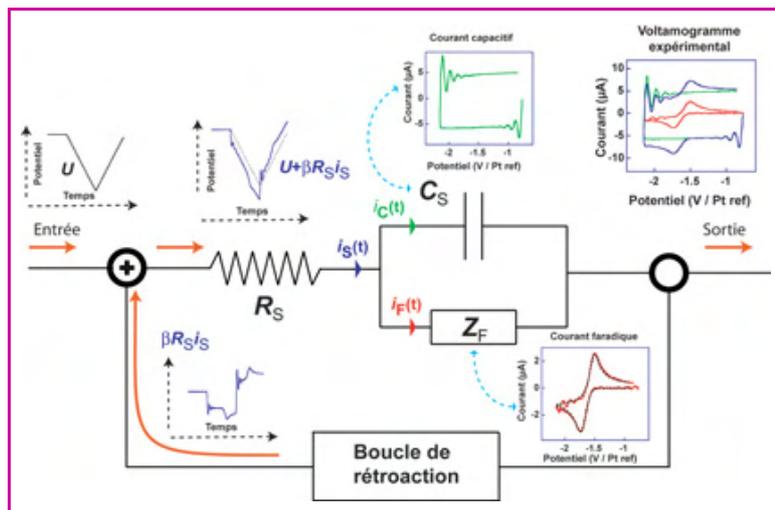


Figure 1 - Schéma électrique équivalent simplifié d'une cellule électrochimique et principe de la compensation de chute ohmique.

Les voltammogrammes expérimentaux sont ceux obtenus pour une électrode d'or de $2,5 \mu\text{m}$ de rayon dans une solution d'acétonitrile + $0,9 \text{ M}$ tétraéthylammonium tétrafluoroborate en présence (en bleu) ou en absence (en vert) d'anthracène. Le voltammogramme faradique obtenu par soustraction est représenté en rouge. Vitesse de balayage : $1,96 \text{ MV}\cdot\text{s}^{-1}$; Z_F : impédance faradique contenant l'information électrochimique ; C_S : capacité de l'électrode ; R_S : résistance de la solution. U (en noir) est la tension fournie par le générateur, $\beta R_S i_S$ (bleu) est le potentiel réinjecté à l'entrée du système ; $U + \beta R_S i_S$ est la tension effectivement appliquée aux bornes de la cellule électrochimique.

atteindre le temps de demi-vie de l'événement chimique à observer. Or, cette perturbation n'est pas appliquée directement au système investigué mais à travers un ensemble complexe constituant l'interface électrochimique (figure 1). L'information électrochimique est généralement entièrement

contenue dans l'impédance faradique Z_F , la capacité de double-couche C_S ne reflétant que la compensation de la charge de surface imposée à l'électrode par les ions de l'électrolyte [4]. Cependant, dès qu'un courant passe dans la cellule électrochimique, une chute ohmique de potentiel se produit à travers la résistance de la solution R_S . Par conséquent, la différence de potentiel appliquée effectivement aux bornes de Z_F n'est pas celle attendue, $U(t)$, mais devient $U(t) - R_S i_S(t)$, où $i_S(t)$ est le courant global traversant la cellule, c'est-à-dire la somme du courant faradique $i_F(t)$ et du courant capacitif $i_C(t)$. Or, pour pouvoir extraire directement une information, une précision meilleure que 10 mV est requise sur le potentiel [5-6]. De plus, de par les pertes ohmiques, les courants faradiques et capacitifs deviennent couplés, ce qui complique leur séparation *a posteriori*. Ces effets sont particulièrement accentués aux faibles gammes de temps car les densités de courants y sont les plus importantes (voir encadré).

Pour expliciter le principe de notre approche, considérons l'équivalent électrique le plus simple de toute cellule électrochimique. Celui-ci fait intervenir la résistance de la solution R_S , la capacité C_S ainsi que l'impédance faradique Z_F . À l'aide d'une boucle de rétroaction, une fraction $\beta R_S i_S$, voire la totalité ($\beta = 1$) de la chute ohmique, est réinjectée et superposée au signal d'entrée [7-9]. Par conséquent, en voltamétrie cyclique, la rampe de potentiel appliquée aux bornes de Z_F , auparavant distordue à cause de la chute ohmique, redevient linéaire. Pour que cette méthode soit efficace, il faut cependant que le temps de transit et de traitement de l'information dans le système {potentiostat + cellule électrochimique}, soit

À titre d'exemple, considérons des conditions expérimentales classiques, dans lesquelles une solution contient une espèce électroactive en concentration 1 mM . Avec une électrode de rayon 1 mm et pour une vitesse de balayage $v = 1000 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ en voltamétrie cyclique, le courant est de l'ordre de 1 mA ; pour un électrolyte classique, la chute ohmique vaut alors à peu près $0,5 \text{ V}$ et la constante de temps de l'électrode $\tau = R_S C_S$ vaut $0,15 \text{ ms}$. Extraire toute information quantitative est donc exclu dans ce cas.

Or, pour une électrode disque de rayon r_0 , les lignes de courant sont radiales, si bien que la résistance de cellule R_S , c'est-à-dire la résistance du cône de solution comprise entre celle-ci et une électrode de référence de grandes dimensions, s'exprime par :

$$R_S = \frac{\rho}{4r_0} \quad (1)$$

où ρ est la résistivité de la solution électrolytique.

Lorsque la couche de diffusion est petite devant r_0 (un cas extrême étant un composé moléculaire délibérément greffé sur l'électrode comme nous l'envisagerons ci-après), les lignes de diffusion sont orthogonales à l'électrode, le courant faradique étant donc proportionnel à πr_0^2 , de même que le courant capacitif puisque $C_S \propto \pi r_0^2$. Par conséquent, le terme de chute ohmique $R_S i_S$, mais aussi la constante de temps $R_S C_S$ diminuent de manière proportionnelle avec le rayon. Dans les mêmes conditions que précédemment, mais cette fois-ci avec une électrode de rayon $5 \mu\text{m}$, on obtient $R_S i_S = 2,5 \text{ mV}$, et $\tau = 750 \text{ ns}$, c'est-à-dire que l'on peut accéder directement aux gammes temporelles submicrosecondes.

On peut ainsi penser que pour augmenter encore la vitesse de balayage, il suffit de travailler avec des électrodes submicrométriques, ce qui est réalisable aujourd'hui. Cependant, à partir d'une certaine taille critique, le gain apporté par une diminution de taille ne diminue plus linéairement avec r_0 . En effet,

de par les imperfections du dispositif expérimental, se trouve en parallèle avec la capacité de double couche C_S une capacité parasite C_{par} constante, dont la valeur (autour de 1 pF) peut devenir comparable ou même supérieure à celle de l'électrode lorsque la taille de cette dernière diminue. τ s'exprime donc en fait par :

$$\tau = R_S C_S = \frac{\rho}{4} \left(\pi r_0 C_{S, \text{surf}} + \frac{C_{\text{par}}}{r_0} \right) \quad (2)$$

où $C_{S, \text{surf}}$ représente la capacité de double couche par unité de surface.

La valeur de r_0 minimisant τ est donc donnée par :

$$r_0^{\text{opt}} = \sqrt{\frac{C_{\text{par}}}{\pi C_{S, \text{surf}}}} \quad (3)$$

et
$$\tau^{\text{opt}} = \frac{\rho}{2\sqrt{\pi C_{S, \text{surf}} C_{\text{par}}}} \quad (4)$$

Ces relations mettent en évidence deux points cruciaux :

- Pour des tailles plus petites que r_0^{opt} , diminuer le rayon de l'électrode n'abaisse pas la constante de temps, tout en accroissant les difficultés expérimentales : préparation de l'électrode, courants parfois faibles et donc difficiles à détecter en régime transitoire ultra-rapide, etc.,

- Notre approche montre qu'en fait, ce sont les capacités parasites qui fixent la constante de temps minimale du système. Il est donc de première importance de les minimiser si l'on veut diminuer la fenêtre temporelle. Parallèlement, le bruit électronique (qui tend à être amplifié lorsque l'on travaille à forte compensation de chute ohmique) et l'instabilité du montage diminueront également. L'approche que nous avons choisie consiste donc à utiliser des électrodes micrométriques, mais en compensant électroniquement et en temps réel la chute ohmique comme indiqué sur la figure 1.

le plus court possible. Or, la vitesse de transit de l'information est au maximum celle de la lumière : 1 ns correspond ainsi à 30 cm. Pour que la superposition en entrée reste en phase aux échelles nanosecondes, il faut donc que la taille de l'ensemble {cellule électrochimique + électronique} soit la plus petite possible (centimétrique au maximum), et également que les amplificateurs opérationnels utilisés possèdent une bande passante assez large. De plus, il est fondamental dans le design du potentiostat de minimiser les capacités parasites, comme rappelé ci-dessus. En mettant en œuvre cette approche, nous avons pu atteindre des vitesses de balayage maximales allant jusqu'à $2,5 \times 10^6 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ sans observer de distorsion sur les courbes voltamétriques obtenues. Cela correspond à une constante de temps de seulement 6 ns pour le potentiostat dans les conditions standard de l'électrochimie. En considérant un coefficient de diffusion habituel de l'ordre de $1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$, les couches de diffusion alors créées sont nanométriques. Ce constat justifie l'utilisation de l'électrochimie rapide pour l'étude d'objets ou d'interfaces de tailles extrêmement réduites [8].

Transfert d'électron dans les fils moléculaires

Obtenir un transfert d'électron efficace sur une longue distance est extrêmement important pour de nombreux systèmes biologiques et matériaux organiques élaborés. Bien que des méthodes dans lesquelles une molécule unique est positionnée entre deux électrodes, aient été décrites, elles sont néanmoins encore délicates à mettre en œuvre et peu reproductibles. Une alternative intéressante consiste à utiliser les méthodes d'autoassemblage pour greffer le composé moléculaire à tester sur une électrode, mais à remplacer la seconde électrode par un centre redox couplé au fil moléculaire de manière covalente, si bien qu'un montage électrochimique classique peut être utilisé [10-11]. À l'aide de cette approche, le transfert d'électron à travers des chaînes saturées a déjà été étudié de manière extensive car dans ce cas, pourvu que la chaîne ne soit pas trop réduite, les vitesses de transfert sont suffisamment lentes pour être déterminées grâce à des montages électrochimiques, certes précis, mais classiques. Dans les systèmes électrochimiques, l'efficacité du transfert d'électron conditionne la valeur de la constante de transfert hétérogène k_{ET} (en s^{-1}) entre l'électrode et le centre redox à travers le pont moléculaire. Une simple considération de couplage orbitalaire prédit que pour des distances assez longues, k_{ET} doit décroître exponentiellement avec la distance d séparant les deux entités entre lesquelles s'effectue le transfert d'électron :

$$k_{\text{ET}} = k_{\text{ET}}^{\text{max}} \exp(-\lambda d) \quad (5)$$

Plusieurs études ont confirmé cette prédiction, le facteur d'atténuation λ mesuré étant de l'ordre de 1 \AA^{-1} à travers des ponts non conjugués comme les chaînes alkyles par exemple, ce qui conduit à des propriétés peu intéressantes technologiquement parlant. Par conséquent, des efforts poussés sont actuellement faits pour fabriquer des ponts conjugués possédant des propriétés de transport électronique comparables à celles des métaux. Cependant, à cause des limitations des méthodes électrochimiques traditionnelles, les mesures directes des constantes de vitesses correspondantes étaient impossibles auparavant.

Pour démontrer les performances de la voltamétrie cyclique dans le domaine du mégavolt par seconde, nous avons mesuré la constante de vitesse du composé 1 représenté

figure 2a [12]. Aux faibles vitesses de balayage v , k_{ET} est suffisamment importante par rapport au temps caractéristique $\theta = RT/Fv$ de la voltamétrie ($k_{\text{ET}}\theta \gg 1$), de sorte qu'à chaque instant la population des centres redox est en moyenne en équilibre thermodynamique avec le potentiel de l'électrode (R est la constante des gaz parfaits, T la température et F la constante de Faraday). Cela se traduit voltamétriquement par un faible écart entre les potentiels de pic aller et retour (figure 2d) [5].

Quand v augmente, θ devient de plus en plus petit, si bien que $k_{\text{ET}}\theta \ll 1$ peut être réalisé, tout au moins s'il est possible d'accéder à des vitesses de balayage suffisamment grandes. Cette condition se traduit par un écart croissant des potentiels de pics par rapport à leurs valeurs d'équilibre. Ce comportement est caractéristique d'une transition vers un régime cinétique dans lequel le transfert d'électron devient limitant et gouverne le comportement voltamétrique de la monocouche (figure 2e). Une telle transition entre les régimes lent et rapide est facilement identifiable et mesurable expérimentalement. Elle permet par conséquent une détermination précise de k_{ET} (figure 2c). Pour le composé 1, on trouve ainsi $k_{\text{ET}}^{\text{ox}} = 4 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ et $k_{\text{ET}}^{\text{red}} = 3,5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ respectivement pour les vitesses d'oxydation et de réduction de la monocouche, ce qui atteste d'un très fort couplage électronique entre les centres ferrocène et la surface d'or. Lorsque l'on augmente la taille du pont moléculaire d'une seule unité phénylènevinylène (composé 2, figure 2b), on obtient $k_{\text{ET}}^{\text{ox}} = 2 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ et $k_{\text{ET}}^{\text{red}} = 1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$. La diminution de la constante de vitesse avec l'augmentation de longueur du pont est donc de fait extrêmement faible. Par comparaison, pour une même augmentation de longueur avec des chaînes alkyles [13], on observerait une diminution de k_{ET} par un facteur supérieur à 1 000. Cela confirme que les oligophénylènevinylènes sont effectivement de bons candidats pour réaliser des fils moléculaires efficaces, étant à la fois extrêmement bons conducteurs électroniques et faciles à synthétiser [14].

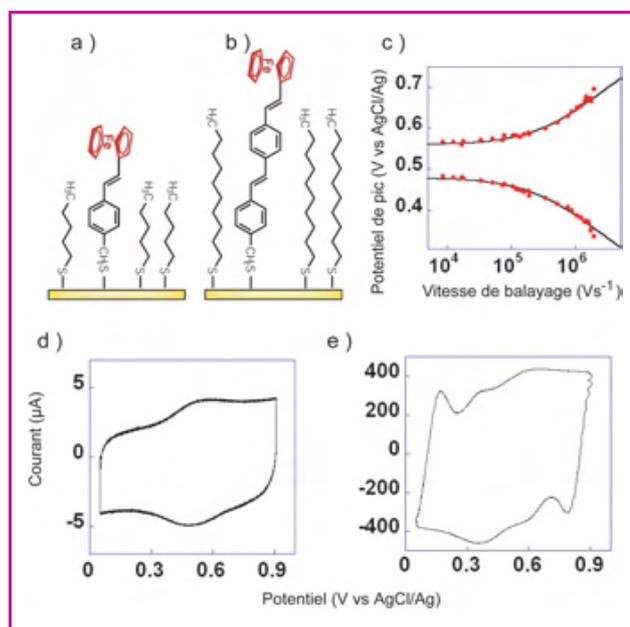
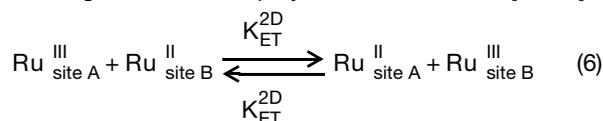


Figure 2 - Monocouches autoassemblées sur électrodes d'or d'oligophénylènevinylènes fonctionnalisées par un groupement électroactif ferrocène.

a) composé 1 ; b) composé 2 ; c) variation des potentiels de pics aller et retour expérimentaux (points rouges) ou théoriques (lignes noires) pour le composé 1 ; d) voltamogramme du composé 1 à $8\,600 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$; e) voltamogramme du composé 1 à $1,29 \text{ MV}\cdot\text{s}^{-1}$.

Dynamique des nanoobjets complexes à trois dimensions : dendrimères électroactifs adsorbés

Bien que moins classique dans son principe, un second domaine d'intérêt de l'électrochimie ultra-rapide concerne la caractérisation cinétique et topologique d'un objet nanométrique comptant plusieurs entités électroactives. Pendant le balayage voltamétrique aller, une perturbation électrochimique est envoyée dans le nanoobjet. Celle-ci se propage avec une vitesse qui dépend à la fois des interactions entre centres électroactifs et de la géométrie du système exploré. À titre d'exemple, considérons le dendrimère de 4^e génération de la figure 3. Celui-ci est fonctionnalisé à sa périphérie par 64 complexes Ru(tpy)₂ représentés en vert [15-16]. Dans ce cas, la charge est transférée par saut d'électron (« electron hopping ») entre centres Ru^{II} et centres Ru^{III} contigus, de manière analogue à ce qui a été décrit pour expliquer le transfert de charge dans certains polymères conducteurs [17-19] :



Cette réaction bimoléculaire permet de propager la charge (électron ou trou) comme s'il s'agissait de sa diffusion sur le réseau bidimensionnel constitué par les centres ruthénium. Dans ce modèle, le coefficient de diffusion apparent D_{saut} est proportionnel à la vitesse $k_{\text{ET}}^{2\text{D}}$ de la réaction (6). L'analyse quantitative d'une série de voltammogrammes allant jusqu'à 2,5 MV.s⁻¹ démontre que le dendrimère, de forme sphérique en solution, ressemble plus à une demi-sphère lorsqu'il est adsorbé, ce qui est en accord avec un repliement des chaînes de liaisons et de la totale externalisation des centres redox lors de l'adsorption. Ce résultat est en accord avec des images STM obtenues indépendamment (pavage 2D pseudo-hexagonal compact). Cette analyse fournit également la valeur de $D_{\text{saut}} = 5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, ce qui correspond à $K_{\text{ET}}^{2\text{D}} = 4,8 \times 10^{-16} \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$. Ramenée à une grandeur molaire dans un espace à trois dimensions non contraint, cette valeur correspond à une constante $K_{\text{act}}^{\text{sol}} = 1,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la réaction bimoléculaire entre Ru^{II} et Ru^{III}. Cette valeur est en accord avec celle attendue pour deux centres en contact l'un avec l'autre dans l'état de transition. Cependant, les centres répartis à la surface du dendrimère ne sont pas adjacents dans leur situation d'équilibre, et leur distance moyenne d est d'environ 2 nm.

En utilisant l'équation (5) avec $\lambda = 1 \text{ \AA}^{-1}$ et $d = 2 \text{ nm}$, on déduit que la vitesse du transfert d'électron observé entre deux centres de la surface ancrés sur leur position d'équilibre devrait être presque un millier de fois plus petite que la vitesse observée expérimentalement. Étant donné que le rayon d'un centre ruthénium est de 0,7 nm, une paire de centres voisins doit effectuer un déplacement cumulé de 0,6 nm pour entrer au contact. Nos résultats démontrent que ce déplacement s'effectue sans déperdition d'énergie élastique ni frottement visqueux notables puisque ceux-ci se seraient autrement immédiatement reflétés par une valeur bien plus faible de $K_{\text{ET}}^{2\text{D}}$. Cela amène à conclure que même si les centres redox sont liés à leurs chaînes dendritiques, ils restent néanmoins extrêmement mobiles dans leurs puits de potentiels puisqu'ils peuvent entrer au contact sans contrainte importante (figure 3b). À première vue, cette forte mobilité des centres électroactifs surfaciques peut sembler contre-intuitive. On pourrait en effet penser que les chaînes de liaison les liant au

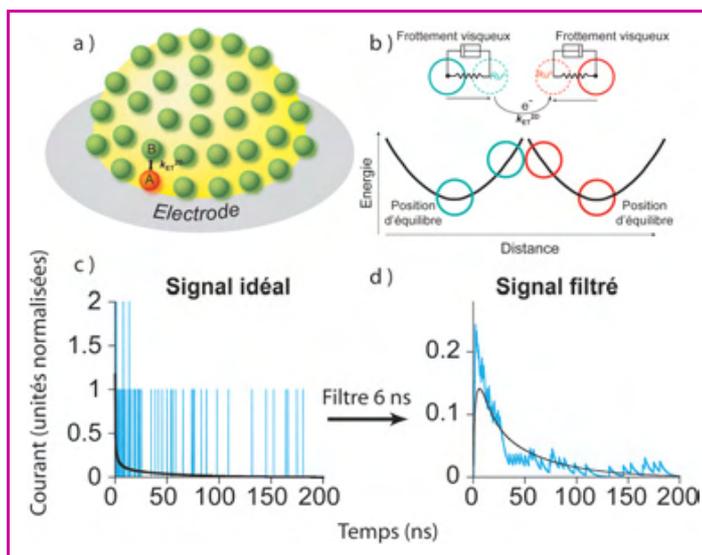


Figure 3 - a) Dendrimère de polyamidoamine adsorbé sur une électrode de platine. Le transfert par saut d'électron a lieu entre centres Ru^{II} (en vert) et Ru^{III} (en rouge) contigus ; b) Paramètres physiques intervenant dans le modèle : puits harmoniques de potentiel et frottement visqueux ; c) Courants simulés obtenus pour un dendrimère (en bleu) ou pour 10⁶ dendrimères (en noir) avec un appareillage idéal ; d) Courants simulés obtenus pour un dendrimère (en bleu) ou pour 10⁶ dendrimères (en noir) avec un appareillage de constante de temps 6 ns.

cœur du dendrimère frottent les uns contre les autres et introduisent un fort rappel élastique visqueux, ralentissant donc le mouvement. Notre analyse montre qu'il n'en est rien, du moins pour ce qui concerne les distances angströmiennes sur lesquelles les centres redox doivent se déplacer pour entrer au contact dans l'état de transition de la réaction (6).

Cette mobilité importante de centres actifs disposés à la surface de dendrimères n'a à notre connaissance jamais été considérée auparavant. Cependant, il est possible que cet effet soit à l'origine de la réactivité particulière observée pour des catalyseurs dendrimère-supportés. En effet, ce phénomène introduit probablement une interaction forte entre les centres catalytiques voisins, ce qui pourrait induire des chemins réactionnels différents de ceux observés en solution quand les centres catalytiques sont dispersés [20-21].

Vie d'une bulle acoustique au voisinage d'une surface

Quand un champ acoustique intense traverse une solution, les forces attractives responsables de la cohésion du liquide peuvent être parfois localement et transitoirement rompues. Cela conduit à la formation de bulles qui peuvent à leur tour évoluer dans le champ acoustique, puis imploser violemment avec des temps caractéristiques inférieurs à la microseconde. Au voisinage d'une surface, la cavitation trouve des applications par exemple en électroanalyse et en électrosynthèse [22-23]. Elle est bénéfique car d'une part le transfert de masse s'en trouve accéléré et d'autre part, les bulles cavitant près de la surface la nettoient mécaniquement en continu, réduisant par conséquent sa passivation. Cependant, bien que l'utilisation de bains à ultrasons soit extrêmement répandue, le mécanisme de nettoyage et d'érosion induit par les bulles acoustiques reste assez méconnu. En effet, d'un point de vue fondamental, on possède peu de données concernant le temps de vie, la taille et la forme des bulles générées sur la surface. La forme des bulles et leur évolution

près de la surface peut cependant être détectée indirectement en ajoutant un médiateur redox dans la solution. Le système médiateur/électrode agit alors comme un capteur qui détecte indirectement le mouvement des bulles à travers les contraintes imposées transitoirement au flux diffusif du médiateur redox. L'utilisation conjointe d'ultra-microélectrodes et d'un potentiostat ultra-rapide a ainsi permis d'apporter des informations déterminantes dans ce domaine. En effet, on dispose en premier lieu d'une sonde micrométrique qui permet d'isoler une bulle acoustique unique, et d'autre part d'une résolution temporelle compatible avec les temps caractéristiques très courts des différentes étapes de la vie d'une bulle acoustique près d'une surface [24].

Ainsi, lorsque l'on polarise l'électrode à un potentiel permettant l'électrolyse d'une sonde redox usuelle, on observe une série de pics de courant très fins correspondant aux oscillations d'une bulle acoustique unique au-dessus de l'électrode (figure 4b). Lorsque la pression acoustique augmente, c'est-à-dire quand on rapproche l'électrode de l'émetteur d'ultrasons, on passe d'une cavitation assez stable (figure 4b) pour laquelle le temps de vie de la bulle est de plusieurs cycles acoustiques à une cavitation transitoire de durée réduite (figure 4d). Dans le cas de la cavitation stable, les pics périodiques reflètent un comportement oscillatoire non harmonique de la bulle, avec une fréquence caractéristique correspondant à celle du champ acoustique (20 kHz). Une analyse quantitative de chaque pic confirme que cette bulle se trouve à une distance inférieure à 100 nm de la surface et que les vitesses d'implosion sont supérieures à $100 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ [25]. Ces deux paramètres permettent d'estimer la pression acoustique locale et constituent donc une première approche permettant de comprendre les effets des ultrasons sur les surfaces. Ici, l'électrochimie transitoire est donc utilisée comme un zoom surfacique permettant de visualiser l'évolution dynamique de l'interface à une échelle nanométrique [26].

L'électrochimie moléculaire à ses frontières

Par nature, un transfert d'électron se doit d'être un événement discret d'une durée de l'ordre de la femtoseconde. Aussi, les courants continus observés expérimentalement ne sont en fait que la superposition statistique de multiples transferts monoélectroniques très rapides. La constante de transfert expérimentale traduit donc en fait non pas la durée du transfert lui-même mais l'intervalle moyen entre deux transferts successifs. Même s'il est impossible d'atteindre la gamme femtoseconde, on peut penser qu'en continuant à améliorer la sensibilité temporelle et en diminuant la taille des électrodes utilisées, il sera possible d'atteindre une fenêtre temporelle permettant de « voir » passer les électrons individuellement dans un système électrochimique.

Dans cette optique, nous avons envisagé théoriquement le cas d'un nombre croissant de dendrimères adsorbés sur une électrode (de manière analogue à ce qui a été décrit précédemment), ce qui revient à utiliser des ultra-microélectrodes de plus en plus grandes. Nous avons ainsi cherché à évaluer théoriquement combien de molécules adsorbées étaient nécessaires pour que le signal électrochimique soit assimilable à celui obtenu par les lois classiques. Ici, nous avons dû simuler le processus de saut d'électron par une marche aléatoire afin d'obtenir une description plus réaliste que l'approche diffusive classique aux échelles considérées. Pour mieux faire ressortir les effets liés au nombre de dendrimères, nous avons choisi de considérer la technique électrochimique

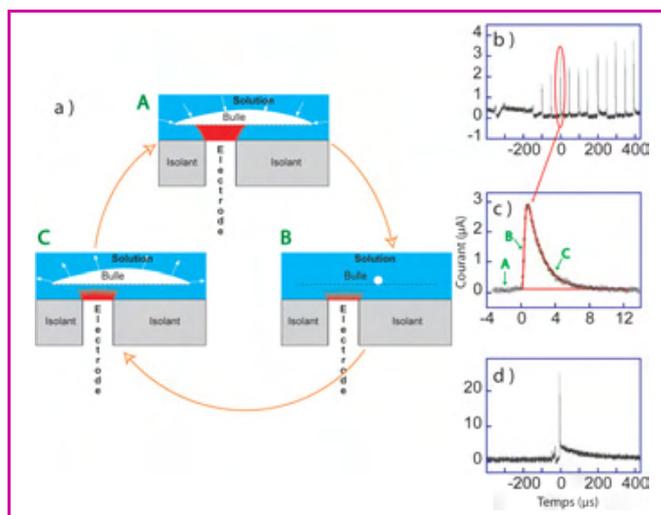


Figure 4 - Bulles acoustiques.

a) Description schématique des oscillations non harmoniques d'une bulle près de la surface (pour la clarté du schéma, les échelles ne sont pas respectées). La fréquence du champ acoustique est de 20 kHz ; b) Courant obtenu pour une distance entre l'émetteur d'ultrasons et l'électrode de 7 mm ; c) Zoom sur un pic de courant. Expérience (points noirs) et simulation (trait rouge) pour une distance bulle/électrode de $64 \pm 1 \text{ nm}$; d) Courant obtenu pour une distance entre l'émetteur d'ultrasons et l'électrode de 1,5 mm.

la plus simple : la chronoampérométrie, bien que son emploi expérimental dans de telles conditions soit plus que douteux [27].

Si un seul dendrimère est considéré, 64 pics de courant bien séparés sont obtenus, ce qui correspond au saut séquentiel des 64 électrons du dendrimère vers l'électrode. Le chronoampérogramme est donc radicalement différent de la courbe continue prévue par résolution numérique de l'équation de Fick en utilisant des méthodes de différence finie (figure 3c). En augmentant la taille de l'électrode, le bruit stochastique diminue progressivement, mais il devrait rester encore perceptible pour plusieurs milliers de dendrimères, soit des électrodes de plus de 100 nm de rayon. Il disparaît en revanche par moyennage statistique pour environ 1 million de dendrimères adsorbés, et donc une électrode de $5 \mu\text{m}$ de rayon (ce cas correspond à l'expérience voltamétrique décrite plus haut). Néanmoins, cette réponse est celle prévue pour un appareillage idéal possédant une constante de temps et un niveau de bruit négligeables. Si l'on tient maintenant compte d'une constante de temps réaliste (par exemple 6 ns, c'est-à-dire approximativement celle actuelle de notre potentiostat le plus rapide), il suffit alors seulement de quelques dizaines de dendrimères pour pouvoir observer un comportement identique au comportement statistique prévu. Cette observation résulte en fait de la simple intégration de plusieurs événements ponctuels pendant le temps caractéristique de la mesure électrochimique. Nos capacités technologiques actuelles sont encore loin de permettre de telles expériences. Il faudrait, conjointement à l'obtention d'une bonne résolution temporelle, diminuer le niveau de bruit, de sorte à pouvoir détecter le passage d'une charge unique. Néanmoins, il est certain que cela deviendra possible à plus ou moins longue échéance grâce à l'évolution des moyens de nanofabrication.

Remerciements

Ce travail a été financé par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS – UMR 8640), l'École Normale Supérieure, l'Université Paris 6, ainsi que l'Agence Nationale de la Recherche (ANR REEL).

Références

- [1] Adams D.M., Brus L., Chidsey C.E.D., Creager S., Creutz C., Kagan C.R., Kamat P.V., Lieberman M., Lindsay S., Marcus R.A., Metzger R.M., Michel-Beyerle M.E., Miller J.R., Newton M.D., Rolison D.R., Sankey O., Schanze K.S., Yardley J., Zhu X.Y., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 6668.
- [2] Amatore C., Arbault S., Maisonhaute E., Szunerits S., Thouin L., *New Trends in Molecular Electrochemistry*, C. Amatore, A.J.L. Pombeiro (eds), Fontis Media, Lausanne, **2004**.
- [3] Amatore C., Bouret Y., Maisonhaute E., Abruna H.D., Goldsmith J.I., *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, p. 99.
- [4] Amatore C., *Physical Electrochemistry*, I. Rubinstein (ed), M. Dekker, New York, **1995**.
- [5] Bard A.J., Faulkner L.R., *Electrochemical Methods*, Wiley, New York, **2001**.
- [6] Andrieux C.P., Saveant J.M., *Investigations of Rates and Mechanisms of Reactions*, Vol. 6, C.F. Bernasconi (ed.), Wiley, New York, **1986**.
- [7] Amatore C., Lefrou C., Pfluger F., *J. Electroanal. Chem.*, **1989**, *270*, p. 43.
- [8] Amatore C., Maisonhaute E., Simonneau G., *J. Electroanal. Chem.*, **2000**, *486*, p. 141.
- [9] Amatore C., Maisonhaute E., Simonneau G., *Electrochem. Commun.*, **2000**, *2*, p. 81.
- [10] Finklea H.O., *Encyclopedia of Electrochemistry*, Vol. 10, M. Fujihira, I. Rubinstein, J.F. Rusling (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [11] Chidsey C.E.D., *Science*, **1991**, *251*, p. 919.
- [12] (a) Amatore C., Maisonhaute E., Schöllhorn B., Wadhawan J.D., *ChemPhysChem*, **2007**, *8*, p. 1321 ; (b) Amatore C., Gazard S., Maisonhaute E., Pebay C., Schöllhorn B., Syssa-Magale J.L., Wadhawan J.D., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, *25*, p. 4035.
- [13] Smalley J.F., Feldberg S.W., Chidsey C.E.D., Linford M.R., Newton M.D., Liu Y.P., *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, p. 13141.
- [14] Sikes H.D., Smalley J.F., Dudek S.P., Cook A.R., Newton M.D., Chidsey C.E.D., Feldberg S.W., *Science*, **2001**, *291*, p. 1519.
- [15] Amatore C., Bouret Y., Maisonhaute E., Goldsmith J.I., Abruna H.D., *ChemPhysChem*, **2001**, *2*, p. 130.
- [16] Amatore C., Bouret Y., Maisonhaute E., Goldsmith J.I., Abruna H.D., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 2206.
- [17] Blauch D.N., Saveant J.M., *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, p. 6444.
- [18] Dahms H.J., *J. Phys. Chem.*, **1968**, *72*, p. 362.
- [19] Ruff I., Friedrich V.J., *J. Phys. Chem.*, **1971**, *75*, p. 3297.
- [20] Miedaner A., Curtis C.J., Barkley R.M., Dubois D.L., *Inorg. Chem.*, **1994**, *33*, p. 5482.
- [21] Tomalia D.A., *Adv. Mater.*, **1994**, *6*, p. 529.
- [22] Compton R.G., Eklund J.C., Marken F., *Electroanalysis*, **1997**, *9*, p. 509.
- [23] Del Campo F.J., Maisonhaute E., Compton R.G., Marken F., Aldaz A., *J. Electroanal. Chem.*, **2001**, *506*, p. 170.
- [24] Maisonhaute E., White P.C., Compton R.G., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 12087.
- [25] Maisonhaute E., Brookes B.A., Compton R.G., *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, p. 3166.
- [26] Maisonhaute E., Prado C., White P.C., Compton R.G., *Ultrasonics Sonochemistry*, **2002**, *9*, p. 297.
- [27] Amatore C., Grun F., Maisonhaute E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, p. 4944.



C. Amatore



E. Maisonhaute



B. Schöllhorn

Christian Amatore est directeur de recherche classe exceptionnelle et **Emmanuel Maisonhaute** est professeur à l'Université Paris 6. **Bernd Schöllhorn** est maître de conférences à l'ENS Paris*.

* École Normale Supérieure, Département de Chimie et Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, UMR CNRS 8640 « Pasteur », 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.
Courriels : christian.amatore@ens.fr, emmanuel.maisonhaute@ens.fr, bernd.schollhorn@ens.fr



NOUVEAUTÉ !!



• Mai 2008 • 978-2-7598-0004-9 • 1026 pages
• 69 € TTC (Prix Membre SFC : 48,30 €)

Glossaire de biochimie environnementale

Jean Pelmont - Collection "Grenoble Sciences"

L'importance de la biochimie dans l'environnement est majeure : rapports des êtres vivants avec l'environnement, cycles chimiques de la biosphère, produits du métabolisme secondaire, défenses contre les parasites et la pollution, etc.

Le glossaire permet de trouver rapidement une définition, une propriété, d'établir des liens. Il peut être utilisé de façon autonome par tout lecteur qui connaît les notions de base concernant la structure et la synthèse des protéines et acides nucléiques. La concision des rubriques permet une consultation rapide et des liens renvoient d'une rubrique à l'autre. Des pistes de consultations plus approfondies ainsi que des références d'auteurs sont également proposées.

Cet ouvrage est indispensable pour effectuer sur le web des recherches rapides à partir de mots clés précis, à caractère parfois hermétique, désignant des noms d'enzymes, de substances chimiques, des symboles génétiques et autres.

Le glossaire permet à un public assez large concerné par l'environnement et ses aspects biochimiques de comprendre les termes utilisés. Les scientifiques, les professionnels plus avertis l'utiliseront comme base ou complément à toute recherche sur le web. En ce sens, les ingénieurs, chercheurs, enseignants, étudiants dès les premières années de l'enseignement supérieur sont les lecteurs les plus intéressés.

Jean Pelmont, ancien élève de l'ENS, puis chercheur au CNRS, a été professeur de biochimie à l'université Joseph Fourier. Il a occupé la fonction de président du jury d'agrégation (biochimie). Ses recherches sur les enzymes sont célèbres comme ses précédents ouvrages "Enzymes", "Bactéries et environnement" et "Biodégradations et métabolismes" qui font autorité dans l'enseignement supérieur, dans les entreprises et laboratoires de recherche.

www.edpsciences.org

Dynamic restructuring of gold surfaces during chemical reactions

Cynthia M. Friend

Résumé

Restructuration dynamique de surfaces d'or au cours de réactions chimiques

Jacques-Émile Dubois a été l'un des premiers à développer la visualisation tridimensionnelle des molécules en utilisant les moyens informatiques et les données expérimentales. Il est maintenant possible d'imager et de visualiser les atomes et les molécules sur une surface avec les techniques modernes de la physico-chimie. Contrairement aux prévisions, des solides en apparence inertes présentent au niveau de leurs surfaces une grande activité. Ainsi, même à température ambiante, les atomes et molécules se déplacent constamment sur la surface. Cet article montre dans le cas de surfaces d'or comment certaines espèces chimiques gazeuses susceptibles de se lier aux atomes de surface facilitent ce mouvement d'atomes. Cette « danse » des atomes de surface constitue une propriété essentielle que l'on retrouve dans tout processus de catalyse ainsi que dans l'utilisation des dispositifs de microélectronique.

Mots-clés

Surfaces d'or, microscopie à effet tunnel (STM), diffusion d'atomes de surface, restructuration de surface, dépôt de soufre, réactions de surface.

Abstract

Professor Jacques-Émile Dubois pioneered the field of molecular visualization using molecular models constructed from experimental data. It is now possible to image and visualize atoms and molecules on solid surfaces using modern tools of surface chemistry and physics. Contrary to our expectations, seemingly immutable solids are teeming with activity on their surfaces. Atoms and molecules move around on the surface, even at room temperature. This article shows how species that bind to the surface from surrounding gases facilitate movement of surface atoms using gold surfaces to illustrate this phenomenon. The “dance” of atoms on surfaces is an essential property for important processes, such as catalytic chemical synthesis and use in microelectronic devices.

Keywords

Gold surfaces, scanning tunneling microscopy (STM), diffusion of surface atoms, reconstruction, sulfur deposition, release surface reactions.

Visualization is a key tool in science. Chemists, in particular, rely on visual models of molecular structure as a means of developing intuitive methods for predicting chemical behavior. Indeed, Professor Jacques-Émile Dubois was well-known for his ground-breaking work in visualizing and classifying molecular structure. Historically, molecular modes have been derived from spectroscopic and diffraction methods that are sensitive to structure, oftentimes augmented by theoretical studies. While these methods have been powerfully applied to molecular systems, the study of chemical reactions and structure on solid surfaces poses a challenge to these traditional approaches: since the atoms on the surface are only a small fraction of the material, tools used for molecular systems are not readily applied.

The study of solid surfaces is important because they are ubiquitous in our world – the minerals and materials that form our earth provide the means for making great structures, tools and useful devices. These same materials can also act as agents of chemical change. Heterogeneous catalysts, on which the world relies to produce materials for our use and to keep our environment clean, are solid surfaces that promote and participate in chemical reactions. One example of an important application of surface chemistry is the “catalytic converter” present in automotive exhaust systems. The catalytic converter has dramatically improved the air quality in urban environments over the past few decades, saving lives, improving quality of life and reducing destruction due to acid rain [1-2]. Another example is the synthesis of organic oxygenates that are important for the manufacture of synthetic materials and alternative fuels. Corrosion of materials used in,

e.g. construction, motorized vehicles, or even artwork, is another important area of surface chemistry that has major world-wide economic impact. Frictional behavior is yet another area that depends on surface chemistry. Clearly, the study of chemical events on surfaces is widely important.



The 2007 Nobel Laureate in Chemistry, Prof. Gerhard Ertl, is greeted by Professor Cynthia Friend at a reception celebrating the award at Prof. Ertl's home institution, the Fritz Haber – Institut der Max-Planck-Gesellschaft, in Berlin Germany (www.fhi-berlin.mpg.de). Profs. Friend and Madix are on Alexander von Humboldt Awardees and are visiting the laboratory of Prof. H.-J. Freund at the Institut during their sabbaticals. Photo was taken by Prof. Robert Madix.

Unlocking the secrets of chemical reactions on surfaces has been a long-standing goal. Because of recent advances in our ability to image surfaces, it has become clear that the dynamic nature of solid surfaces is essential to their chemical activity. Even though solid surfaces seem to be immutable to



Professor Cynthia Friend and several members of her research group in the laboratory with a scanning tunneling microscope system used for imaging surfaces at the atomic scale, covered with aluminum foil. From left to right: Ms. Xiaoying Liu, Chemistry graduate student, Prof. Friend, Mr. Ryan Quiller and Dr. Dilini Pinnaduwa, recent doctoral recipient in Applied Physics, and Mr. Thomas Baker, Chemistry graduate student. (The photo was taken by Dr. Weiwei Gao, a postdoctoral fellow in the group and an accomplished photographer).

the eye – just that, “solid” – these same surfaces are teeming with activity on the length scale of atoms. Atoms and molecules are moving around, rearranging themselves, even at moderate (near room) temperature. Indeed, this “dance” of surface atoms is affected by molecules that are on and around the surface. In this article, I use our studies of gold surfaces to illustrate the lability of solid surfaces and the multifunctional characteristics of gold.

Visualizing atoms on surfaces

We are not able to see the atoms moving on the surface with our eyes or even with typical optical microscopes because they are so tiny. The size of a typical atom is approximately 20 000 times smaller in diameter than a typical hair. We can see hair because it has a size that is about 10 times larger than the wavelength of visible light. Since atoms and molecules are so much smaller than visible light, our eyes cannot see individual atoms and molecules even with optical microscopes. As a result, a different means of “seeing” atoms needed to be developed for us to probe matter at this length scale. Indeed, the need for developing tools of various sorts to help us visualize atoms and molecules has driven many experimental and theoretical advances in chemistry, physics and biology.

Our ability to see atoms and molecules moving on solid surfaces is possible because of a tool named scanning tunneling microscopy (STM). The STM was first developed by two scientists, Binnig and Röhrer, who won the Nobel Prize in physics in 1986 for their work [3-4]. The scanning tunneling microscope itself is elegantly simple, but relies on having an extremely quiet environment because very precise positioning of a sharp metal tip relative to the surface being studied is required. This important tool is based on the quantum mechanical behavior of electrons in both the tip and the

surfaces being studied. A quantum mechanical description of the behavior of electrons predicts that electrons can pass through vacuum between two materials even if their kinetic energy is too low to cross over the barrier for electron transfer. This phenomenon is called “tunneling” because it is analogous to a particle passing *through* a mountain instead of traversing the summit. The probability of this tunneling behavior is very small and decreases rapidly (exponentially) as the separation of the two materials increases. Tunneling also only occurs to a measurable degree for very tiny particles, such as electrons, not for macroscopic objects, like a baseball. Binnig and Röhrer recognized that a topographic image of surfaces could be obtained by scanning a conducting tip parallel to a surface and mapping the current that flows due to tunneling between the surface and the tip. In this way, atoms can be visualized on the surface. Binnig and Röhrer successfully implemented the technique in 1981. A particularly elegant example, from the work of Eigler *et al.*, who arranged and visualized atoms at extremely low temperature (near absolute zero) where atoms are frozen on the surface, illustrates the technique (figure 1).

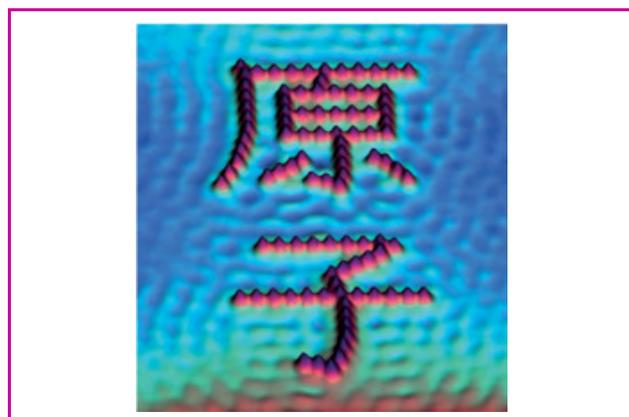


Figure 1 - Scanning tunneling microscope image of Fe atoms (in red) arranged on a Cu surface at low temperature (4 K) in the form of the Japanese kanji symbol for atom from the work of Don Eigler, IBM Research. The low temperature prevents diffusion of the Fe atoms on the surface during imaging (used with permission).

Binnig’s and Röhrer’s achievement – the implementation of the tunneling phenomenon to image surfaces – has revolutionized our study of surfaces and interfaces. Over the past two decades, there have been numerous technical improvements and the development of commercial instrumentation for STM, which have made it a widely accessible tool. This tool has made visualization of atoms and molecules on surfaces possible.

With the STM, we are able to image surfaces before, during and after a reactions occurs. Thus, we are able to take snapshots of the surface and to generate movies showing how the surface evolves. These experiments show that surfaces are dynamic in nature and that the reactive processes affect the structures that are present and the movement of atoms on the surface.

Why surfaces are different

The dynamic nature of surfaces is a consequence of the fact that surface atoms experience a different environment from atoms in the interior (bulk) of a solid. By creating a surface, the atoms on the surface lose many of their neighbors. The loss of neighboring atoms creates an environment that is

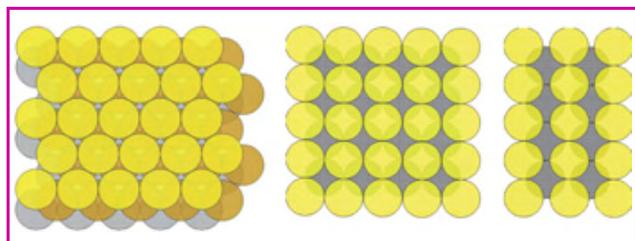


Figure 2 - Schematic representation of three different planes of a face centered cubic crystal such as gold based on the arrangement of atoms in the bulk of the solid.

The arrangement of atoms in the plane depends on the surface plane exposed. Gold surfaces change their geometric structure when they are created in order to compensate for loss of neighboring atoms that were removed upon creation of the surface. The yellow circles denote the top layer, grey the second layer and the dark gold circles the third layer. The surfaces shown are referred to as (111), (100) and (110). (figure provided by Mr. Thomas Baker).

not as energetically stable as the bulk. The loss of the neighbors affects the distribution of electrons around the surface atoms and, consequently, atoms at the surface rearrange to a different geometric arrangement than would be present in the bulk. Generally, surface atoms rearrange so as to make up for their loss of coordination to neighbors because it is energetically favorable to increase their local density on the surface. At the same time, the rate at which a surface can rearrange *and* the specific structure formed will depend on the surface temperature.

The rate of rearrangement of surfaces is dictated by the diffusion rate of atoms on the surface, which is related to the strength of bonding. Diffusion or migration of atoms across the surface also depends on the surface temperature, because this determines the kinetic energy of the atoms. To diffuse on a surface, an atom must partially break bonds with the surface, essentially skating around on a bumpy surface. The corrugation in the surface is the result of different types of coordination sites on the surface (figure 2). Generally, atoms favor high coordination sites and diffusion across the surface requires loss of coordination, if only temporarily. Moving across the surface creates a bumpy potential energy landscape for the atoms. The height of the barriers to diffusion is related to the strength of the bonding of the atom to the surface. Usually, the energy barrier to diffusion is 0.1-0.3 times the binding energy of the atom to the surface. For a pure material, the energy cost of diffusion is proportional to the heat of sublimation. A qualitative sense of the strength of bonding can be obtained by considering the relative melting points of various materials. In the case of the iron atoms on the copper surface in figure 1, diffusion was minimized by performing experiments at extremely low temperature (4 degrees Kelvin, near absolute zero).

The most favorable structure on the surface also depends on temperature because both energy and entropy (a measure of disorder) play a role. Entropy plays an increasing role as temperature is increased. The surface is most stable when the surface tension (also called the surface free energy which is a measure of the balance between energy and entropy) is at a minimum. Manifestations of surface tension can be observed in every day life by observing liquid drops. For example, a drop of water will bead up on some surfaces and spread out or "wet" others. These behaviors are a property that we can see on a larger scale, but that are due to interactions that occur on a small (molecular) scale. On solid surfaces, the effect of surface tension is also manifested on a smaller scale.

We will use a surface of gold to illustrate how the structure of a surface is generally different from the same plane in the bulk of the material. The specific surface we have studied is referred to as the (111) plane, which identifies the plane through which the crystal is cut. The structure of the plane depends on how you cut the crystal, as illustrated in figure 2. The structures of these two different planes are those corresponding to that plane in the interior of the gold. However, these structures are not the most stable for the clean gold surfaces because when the surfaces are exposed to vacuum, the atoms and the electrons associated with the atoms rearrange to a more stable and densely packed structure to offset the loss of their neighbors that had been in the plane above before the surface was created.

The Au(111) surface rearranges to a complex structure referred to as the "herringbone" structure, so named because the arrangement of atoms leads to a pattern that resembles a herringbone suit – but it is on an atomic scale! The Au(111) surface plane actually has more atoms per unit area than the same plane in the bulk – 4.2% more. These extra atoms come from defects, in particular one atom high "steps", that are present to some extent on all surfaces at finite temperature (these defects are the consequence of entropy and will be discussed more below).

A model of the herringbone structure shows that the Au atoms on the surface increase their density along a specific direction so that the atoms in the surface plane occupy different positions or sites from those they would in the bulk. The displacements away from the atomic positions in the bulk are small and, therefore, the compression is spread over many atomic distances (22 to be precise) (figure 3a).

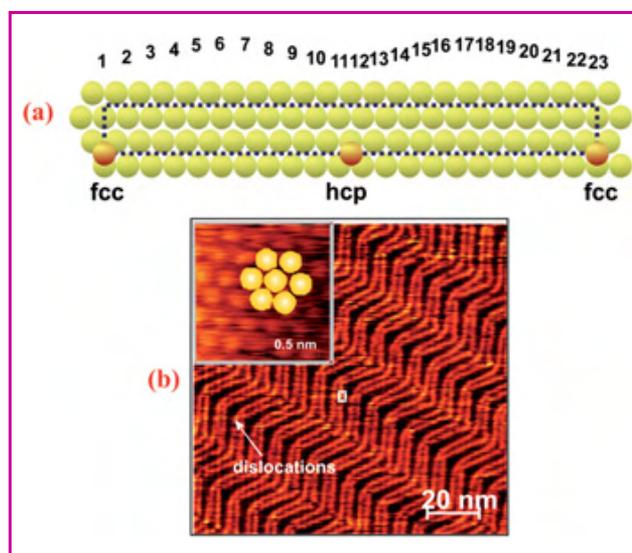


Figure 3 - A top view (a) of the Au(111) surface is shown.

The hexagonal arrangement of Au atoms in the bulk. When the surface is formed, the structure is distorted and extra atoms (available from step defects in the surface) are incorporated so that the surface atoms are compressed along the horizontal direction shown. The orange balls show the positions of selected Au atoms in the surface. They are only in the same position as the bulk termination every 22 atoms. In between, the atoms are slightly displaced from the triangular structure. The different spacing of atoms in the top layer net compared to those underneath creates a Morire' pattern that manifests itself as stripes in the STM image (b) shown below. The direction of the compression changes periodically so as to relieve the strain in the layer, leading to the characteristic herringbone pattern shown. The surface itself is not completely flat on an atomic scale. The numbers above the top schematic denote the height of these atoms in the repeating unit shown and schematically show how the height of these atoms varies across the surface. The STM image (b) shows two different length scales: the larger scale shows the complex herringbone pattern and the inset shows the individual Au atoms in the structure. (figure provided by Dr. Weiwei Gao).

The displacement of atoms relative to the bulk leads to an interference or Moiré' pattern that is manifested in the STM image obtained for this surface. This interference pattern is analogous to superimposing two screens with slightly different mesh sizes so that they create an interference pattern. In the case of the STM image, the bright and dark stripes are due to interference in the electrons associated with the Au atoms in the top and underlying layers.

As can be seen from the pattern in the STM image, the interference pattern makes twists and turns across the surface. The turns in the pattern reflect the fact that the direction of the compression in the surface atoms changes direction. The displacement of the atoms on the surface creates some loss of bonding to the layer below creating surface "strain". The surface relieves this strain by creating turns in the direction of the compression. The atoms at the turns, called the "elbows", are also displaced out of the surface plane very slightly in order to relieve the strain (*figure 3a*). Finally, if we zoom out and obtain a large scale image (spanning hundreds of atoms), we observe one atom high steps that are defects present at finite temperature. These steps, as noted above, are sources for atoms needed in the rearrangement of the surface. They also serve as sinks of atoms that are expelled during chemical reactions (more below).

While the rearrangement of the Au(111) is very complex, it illustrates key and rather simple points. First, atoms on the surface can and do rearrange in order to assume their most stable structure. Second, the scanning tunneling microscope can image these structural changes. Third, defects, especially atomic-scale steps, are always present to some degree on a surface. The atoms at these steps have even fewer neighboring atoms than other surface atoms and, therefore, are most easily moved around on the surface.

Why study reactions on gold?

Chemical reactions on gold surfaces are very important technologically even though we usually think of Au as being relatively inert. Gold is used in a wide variety of applications. Most commonly, we think of gold as a decorative precious metal used in, for example, jewelry. From this point of view, we need to understand the chemistry of gold extraction from ores, prevention of gold corrosion, and the plating of thin layers of gold onto many objects. Gold is also an essential component of microelectronic circuitry, on which our modern world relies. Very thin layers of gold are used to make electrical connections in microelectronic devices of all sorts, so that structural or compositional changes due to reaction with ambient molecules could lead to resistivity changes and disruption of the circuit. More recently, gold has also been shown to be catalytically active for the oxidation of carbon monoxide, a pollutant in automotive exhaust and other combustion sources, and hydrocarbons to make important synthetic building blocks [5]. The variety of applications that rely on gold surface chemistry makes this a fascinating material to investigate.

Seeing surfaces change during the reaction of SO₂ on gold

The favored structure of a surface is a delicate balance of forces that can be disrupted by reactive gases. The herringbone structure of Au is favored when the surface is clean, exposed only to vacuum, and allowed to reach its most stable state in a temperature range around room temperature. Reactive species that bind to the gold surface can change the

favored arrangement of atoms on the surface and also facilitate the rate at which atoms can move on the surface. We have found that the structure of the gold herringbone is transformed when electronegative atoms – atoms that strongly bind electrons, such as chlorine, oxygen and sulfur – lead to expulsion of atoms from the surface and a substantial change in the surface structure [6-7]. At the same time, the participation of gold atoms, including their release or incorporation into the surface, contributes to the reaction energies and the rate. Both the energy and the entropy of reaction can be strongly affected by the loss of Au-Au bonding and the increase in entropy due to disordering of the surface. These key points are illustrated below by examples derived from our recent work.

Our studies of sulfur deposition during reaction of SO₂ on Au provide a clear illustration of changes in the Au surface during reaction [7-9]. The formation of Au-S layers is important in several technologies, including corrosion of gold, especially in microelectronic circuitry, formation of self-assembled monolayers used for lithography [10-12], formation of gold ore [13] and possible deactivation of gold-based catalysts. Besides the importance of the Au-S interaction, this example illustrates a general phenomenon: that atoms on many solid surfaces move extensively during reaction and, indeed, participate in the reactive process in a way not envisioned prior to our ability to image surfaces.

In the case of SO₂ reaction on the Au(111) herringbone surface, sulfur atoms are deposited and oxygen is carried away by subsequent reaction with a second SO₂ molecule. The rate of sulfur build up on the surface is monitored independently using a tool for measuring the composition of the surface called Auger electron spectroscopy. This same experiment shows that no oxygen remains on the surface during SO₂ reaction. We were able to monitor the surface structure *in situ* during SO₂ reaction which leads to S deposition and formation of gaseous SO₃ so that only sulfur builds up on the surface.

Changes in the surface structure induced by reactive deposition of sulfur is shown by snapshots of the surface obtained using our scanning tunneling microscope (*figure 4*). The images shown were obtained during the reaction of SO₂ with the Au(111)-herringbone surface at room temperature (300 K). Two different length scales are shown to illustrate the changes in structure on both an atomic scale and on a larger scale that shows global changes. The first panel is the pristine herringbone structure which is visible in the inset at higher magnification. The larger image shows that there are some one-atom high steps on the surface which, notably, have rather straight, well-defined edges. These characteristics show that the surface is in a stable state that minimizes the surface tension (surface free energy).

As sulfur is deposited on the surface from reaction, Au is drawn out of the surface to form mobile Au-S complexes. At first, this effect is manifested by a disruption of the herringbone structure so that it is somewhat disordered and by a change in the step edges so that they are wavy (*figure 4b*). The wavy steps are due to the fact that Au released from the surface migrates across the flat regions of the surface and binds to the steps. Because the surface temperature is rather low (room temperature), the atoms take some time to rearrange and, therefore, do not immediately organize into straight step edges, which are the more favorable configuration. The loss of some Au atoms from the original herringbone pattern disrupts the packing of the Au and changes the Moiré pattern.

Ultimately, a two-dimensional layer of AuS precipitates on the surface and the reaction stops because this layer is inert to reaction (*figure 4f*). The AuS layer that forms at room

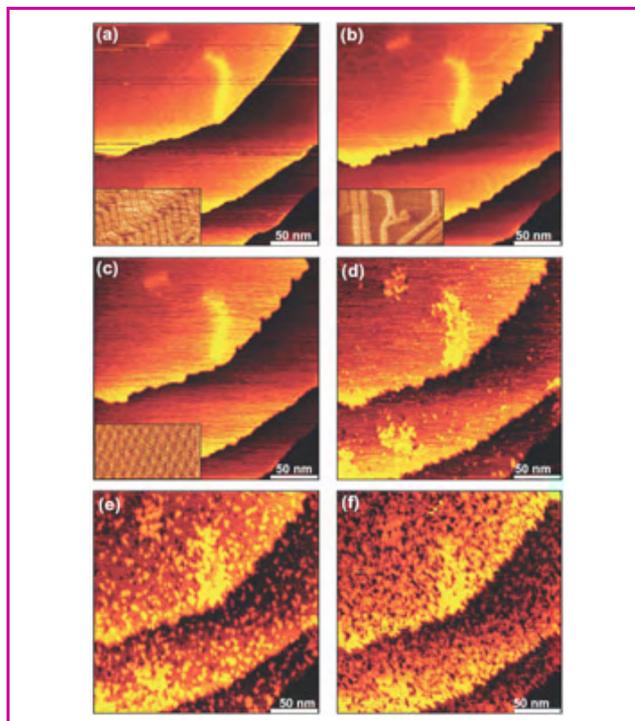


Figure 4 - Scanning tunneling microscope (STM) images showing structural changes in Au(111) surface due to release of Au atoms from the surface into a mobile Au-S complex.

(a) Clean Au(111) showing herringbone reconstruction (see inset 90 nm \times 50 nm); (b) Early stages of S deposition include disorder in the herringbone as Au is released (inset 75 nm \times 40 nm) and development of irregular step edges due to migration of Au-S complexes; (c) Mobile Au-S complexes skate on Au(111) where the herringbone is completely absent and Au atoms are resolved (inset); (d-f) A granular, two-dimensional AuS layer forms on top of the Au surface that contains released Au atoms at which point the reaction ceases. All images were obtained in real-time during the course of reaction at room temperature (300 K).

temperature (300 K) is granular, i.e. not ordered over a large area of the surface, because the atoms in the layer do not have sufficient kinetic energy at this temperature to assume their equilibrium structure. Thus, exposure of circuitry containing Au to an ambient of sulfur-containing molecules, would corrode, for example. Upon heating to 450 K, the AuS layer orders so that an atomically-ordered arrangement is formed over a large area of the surface (figure 5). The AuS layer on top “floats” on top of the underlying Au in that there is no rational relationship between the spacing of gold atoms in the plane below and those in the AuS layer on top. The so-called incommensurate AuS layer, therefore, breaks up into smaller domains which are manifested by an arrangement of holes (darker regions) on the surface; yet the same atomic AuS arrangement is present in the holes and on the other areas of the surface. Theoretical models of surface strain predict that strain can be relieved by formation of domains such as these [14].

In order to fully visualize the bonding and structure of the AuS layer as Prof. Dubois would have, we need to employ theoretical calculations to relate the STM images to atomic coordinates. The atomic scale structure of the AuS layer shown in figure 6 was determined on the basis of electronic structure calculations using density functional theory (DFT) [8]. The experimental STM images were simulated using the theoretical calculations in order to confirm the validity of the atomic scale structure determined theoretically. The atomic-scale structure of the AuS layer has a rich coordination che-

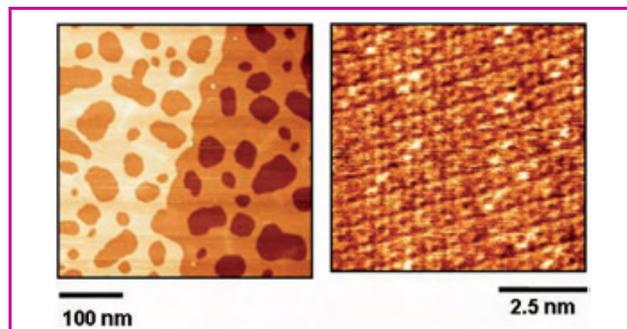


Figure 5 - The AuS overlayer orders upon heating to 450 K for \sim 20 minutes.

Scanning tunneling microscopy images are shown at two different levels of magnification. The right image shows the atom-scale ordering of the AuS layer across a large region. The image on the left shows that the surface forms a complex morphology with holes that are on the order of 50-100 nm in diameter.

The atomic ordering is the same on all areas of the surface – both in the holes (dark regions) and the upper regions. The complex morphology is attributed to a release of strain on the surface that develops because the atomic-scale structure of the AuS layer on top is incommensurate (i.e. it does not match up) with the underlying Au structure. The mismatch of the AuS and Au is confirmed by diffraction measurements and theoretical calculations.

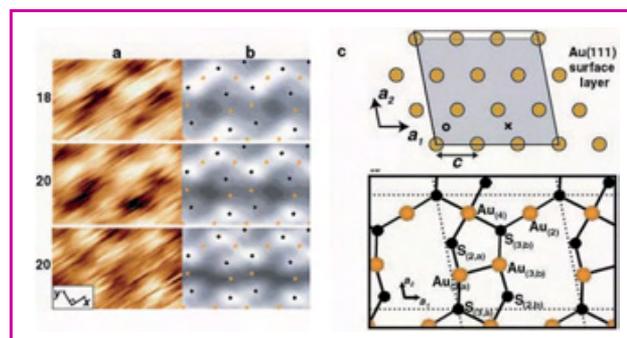


Figure 6 - The atomic scale structure of the two-dimensional AuS layer on Au(111) was determined using density functional theory (right) revealing bonding motifs similar to those found in gold oxide compounds.

The ring-like structure is similar to compounds with Au in the +2 oxidation state. The 2- and 3-fold coordination of S is similar to O in Au₂O₃ and indicate that Au⁺ and Au³⁺ are also present. On the left, (a) experimental STM images at high magnification are compared to (b) simulated images to validate the theoretical structure. (Figures are used with permission).

mistry that is analogous to some known compounds. Gold atoms are present in the layer in three different formal oxidation states + 1, + 2 and + 3. There are also two distinct types of sulfur binding in 2- and 3-fold coordinate sites.

The example of sulfur deposition on Au(111) during SO₂ reaction illustrates how metal atoms, in this case gold, participate and are very active in the reactive process. Clearly, any description of the kinetics or energetics for this reaction must account for changes in the bonding associated with release of Au atoms from the surface.

Movement of surface atoms is general in many reactions

While we have used the specific case of sulfur deposition during SO₂ reaction on Au to illustrate how dynamic surfaces are during a chemical reaction, the effect we describe is quite general. Gold atoms are released from the surface into mobile complexes in several other reactions on the (111) herringbone surface, such as CO oxidation [15] and formation of a chlorine

layer from reaction of Cl₂ (unpublished results). In the case of CO oxidation, the specific arrangement – both atomic-scale and over larger length scales – is important in determining the kinetics of reaction [15].

Chemical reactions on other materials, e.g. copper [16], silver [17] and nickel [18], also lead to significant changes in the structure of the surface that pull atoms out of the surface in order to make a complex bound to the surface. Other examples are sure to follow as chemical reactions on a wider range of materials are investigated using imaging techniques. Thus, the dynamic behavior of surface atoms is not limited to gold.

Summary

The ability to image surfaces during chemical reaction and to understand structural and bonding changes on surfaces at an atomic scale using advanced theoretical methods has revolutionized our thinking about this important class of chemical reactions. Clearly, surfaces are dynamic entities even though they appear immutable to the eye. Importantly, the bonding of atoms in the surface can change dramatically during the course of a chemical reaction. The changes in bonding of surface atoms during the course of a reaction must be taken into account in modeling of kinetics of important chemical processes that occur on surfaces. The insight we gain from these studies further suggests principles for the design of materials with different functions in mind. In some applications, i.e. formation of thin films for microelectronics, we may want to inhibit reactions and design surfaces that are inert. For other applications, i.e. catalytic oxidation reactions, we may design catalysts that have readily movable atoms. Finally, the new technology and understanding we have gained open new avenues for manipulation of matter at very small length scales important in nanotechnology.

References

- [1] Taylor K.C., *General Motors Research Publication*, **1989**, GMR-7071.
- [2] Taylor K.C., *Chemtech*, **1990**, 20, p. 551.
- [3] Binnig G., Rohrer H., *Helv. Phys. Acta*, **1982**, 55(6), p. 726.
- [4] Binnig G., Rohrer H., Gerber C., Weibel E., *Phys. Rev. Lett.*, **1983**, 50(2), p. 120.
- [5] Hutchings G.J., Haruta M., *Applied Catalysis a-General*, **2005**, 291(1-2), p. 2.
- [6] Biener M.M., Juergen B., Friend C.M., *Langmuir*, **2005**, 21(5), p. 1668.
- [7] Min B.K., Alemozafar A.R., Biener M.M., Biener J., Friend C.M., *Topics in Catalysis*, **2005**, 36(1-4), p. 77.
- [8] Quek S.Y., Biener M.M., Biener J., Bhattacharjee J., Friend C.M., Waghmare U.V., Kaxiras E., *J. of Phys. Chem. B*, **2006**, 110(32), p. 15663.
- [9] Biener M.M., Biener J., Friend C.M., *Langmuir*, **2005**, 21(5), p. 1668.
- [10] Uzman A., *Chem. Rev.*, **1996**, 96(4), p. 1533.
- [11] Poirier G.E., *Langmuir*, **1997**, 13, p. 2026.
- [12] Yu M., Bovet N., Satterley C.J., Bengio S., Lovelock K.R.J., Milligan P.K., Jones R.G., Woodruff D.P., Dhanak V., *Physical Review Letters*, **2006**, 97(16), p. 166102.
- [13] Phillips G.N., Evans K.A., *Nature*, **2004**, 429, p. 860.
- [14] Gao Y.F., Lu W., Suo Z., *Acta Materialia*, **2002**, 50(9), p. 2297.
- [15] Min B.K., Alemozafar A.R., Pinnaduwa D., Deng X., Friend C.M., *J. of Phys. Chem. B*, **2006**, 110(40), p. 19833.
- [16] Guo X.C., Madix R.J., *Surface Science*, **1996**, 367(3), p. L95.
- [17] Guo X.C., Madix R.J., *Surface Science*, **2002**, 501(1-2), p. 37.
- [18] Alemozafar A.R., Madix R.J., *Surface Science*, **2004**, 557(1-3), p. 231.



Cynthia Friend

is the T.W. Richards Professor of Chemistry and Materials Science and Chair of the Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University*.

* Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138 (USA).
E-mail: cfriender@deas.harvard.edu



Université de Technologie de Compiègne Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale

L'ESCOM, en septembre 2008, sera auprès de l'Université de Technologie de Compiègne (UTC) : un rapprochement destiné à associer en recherche les sciences chimiques et technologiques, au sein de l'Equipe d'Accueil « **Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable** ».



Ce rapprochement s'effectue dans le cadre du Pôle de compétitivité Industries et Agro-Ressources et bénéficie d'un appui régional dans le cadre de l'Institut de « **Chimie Verte et Développement Durable de Picardie** ».

L'activité de recherche a pour objet la conception et l'optimisation des équipements, capteurs, réactions chimiques, procédés, etc, que l'on rencontre dans la plupart des applications industrielles.



Quelques thèmes de recherche privilégiés :

- procédés de transformation, de conservation et traitement, de mise en œuvre et mise en forme
- formulation de produits, matériaux et spécialités
- synthèse de molécules

L'UTC est « **label Carnot** » depuis le 16 mars 2006, reconnaissance de son efficacité dans la coopération publique / privée en matière de recherche.

Propriétés optiques des surfaces

De l'effet Raman exalté de surface à la plasmonique

Optical surface properties: from surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) to plasmonics

Jean Aubard et Nordin Félidj

Les premières observations d'un spectre Raman exalté de surface ont été faites au milieu des années 70, par l'équipe de Fleischman, dans l'étude de la pyridine adsorbée à la surface d'une électrode d'argent soumise à des cycles d'oxydo-réduction. Quelques années plus tard, un phénomène analogue a été mis en évidence par l'équipe de Creighton dans des solutions de nanoparticules colloïdales d'argent et d'or agrégées. Il a fallu cependant attendre le début des années 90 pour qu'une approche théorique satisfaisante soit proposée. Ainsi, il est aujourd'hui établi que la DRES (diffusion Raman exaltée de surface) trouve principalement son origine dans un phénomène d'amplification des champs électromagnétiques incident et diffusé (mécanisme dit *électromagnétique*). Cette amplification est associée à l'excitation et l'entrée en résonance de modes électromagnétiques intitulés *résonances plasmon*, qui correspondent à des oscillations collectives des électrons de conduction. Ces résonances peuvent être localisées sur les particules ou se propager aux interfaces métal/diélectrique. Les résonances PSL (plasmons de surface localisés) entraînent l'apparition de bandes d'absorption et de diffusion très intenses qui « s'étalent » depuis l'ultraviolet jusqu'au proche infrarouge et dont la position dépend de la nature du métal constituant les particules, de leur taille et de leur forme, ainsi que de la constante diélectrique de leur environnement. Le champ électromagnétique au voisinage des particules peut être amplifié de plusieurs ordres de grandeur (jusqu'à 10^3 - 10^4 , on parle alors de « points chauds » localisés sur les nanoparticules) engendrant une exaltation du spectre de diffusion Raman (qui augmente localement comme la puissance 4^e du champ, c'est-à-dire jusqu'à 10^{14}) de molécules sondes adsorbées sur les particules, permettant d'envisager la détection de la molécule unique !

Depuis plusieurs années, notre groupe s'intéresse aux mécanismes et aux substrats à l'origine de la diffusion Raman exaltée de surface, ainsi qu'aux applications de cette méthode. La spectroscopie DRES peut en effet être appliquée dans des domaines aussi variés que l'analyse de films ultra-minces de revêtements organiques, la caractérisation de matériaux organiques de surface (polymères conducteurs) présents à l'état de traces, la détection de molécules biologiques greffées sur des substrats 2D, mais également l'optique guidée à l'échelle mésoscopique, en maîtrisant la propagation et le guidage des plasmons sur des structures bien contrôlées. À plus long terme, on peut envisager des applications dans le domaine de la plasmonique moléculaire, de la nanooptique et de la microélectronique (transport et stockage optique de l'information).

Pour envisager ces applications, il a été nécessaire de développer des substrats métalliques (or, argent, cuivre) présentant des aspérités de surface à l'échelle de quelques dizaines de nanomètres, comme les électrodes « rugosifiées », les solutions de particules colloïdales agrégées ou les monocouches à haute densité de particules immobilisées sur des surfaces de verre fonctionnalisées. Cependant, la principale difficulté inhérente à l'utilisation de ces substrats provient de la maîtrise incomplète de leur état de surface, ce qui conduit souvent à des résultats non reproductibles d'une expérience à l'autre !

Les réseaux de nanoparticules obtenus par la technique de lithographie par faisceaux d'électrons sont à cet égard d'un grand intérêt dans le cadre des études de l'effet DRES. Ces réseaux sont en effet composés de nanoparticules identiques, dont la taille, la forme et la distance interparticule sont contrôlées, de telle sorte qu'il est possible d'ajuster très précisément la fréquence de leur résonance plasmon aux longueurs d'ondes d'émission des lasers usuels.

L'étude des mécanismes à l'origine de l'effet DRES a connu un regain d'intérêt grâce à l'utilisation de ces substrats organisés. Actuellement, quelques laboratoires dans le monde s'y consacrent. Citons l'équipe du professeur Van Duyne (États-Unis), précurseur dans les années 70, ou encore l'équipe de M. Khal (Suède), qui tentent de corréler les propriétés optiques de nanostructures métalliques au gain Raman générés par ces matériaux [1].

À l'aide de ces réseaux, on peut donc envisager d'étudier séparément l'influence des principaux paramètres sur l'effet DRES : la géométrie des nanoparticules (taille et forme), le rôle des interactions entre particules et de l'environnement (nature du substrat). Ainsi, ces réseaux lithographiques de nanoparticules nous ont permis de clarifier quelques aspects pratiques et théoriques des mécanismes à l'origine de l'effet DRES :

- estimation et optimisation du gain Raman en fonction de la longueur d'onde d'excitation,
- mise en évidence de la nature du substrat plan sur les gains Raman,
- estimation du gain électromagnétique, généré par un réseau de particules, par microscopie tunnel optique à balayage (PSTM ou « photon scanning tunneling microscopy ») et comparaison avec les gains déduits des spectres DRES,
- mise en évidence et analyse de la contribution des différentes résonances, dipolaires et multipolaires, à l'exaltation des spectres Raman.

Très récemment, nous avons développé un dispositif destiné à imager les plasmons de surface des réseaux de nanoparticules par diffusion Raman en champ lointain. À notre connaissance, seule l'équipe de S. Emory a mis au point cette technique d'imagerie, pour tenter d'observer quelles sont les particules actives en DRES, en fonction de la longueur d'onde [2]. Le montage que nous avons développé permet une cartographie Raman des plasmons de surface. Cette approche permet de déterminer, par exemple, si seul un très petit nombre de particules (les fameux « points chauds ») sont actives en diffusion Raman exaltée de surface. Dans ces conditions, l'imagerie Raman peut représenter une alternative intéressante par rapport aux techniques optiques en champ proche utilisées pour cartographier les plasmons de surface (figure 1). À moyen terme, ce dispositif pourrait servir à des applications tournées vers l'optique guidée à l'échelle mésoscopique (nano-optique), pour l'étude du stockage et du transport de l'information.

Last but not least, ces études nous ont ouvert un nouveau champ d'intérêt, celui de la *plasmonique moléculaire*. Le couplage entre phénomènes moléculaires et phénomènes plasmoniques a été récemment mis en évidence.

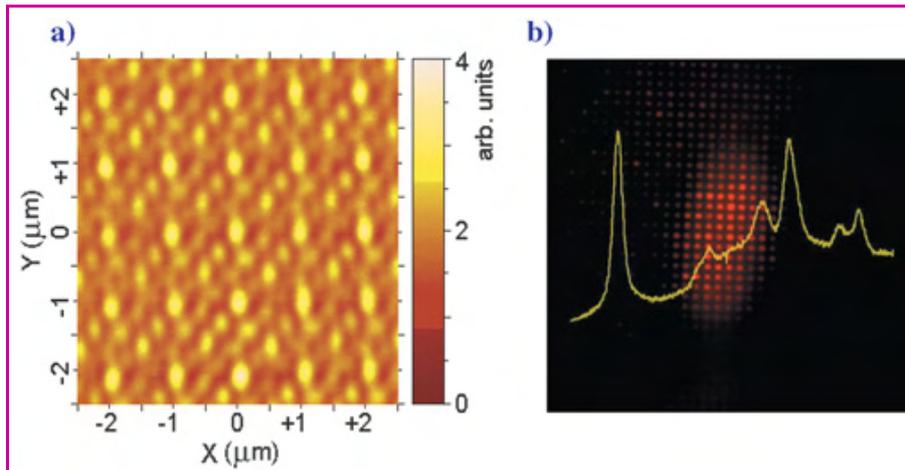


Figure 1 - a) Image PSTM (« photon scanning tunneling microscopy ») d'un réseau de particules d'or sur ITO (« indium tin oxide », oxyde d'indium dopé à l'étain) ; b) Image Raman, obtenue à partir du spectre de DRRES (diffusion Raman résonante exaltée de surface) du bleu de méthylène excité à 647 nm, du même réseau de nanoparticules oblongues (ellipsoïdes aplaties).

Le premier système hybride, proposé par l'équipe de W.L. Barnes, concerne la fabrication d'un système multicouche constitué d'un film mince d'un composé donneur, d'un film d'argent d'une centaine de nanomètres d'épaisseur et d'un film d'une molécule fluorescente (l'accepteur). Le donneur absorbe la lumière et la transmet à l'accepteur grâce à l'excitation des plasmons de surface du film d'argent [3-4]. L'énergie transmise pour exciter la fluorescence de l'accepteur est supérieure à 70 % (par rapport à l'énergie incidente) sur des distances 15 à 20 fois plus grandes que celles correspondant au maximum de fluorescence (typiquement une dizaine de nanomètres) dans un transfert de type FRET (« Förster resonance electron transfer »). D'autres systèmes hybrides consistent à moduler, voire éteindre la résonance plasmon, en jouant sur les propriétés physiques ou physico-chimiques de la molécule déposée sur le substrat métallique. Les travaux les plus aboutis dans ce domaine ont été effectués par le groupe de Z. Wang. Ces auteurs ont observé un déplacement de la résonance plasmon de particules d'argent d'une trentaine de nanomètres, en modifiant le dopage d'un semi-conducteur (WO_3) déposés sur les particules [5].

Dans notre laboratoire, des expériences menées en collaboration avec le groupe de nanoélectrochimie dans le domaine de la plasmonique moléculaire ont consisté à déposer un film de polymère conducteur (la polyaniline) sur un réseau de nanoparticules lithographiques, afin de moduler de façon continue la résonance plasmon, voire de l'éteindre de façon réversible, en jouant sur le potentiel appliqué au polymère. L'utilisation de ce système hybride ouvre la voie au développement de composants plasmoniques actifs, pour le transport, le stockage et le traitement de l'information à l'échelle submicronique.

Références

- [1] a) Zhang X., Yonzon C.R., Young M.A., Stuart D.A., Van Duyne R.P., *IEEE Proc. - Nanobiotechnol.*, **2005**, *152*, p. 195 ; b) Haynes C.L., McFarland A.D., Van Duyne R.P., *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 338A; c) Haynes C.L., McFarland A.D., Zhao L., Van Duyne R.P., Schatz G.C., Gunnarsson L., Prikulis J., Kasemo B., Käll M., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 7337.
- [2] Nie S., Emory S., *Science*, **1997**, *275*, p. 1102.
- [3] Barnes W. *et al.*, *Science*, **2004**, *306*, p. 1002.
- [4] Barnes W. *et al.*, *Appl. Phys. Lett.*, **2004**, *84*, p. 2986.
- [5] Wang Z. *et al.*, *Advanced Materials*, **2003**, *15*, p. 1285.



J. Aubard

Jean Aubard est professeur, Nordin Félidj est maître de conférences à l'ITODYS (Université Paris 7)*

* ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.

Courriels : jean.aubard@univ-paris-diderot.fr, felidj@univ-paris-diderot.fr



N. Félidj

EDP Sciences vous rappelle que
tous les membres de la SFC,
 bénéficient de **30 % DE REMISE,**
 sur **TOUS LES LIVRES** du catalogue !
 Visitez notre site **www.edpsciences.org**
 L'éditeur partenaire des communautés scientifiques



Contacts atomiques par voie électrochimique en milieu eau/cyclodextrine

Un pas vers des contacts atomiques encapsulés

Yann R. Leroux, Claire Fave, Dodzi Zigah, Gaelle Trippe-Allard
et Jean-Christophe Lacroix

Les méthodes électrochimiques sont des techniques d'élaboration utilisées dans divers secteurs (microélectronique, traitement de surfaces, biomédical), relativement faciles à maîtriser tant du point de vue académique que du point de vue industriel. C'est un outil qui permet d'intervenir et d'élaborer des matériaux à l'échelle nanométrique. La plupart des concepts et des grandeurs physico-chimiques (couche de diffusion, double couche...) qu'elle utilise se situent et correspondent à cette gamme particulière de distance qui sous-tend les nanosciences. L'obtention par voie électrochimique de nanogaps dans la gamme 0-10 nm entre deux métaux ou l'élaboration de nanofils permettant d'observer la quantification de la conductance a été initiée par l'équipe de N. J. Tao depuis le début des années 2000 [1-2]. Ce procédé électrochimique rapide, relativement facile à mettre en œuvre et permettant la fabrication d'une grande quantité de dispositifs, peut potentiellement permettre un accès facile et bon marché à ce type de nanosystèmes.

Dans ce contexte, notre équipe évalue les potentialités et les limites de cette technique électrochimique pour relier deux réservoirs d'électrons par une connexion stable ne comportant que quelques atomes. Les applications potentielles se situent aussi bien en électronique moléculaire (immobiliser et étudier quelques molécules dans le gap entre deux nanoélectrodes) qu'en chimie analytique à très haute sensibilité (immobiliser quelques unités de reconnaissance moléculaire au niveau du contact atomique et évaluer l'impact d'un évènement de reconnaissance moléculaire sur la conductance).

Méthode

Le principe de l'obtention de contacts atomiques actuellement utilisé est présenté dans la *figure 1*. Un fil de cuivre ou d'or, d'un diamètre de quelques microns, est déposé sur un substrat de verre puis coupé, formant ainsi un gap initial de 20 microns entre les deux fils. Ce fil est monté en série avec une résistance dont la valeur peut être ajustée, l'ensemble est alimenté par un générateur de tension. Le circuit ainsi réalisé est donc un diviseur

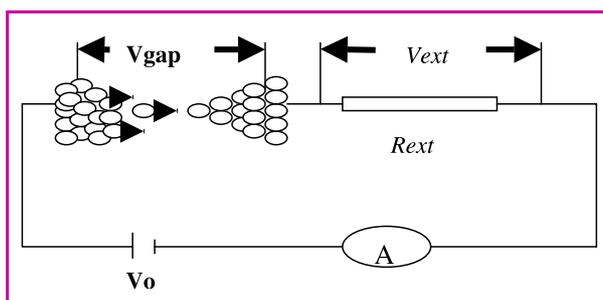


Figure 1 - Principe de l'obtention de contacts atomiques [2].

de tension et en absence d'électrolyte au niveau du gap, aucun courant ne circule. La présence d'un électrolyte ferme le circuit et la tension appliquée déclenche une réaction électrochimique au niveau des électrodes. Dans le cas du cuivre par exemple, il y a dissolution de cuivre à l'anode et dépôt à la cathode. Ce dépôt n'est pas uniforme et s'effectue préférentiellement sur quelques sites de nucléation où en raison du rayon de courbure local, le champ électrique est exalté. Une pointe de cuivre se dirige ainsi progressivement vers l'anode, comblant progressivement les 20 microns de distance initiale. Quand la distance entre les deux électrodes devient suffisamment petite, un courant tunnel s'ajoute au courant faradique et la résistance équivalente du gap diminue. Suivant la valeur de la résistance en série, la surface des électrodes, l'électrolyte de départ, il est alors possible soit d'arrêter le processus électrochimique (le courant tunnel devenant plus fort que le courant faradique et la tension aux bornes du système électrochimique devenant trop faible pour que celui-ci continue), soit de continuer l'électrolyse jusqu'à la formation d'un contact entre les deux électrodes métalliques. Ce contact peut être trop brutal et conduire ainsi à une connexion dont le diamètre est supérieur à la longueur d'onde des électrons au niveau de Fermi. Dans ce cas, une résistance nulle est obtenue aux bornes du dispositif électrochimique ($V_{\text{gap}} = 0$ V) et le contact est macroscopique. Dans d'autres conditions opératoires, le contact entre les deux électrodes se fait *via* quelques atomes et la conductance du gap est alors quantifiée. Elle est donnée par la formule de Landauer :

$$G = \frac{2e^2}{h} \sum_{i=1}^N T_i, \text{ où : } G_0 = 2e^2/h \text{ désigne le quantum de}$$

conductance et T_i est la probabilité de transmission de chaque canal de conduction i .

Résultats

Nos premiers résultats ont permis de préciser les conditions expérimentales permettant d'obtenir des contacts atomiques de manière reproductible (nature de l'électrolyte, valeur de la résistance externe, potentiel appliqué). La *figure 2a* montre les résultats observés pour une jonction stable connectant les deux réservoirs d'électrons, obtenue en milieu aqueux en imposant une différence de potentiel de 1,2 V et en utilisant une résistance de 10 k Ω . Un palier proche de 1 G_0 (quantum de conductance) est observé et indique qu'un seul atome connecte les deux électrodes de cuivre. La *figure 3a* montre une caractéristique I/V ohmique qui confirme le comportement métallique de ce contact. Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'ajout de molécules cages, comme les cyclodextrines, sur le processus d'obtention de contacts atomiques. En effet, s'il a été clairement montré que l'adsorption de molécules faisait varier la conductance de ce type de système [3-5] en réduisant la probabilité de transmission des électrons (ce qui conduit à des

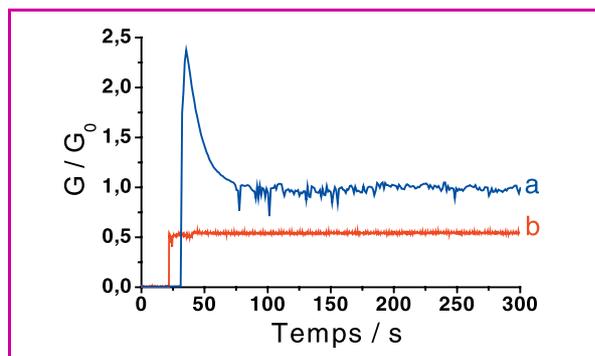


Figure 2 - Courbes de conductance en fonction du temps pendant le processus électrochimique de fabrication de nanofils métalliques a) dans l'eau et b) dans une solution aqueuse de β -CD (10^{-4} mol/L).

valeurs de conductance inférieures à $1 G_0$ et permet d'envisager la détection de molécule unique), aucune spécificité n'a pu être mise en évidence. Encapsuler les contacts atomiques, afin de les protéger de l'adsorption aléatoire de molécules présentes dans l'environnement, est donc un préalable indispensable pour des applications de chimie analytique à haute sensibilité.

La *figure 2b* montre l'effet de l'ajout de cyclodextrine dans le milieu électrolytique sur l'obtention de contacts atomiques. Des paliers stables, à des valeurs de conductance très largement inférieures à $1 G_0$, sont obtenus. Les caractéristiques I/V de ces contacts confirment le caractère métallique de la jonction et les valeurs « anormalement basses » des conductances (*figure 3b*). Il est donc clair qu'une ou que quelques molécules de cyclodextrine sont adsorbées sur le contact et ce de manière permanente. Des expériences similaires, en présence de glucose, montrent que cette molécule, qui présente les mêmes groupes fonctionnels que la cyclodextrine (mais pas la même forme), ne conduit pas à l'obtention de résultats similaires.

Par ailleurs, l'ajout de cyclodextrine après formation d'un contact dans l'eau n'induit pas non plus de baisse de la conductance synonyme d'absorption moléculaire sur le contact. L'ensemble de ces résultats suggère l'encapsulation des contacts par la cyclodextrine (*figure 4*). Si tel est bien le cas, ces contacts doivent être protégés de molécules ayant une forte affinité sur le cuivre. Des expériences d'ajout de salicylate de sodium sur des contacts générés dans l'eau et dans l'eau/cyclodextrine ont ainsi été réalisées. Dans le premier cas, le salicylate de sodium conduit

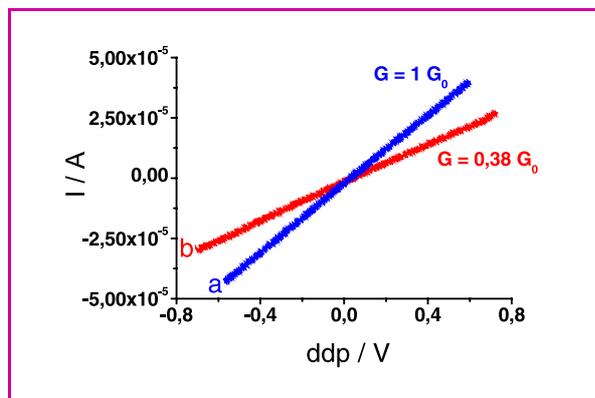


Figure 3 - Caractéristique I/V de nanofils métalliques électrochimiquement fabriqués a) dans l'eau pure et b) dans une solution aqueuse de β -CD (10^{-4} mol/L).

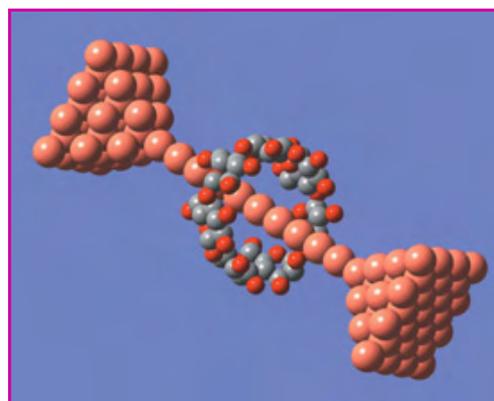


Figure 4.

très rapidement à une rupture du contact atomique avec perte de la caractéristique I/V ohmique. Dans le second cas, le contact atomique reste stable et apparaît comme peu sensible à la présence de salicylate de sodium. Des contacts atomiques protégés de l'environnement extérieur ont donc été réalisés. Ces résultats sont compatibles avec une encapsulation du contact atomique par des molécules de cyclodextrine.

Nos travaux futurs porteront sur l'utilisation de ce type de système pour la détection de molécule unique et sur la cassure contrôlée de contacts atomiques afin d'obtenir par voie électrochimique et de manière reproductible des électrodes séparées par quelques nanomètres.

Références

- [1] Li C.Z., Bogozi A., Huang W., Tao N.J., *Nanotechnology*, **1999**, *10*, p. 221.
- [2] Boussaad S., Tao N.J., *Appl. Phys. Lett.*, **2002**, *80*, p. 2398.
- [3] Brandbyge M., Jacobsen K.W., Norkov J.K., *Phys. Rev. B*, **1997**, *55*, p. 2637.
- [4] Xu B., He H., Tao N.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 13568.
- [5] Xu B., He H., Boussaad S., Tao N.J., *Electrochimica Acta*, **2003**, *48*, p. 3085.



Y.R. Leroux



C. Fave



G. Trippe-Allard



J.-C. Lacroix

Yann R. Leroux est doctorant, Claire Fave, chargée de recherche, Gaele Trippe-Allard, ingénieur d'études et Jean-Christophe Lacroix (*auteur correspondant*) professeur à l'ITODYS (Université Paris 7)¹.

Dodzi Zigah est doctorant au Laboratoire de matière condensée et systèmes électroactifs (Université de Rennes 1)².

¹ ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriels : leroux@itodys.jussieu.fr,
lacroix@univ-paris-diderot.fr,
fave@univ-paris-diderot.fr,
trippe@univ-paris-diderot.fr

² Laboratoire de matière condensée et systèmes électroactifs, Sciences Chimiques de Rennes (UMR 6226). Université de Rennes 1, 1 campus de Beaulieu, Bât. 10C, 35042 Rennes.
Courriel : zigah_dodzi@hotmail.fr

The self-assembled monolayer modification of electrodes

Some recent advances in biological application

Justin Gooding and Wenrong Yang

Résumé Les électrodes modifiées par des monocouches de molécules auto-assemblées. Quelques avancées récentes d'application dans le domaine de la biologie

La modification d'une surface d'électrode au niveau moléculaire en utilisant la technique du dépôt de monocouches auto-assemblées (SAM) constitue un exemple typique d'une des techniques utilisées dans les nanotechnologies, découlant du procédé « bottom up », qui consiste à créer une nanostructure par additions successives d'entités moléculaires ou atomiques sur une surface. Cet article présente quelques avancées récentes dans le domaine, avec pour exemples : le développement de systèmes SAM hybridés par des biomolécules, des nanoparticules ou des nanotubes en bioélectronique ; l'utilisation d'électrodes commutables pour étudier l'adhésion et la migration de cellules biologiques ; et l'intégration de fils moléculaires dans les SAM pour reconnaître et permettre la transduction d'une réaction biologique autorisant la pratique de l'électrochimie dans un milieu biologique complexe.

Mots-clés Monocouches auto-assemblées, reconnaissance moléculaire, nanomatériaux, surfaces commutables, fils moléculaires, biocapteurs.

Abstract The modification of an electrode on a molecular level using self-assembled monolayers (SAMs) is essentially an example of the "bottom-up" fabrication principle of nanotechnology. This review outlines some recent advances and applications in this field, showing some examples: the development of hybrid systems of SAMs, biomolecules and nanoparticles or nanotubes for bioelectronics; switchable surfaces for integrating electrodes with cells to allow the investigation of biological cell migration and adhesion; integrating molecular wires into SAMs to transduce biorecognition reactions for bioelectronics allowing electrochemistry to be performed in complex media.

Keywords Self-assembled monolayers, molecular recognition, nanomaterials, switchable surfaces, molecular wires, biosensors.

Self-assembled monolayers (SAMs) for the modification of electrodes have been used in electrochemistry for almost 25 years with considerable advances having been made on how to use this incredibly flexible chemistry to give electrode surfaces a whole host of desired functionalities [1-4]. SAMs are monomolecular layers which form spontaneously when a solid substrate is immersed in a solution containing amphifunctional molecules. Two examples of SAM forming molecules are silanes which are used to modify silica surfaces and alkanethiols which have an affinity for coinage metals [5]. Being compatible with metal surfaces, it is the alkanethiol system that is more applicable to electrochemistry. The head groups of these amphifunctional molecules provide the driving force for adsorption onto the solid substrate while van der Waals interactions between their alkyl chains determine the organization of the monolayers. One of the important advantages of SAMs over many other methods of electrode modification is molecular level control over the architecture of the interface. As multiple molecular components can be incorporated within a monolayer, the potential exists for functional molecular systems to be prepared using self-assembly [6].

Alkanethiols adsorb spontaneously onto the surface of gold, silver, platinum and copper. In the case of gold, the most

frequently used surface, the thiol groups chemisorb onto the gold to form a gold-thiolate bond [7-8]. The resultant monolayer has the alkyl chains in the all *trans*-conformation, tilted ~ 20-30° from normal to the metal surface. With solution assembly of alkanethiols, a monolayer forms within a few minutes of contact of the metal with the alkanethiol solutions whereupon there is a slow reorganization over a period of several hours [9]. The slow reorganization indicates that even after the alkanethiol has adsorbed onto a gold surface, the monolayer is still relatively dynamic with the adsorbate retaining some mobility. The dynamic behaviour of SAMs is further demonstrated by the observation that when a SAM modified gold surface is placed in a different alkanethiol solution, exchange occurs at the grain boundaries of the underlying metal surface [10].

The simplest functional molecular systems formed on electrodes using alkanethiol SAMs are where a recognition species at the distal end of the molecule is attached to a SAM modified electrode [1-2, 11-12]. Increased complexity is achieved by controlling the spacing of the recognition molecule on the surface by forming a mixed SAM where only one component can be coupled to the biomolecules [13-14] or using mixed monolayers to control the microenvironment of

the recognition molecule [13]. Control over the microenvironment of a biomolecule attached to the SAM can be used to orientate the recognition molecule [15-16], resist adsorption of electrode fouling species [17-19] or prevent interferences interacting with the electrode *via* charge exclusion [20]. Still greater complexity can be introduced into the functional molecular system on the electrode surface by building up multilayers with more than one type of recognition molecule which operate cooperatively [6, 21], combining an anchor for the recognition molecule with a method of transducing the biorecognition event [22-24] and isolating the electrode from the sample solution all in the one system [19, 22].

One of the main emphases in SAM research is electrode integration with biological systems, such as proteins, DNA and whole cells [25]. Two of the interesting challenges for this field are:

- how to electrically communicate with biomolecules on electrode surfaces (biomolecules do not naturally allow the easy flow of electrons to and from them);
- how to design electrodes so they can interact with the biological media in a well understood way while resisting fouling of the electrode surface.

The purpose of this paper is to highlight just a few of the major advances in using SAMs to integrate with biological systems which exploit the design of new SAM forming molecules and/or incorporate nanomaterials into the surface modification layer. The examples that are highlighted all provide electrochemistry with a means of integrating with biological systems, or transducing biorecognition reactions, in a way that was previously not possible [26-29].

Incorporation of nanomaterials with SAMs for interfacing with proteins

The integration of nanoparticles with electrodes for biosensing and bioelectronics applications has most frequently been used in one of two ways. The first is as electrical contacts between the electrode and a redox protein. Perhaps the most interesting example of this application is using nanoparticles to wire into glucose oxidase by Willner and co-workers [30]. In this work the redox active centre of glucose oxidase, flavin adenine dinucleotide (FAD), was attached to a SAM modified nanoparticle which was connected to an electrode surface. Reconstitution of the apo-enzyme around the nanoparticle immobilized FAD produced an enzyme electrode which responded to glucose in the absence of oxygen at a rate seven times the maximum rate observed when oxygen recycles the enzyme. Although the exact mechanism of this enzyme "wiring" is not well understood what the study highlights is the enormous possibilities of connecting electronic elements to proteins using nanoparticles.

The second major use of nanoparticles in electrochemical biosensing is as labels. This is a strategy pioneered by Wang and co-workers [31]. The majority of these labeling approaches have been similar to the sandwich assay principle of immunoassays where the target analyte binds to a recognition molecule immobilized onto the electrode surface. Subsequently a nanoparticle modified recognition molecule binds to another site on the analyte. The nanoparticle now bound

onto the electrode surface is then used for transduction of the original biorecognition event. Wang *et al.* has recently reported a simplification of this approach based on a competition assay for the detection of specific glycosylation markers, indicative of disease, on cell surfaces [26]. The new bioassay relies on the competition between a nanocrystal (CdS)-tagged sugar and the target sugar for the binding sites of surface-confined lectin (*figure 1*). The extent of competition, and hence the amount of the specific glycan in the sample is determined *via* the electrochemical stripping of cadmium from the captured nanocrystal. Unlike the earlier two-step sandwich bioassays [32-34], the present protocol only relies on a single step (a competitive assay in using nanocrystal-tagged sugar), which is more suitable for monitoring small sugar molecules and lectin-sugar interactions. The advantages of the strategy for detecting lectins are short assay time, sensitivity, low cost and reliability. Importantly, the strategy is generic for the detection of small analytes such as sugars, drugs and signaling molecules.

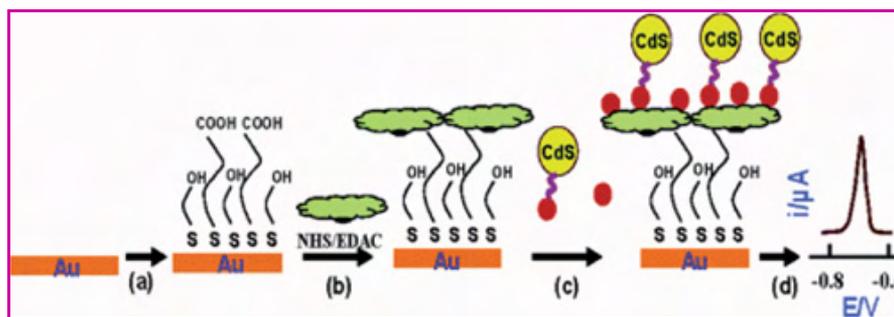


Figure 1 - Schematic of the steps in performing a bioassay using nanoparticle-based bioelectronic sensor for the detection of glycans.

The bioassay involves competition between a nanoparticle tagged sugar and the target analytes for the binding sites on a lectin ligand immobilized onto an electrode (a) mixed self-assembled monolayer on the gold substrate; (b) covalent immobilization of the lectin; (c) addition of the tagged and untagged sugars; (d) dissolution of the captured nanocrystals, followed by their stripping-voltammetric detection at a mercury-coated glassy carbon electrode.

Reprinted with permission from [26]. © American Chemical Society (2006).

Carbon nanotubes (CNTs) revealing metallic or semiconducting properties represent a novel class of nanoparticles with anisotropic properties. The walls of CNTs are relatively poor electrode materials whilst the ends are very electrochemically active [35-36]. This anisotropy in electrochemical properties means that if a CNT is connected to a macroelectrode, it can be considered the smallest possible electrode (in the case of a single walled carbon nanotube (SWCNT) only 1 nm in diameter) [35]. CNTs have been used to integrate biomolecules with electrodes. The integration of biomaterials with CNTs enables the use of the hybrid systems as active field-effect transistors or biosensor devices (enzymes electrodes, immunosensors or DNA sensors). The specific advantage of CNTs for integration with biomolecules is the small size, allowing these active electrodes to be plugged into locations where electrochemistry would otherwise be unable to be performed, such as inside proteins [28, 37-40].

A major advance in the direct electrical contacting of redox enzymes and electrodes using SWCNTs was recently accomplished (*figure 2*) [28]. The enzyme microperoxidase (MP) was attached to the ends of SWCNTs, which were aligned normal to the electrode surface using self-assembly to give a nanoelectrode array [28]. An array of perpendicularly oriented SWCNTs on a gold electrode was fabricated by covalently attaching carboxylic acid functionalized SWCNTs, generated by the oxidative scission of the carbon nanotubes,

to a cysteamine monolayer-functionalized gold electrode. The efficiency of the nanotubes acting as molecular wires was determined by calculating the rate constant of heterogeneous electron transfer between the electrode and microperoxidase MP-11 attached to the ends of the SWCNTs. At the same time, using a similar strategy of CNTs aligned by self-assembly, Yu *et al.* [41] reported that quasi-reversible $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ voltammetry was observed for the iron heme enzymes, myoglobin and horseradish peroxidase.

An exciting extension of this idea of assembling enzymes onto the ends of carbon nanotube electrodes was to plug the electrodes inside proteins. This has been achieved by both Willner and co-workers [38] and by us [39] with surprisingly similar results considering the complexity of the systems. In both cases plugging the nanotubes inside glucose oxidase was achieved by first covalently attaching the FAD (flavin Adenine dinucleotide) cofactor carboxylic groups at the free ends of the aligned SWCNTs. Apo-glucose oxidase was then reconstituted around the FAD units linked to the ends of the standing SWCNTs to give active enzyme [38-39]. Willner and co-workers measured the interfacial electron-transfer rate constants to be 83 s^{-1} , 42 s^{-1} , 19 s^{-1} and 12 s^{-1} , for assemblies that include standing SWCNTs of mean length 25, 50, 100 and 150 nm average length, respectively.

What these examples of integrating nanoparticles and nanotubes with biological molecules on electrode surfaces shows us is that new opportunities exist for electrically connecting to biological molecules and that these nanomaterials provide unique strategies for labeling in bioassays with potentially greater sensitivity than most existing strategies. Thus the combination of nanomaterials and biomolecules provides unprecedented control over the interaction of electrode surfaces with individual biomolecules but they do not solve the challenge of allowing electrodes to be used in complex bio-

logical media or to follow biological processes in these media. Recent advances in self-assembled monolayer modified electrodes however have opened up new opportunities for these applications as well.

Switchable surfaces for integrating with cells

SAMs containing two or more constituent molecules provide a practical experimental system with which to generate model systems to study fundamental aspects of the interactions of surfaces with biological systems. The primary advantage of SAMs (especially mixed SAMs) over other methods of creating organic surfaces (polymer films, adsorbed proteins) is that the chemical composition of the surface can be modified in a deliberate manner. A reversibly switching surface was reported recently [42] which used electrical potential to control the orientation of SAM molecules on a gold electrode surface. This change in orientation altered the wettability of the surface almost instantaneously. This concept of designing switchable surfaces on electrodes such that the exquisite control over electrode potential can be used to control what the surface presents to its environment is ideal for conducting mechanistic studies of cell attachment and the dynamics of how changes to a surface influence cell structural organization and intracellular signaling. Such studies have important implications for biomaterial developments.

A good example is the demonstration that switchable surfaces based on SAMs can be used in controlling cell migration [43]. This was achieved using SAMs, patterned by micro-contact printing [44].

More advanced electrochemical manipulation of cell on surfaces can be achieved with custom synthesized switchable molecules. Mrksich and co-workers recently [45] demon-

strated a SAM on gold with a 4-*H*-benzo[*d*][1,3] dioxinol terminal group. Subjecting the monolayer to a potential of 900 mV versus Ag/AgCl caused the oxidation of the aromatic ring of the 4-*H*-benzo[*d*][1,3] dioxinol with hydrolysis of the acetal to yield the aldehyde. The resulting aldehyde can be used for ligand immobilization, with corresponding protein capture or alternatively, the surface can be used for studies of cell migration.

The examples of switchable surfaces for controlling cell adhesion demonstrate the application of SAM modified surfaces with specifically designed molecules to enhance our understanding of cell adhesion. However, in these examples, although the cells interact with the surfaces in a highly defined manner, the electrode is only a vehicle for switching the surface and there is no electrochemical communication between the electrode and the cell activity. Recent advances in forming mixed SAMs composed of molecular wires and oligo (ethylene glycol) groups may allow controlled interaction of electrode with biological media and still permit electrochemistry to be performed.

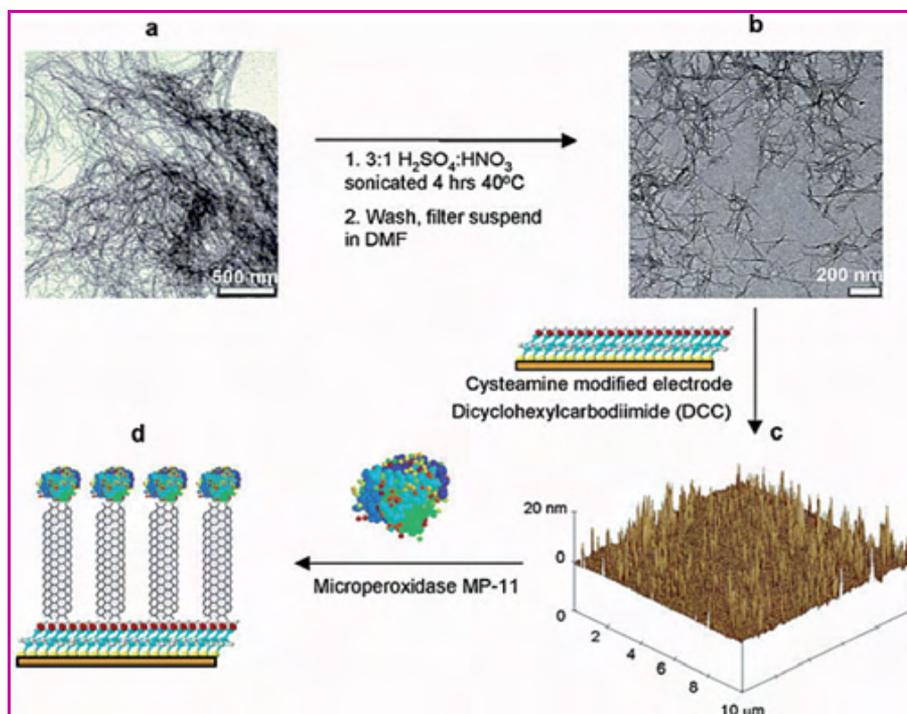


Figure 2 - A schematic illustrating the steps involved in the fabrication of aligned shortened SWNT arrays for direct electron transfer with enzymes such as microperoxidase MP-11. Reprinted with permission from [28]. © American Chemical Society (2003).

Integrating molecular wires into SAMs to transduce biorecognition reactions

The attraction of molecular wires in bioelectronics is that good electronic coupling exists between the electron donor at one end and the acceptor at the other over long distances [29, 46]. For biological systems there is general agreement that the electronic coupling between electron donors and acceptors plays a critical role in controlling long-range electron-transfer (ET) processes. An important issue for electrode interface constructs where a "molecular wire" (MW) penetrates into the biology is to ensure the biological molecules interact specifically with the MW, rather than the rest of the electrode surface. However, nonspecific adsorption of proteins is a problem that exists with most surfaces when exposed to biological samples. Thus, to achieve a generic surface which ensures specific interactions between a protein and an electrode requires two important things: molecular wires that can interact directly with the protein and exhibit efficient electron transfer behavior, and diluent molecules that are able to resist nonspecific adsorption of proteins.

The electrode interface used in the electrochemical DNA biosensor developed by Clinical Microsensors System (CMS) [19] was the first example of an electrode construct that met the two criteria above.

We have adapted this type of interface for protein electrochemistry and to allow electrochemistry to be performed in biological media without electrode fouling (see figure 3) [29]. The self-assembled monolayer depicted in figure 3 is not an alkanethiol monolayer on gold but is derived from aryl diazonium salts reductively desorbed onto a glassy carbon electrode, and form much more stable monolayers on carbon and metal surfaces than the alkanethiol system [47-48]. The two components are an oligophenylethyne molecular wire and a polyethylene glycol terminate antifouling component. As with the CMS system, the molecular wire allows electrochemical communication with the electrode and the PEG (polyethylene glycol) molecules resist nonspecific adsorption of proteins to

the surface whilst preventing electroactive interferences reaching the electrode surface. The ability of the interface to ensure proteins are selectively attached to the molecular wires was shown using horseradish peroxidase (HRP), a protein to which direct electron transfer can easily be achieved. The electrochemistry of the heme centre shows a close to ideal full width half maximum for the oxidation peak that indicates that the proteins are all in a similar environment.

The monolayer construct in figure 3 has already been shown to have advantages for protein electrochemistry [29] and DNA biosensors [19] but its potential has yet to be touched for performing electrochemistry in complex biological media such as found in cell culture media. The important features of this system for performing electrochemistry in complex media are the highly stable aryl diazonium salt SAMs, the protein resistance and restriction of electroactive interferences from accessing the electrode surface. The challenge is to configure the interface with a biorecognition molecule that can be attached to the molecular wire that will allow detection of an analyte of interest. This is the challenge we are now pursuing.

Conclusions

This article highlights some recent advances in the rapidly developing area of bioelectronic systems using SAMs as a platform. SAMs are useful as model surfaces for studying biological and biochemical processes. SAMs can assemble onto surfaces of any geometry or size, which provide a general and highly flexible method to tailor the interfaces between biological systems and electrodes. The combination of the unique surface properties of SAMs and the recognition and catalytic features of biomolecules provides a unique opportunity for physicists, chemists, biologists and material scientists to mold a new area of nanobiotechnology. Based on recent advances in the field, exciting new science and novel systems can be anticipated for the interfacing of electrodes with biological systems.

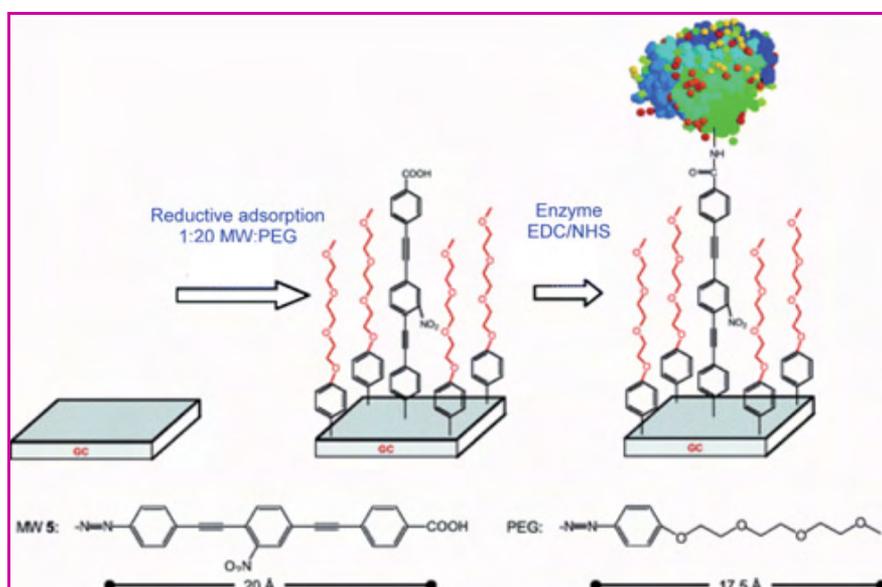


Figure 3 - Schematic of the modification of a glassy carbon electrode with aryl diazonium salts composed of a molecular wire and a polyethylene glycol diluent for the purpose of protein electrochemistry.

Reprinted with permission from [29]. © American Chemical Society (2006).

References

- [1] Wink T., van Zuilen S.J., Bult A., van Bennekom W.P., *Analyst*, **1997**, 122, p. 43R.
- [2] Gooding J.J., Hibbert D.B., *TrAC*, **1999**, 18, p. 525.
- [3] Gooding J.J., Mearns F., Yang W.R., Liu J.Q., *Electroanal.*, **2003**, 15, p. 81.
- [4] Love J.C., Estroff L.A., Kriebel J.K., Nuzzo R.G., Whitesides G.M., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, p. 1103.
- [5] Ulman A., *An Introduction to Ultrathin Organic Films From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly*, Academic Press, London, **1991**.
- [6] Gooding J.J., Pugliano L., Hibbert D.B., Erokhin P., *Electrochem. Commun.*, **2000**, 2, p. 217.
- [7] Li Y., Huang J., McIver Jr R.T., Hemminger J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 2428.
- [8] Ulman A., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 1533.
- [9] Bain C.D., Troughton E.B., Tao Y.T., Evall J., Whitesides G.M., Nuzzo R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 321.
- [10] Poirier G.E., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, p. 1117.
- [11] Mandler D., Turyan I., *Electroanal.*, **1996**, 8, p. 207.
- [12] Willner I., Katz E., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2000**, 39, p. 1181.
- [13] Guiomar A.J., Guthrie J.T., Evans S.D., *Langmuir*, **1999**, 15, p. 1198.
- [14] Takenaka S., Yamashita K., Takagi M., Uto Y., Kondo H., *Anal. Chem.*, **2000**, 72, p. 1334.
- [15] Levicky R., Herne T.M., Tarlov M.J., Satija S.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, p. 9787.
- [16] Wong E.L.S., Chow E., Gooding J.J., *Langmuir*, **2005**, 21, p. 6957.
- [17] Mrksich M., Whitesides G.M., *Annu. Rev. Biomol. Struct.*, **1996**, 25, p. 55.

- [18] Aizenberg J., Black A.J., Whitesides G.M., *Nature*, **1999**, 398, p. 495.
 [19] Umek R.M., Lin S.W., Vielmetter J., Terbruggen R.H., Irvine B., Yu C.J., Kayyem J.F., Yowanto H., Blackburn G.F., Farkas D.H., Chen Y.P., *J. Molecular Diagnostics*, **2001**, 3, p. 74.
 [20] Giz M.J., Duong B., Tao N.J., *J. Electroanal. Chem.*, **1999**, 465, p. 72.
 [21] Riklin A., Willner I., *Anal. Chem.*, **1995**, 67, p. 4118.
 [22] Cornell B.A., Braach-Maksvytis V.L.B., King L.G., Osman P.D.J., Raguse B., Wieczorek L., Pace R.J., *Nature*, **1997**, 387, p. 580.
 [23] Liu H.Y., Liu S.G., Echegoyen L., *Chem. Commun.*, **1999**, p. 1493.
 [24] Moore A.J., Goldenberg L.M., Bryce M.R., Petty M.C., Monkman A.P., Marengo C., Yarwood J., Joyce M.J., Port S.N., *Adv. Mater.*, **1998**, 10, p. 395.
 [25] Willner I., *Science*, **2002**, 298, p. 2407.
 [26] Dai Z., Kawde A.N., Xiang Y., La Belle J.T., Gerlach J., Bhavanandan V.P., Joshi L., Wang J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, p. 10018.
 [27] Yeo W.S., Yousaf M.N., Mrksich M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 14994.
 [28] Gooding J.J., Wibowo R., Liu J.Q., Yang W.R., Losic D., Orbons S., Mearns F.J., Shapter J.G., Hibbert D.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 9006.
 [29] Liu G.Z., Gooding J.J., *Langmuir*, **2006**, 22, p. 7421.
 [30] Xiao Y., Patolsky F., Katz E., Hainfeld J.F., Willner I., *Science*, **2003**, 299, p. 1877.
 [31] Wang J., *Small*, **2005**, 1, p. 1036.
 [32] Liu G.D., Wang J., Kim J., Jan M.R., Collins G.E., *Anal. Chem.*, **2004**, 76, p. 7126.
 [33] Wang J., Liu G.D., Merkoci A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 3214.
 [34] Wang J., Liu G.D., Merkoci A., *Anal. Chim. Acta*, **2003**, 482, p. 149.
 [35] Chou A., Bocking T., Singh N.K., Gooding J.J., *Chem. Commun.*, **2005**, p. 842.
 [36] Banks C.E., Compton R.G., *Analyst*, **2005**, 130, p. 1232.
 [37] Guiseppi-Elie A., Lei C.H., Baughman R.H., *Nanotechnology*, **2002**, 13, p. 559.
 [38] Patolsky F., Weizmann Y., Willner I., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2004**, 43, p. 2113.
 [39] Liu J.Q., Chou A., Rahmat W., Paddon-Row M.N., Gooding J.J., *Electroanal.*, **2005**, 17, p. 38.
 [40] Gooding J.J., King G.C., *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, p. 4876.
 [41] Yu X., Chattopadhyay D., Galeska I., Papadimitrakopoulos F., Rusling J.F., *Electrochem. Commun.*, **2003**, 5, p. 408.
 [42] Lahann J., Mitragotri S., Tran T.N., Kaido H., Sundaram J., Choi I.S., Hoffer S., Somorjai G.A., Langer R., *Science*, **2003**, 299, p. 371.
 [43] Jiang X.Y., Ferrigno R., Mrksich M., Whitesides G.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 2366.
 [44] Xia Y., Whitesides G.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 551.
 [45] Yeo W.S., Mrksich M., *Adv. Mater.*, **2004**, 16, p. 1352.
 [46] Hess D., Li L., Martin M., Sakano S., Hill D., Strutt B., Thyssen S., Gray D.A., Bhatia M., *Nat. Biotechnol.*, **2003**, 21, p. 763.
 [47] Delamar M., Hitmi R., Pinson J., Saveant J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 5883.
 [48] Liu G.Z., Boecking T., Gooding J.J., *J. Electroanal. Chem.*, **2007**, 600(2), p. 335.



J. Gooding

Justin Gooding

is Professor at the School of Chemistry, University of New South Wales (Australia)¹.

Wenrong Yang

is Postdoctoral research associate at the Electron Microscope Unit (EMU), University of Sydney (Australia)².



W. Yang

¹ School of Chemistry, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052 (Australia).
E-mail: justin.gooding@unsw.edu.au

² Madsen Building F09, University of Sydney, NSW 2006 (Australia).
E-mail: wenrong.yang@emu.usyd.edu.au

Avec :

- **36 000 salariés**, soit près de 40% des effectifs de l'industrie pharmaceutique,
- **Plus de 60 laboratoires** de recherche académique dédiés à la santé, adossés à de grandes plateformes de recherche en imagerie,
- **3 Centres Hospitaliers Universitaires** disposant de centres d'investigation clinique.

1^{ère} La Normandie et le Centre, inter-région française dans le domaine du médicament

Une large gamme de compétences vous est proposée, qu'il s'agisse des activités liées à la fabrication de médicaments ou en matière de R&D, de la molécule au lit du patient.



Technopole CBS
Tél. + 33 (0)2 32 25 59 59 info@technopole-cbs.com
www.technopole-cbs.com



Pour toute recherche de partenaires, n'hésitez pas à contacter la Technopole Chimie-Biologie-Santé.

La Technopole CBS est soutenue par la Région Haute-Normandie, le Département de l'Eure et les Communautés d'Agglomération d'Evreux, de Rouen et Seine-Eure.

Polymères conducteurs et anticorrosion

Une application originale susceptible d'exploitation industrielle

Conducting polymers and anti-corrosion: an original approach, with potential industrial applications

Pierre-Camille Lacaze, Jean-Christophe Lacroix,
Kathleen Chane Ching et Salah Aeiya

La lutte contre la corrosion est un problème essentiel, parmi beaucoup d'autres, pour les entreprises du secteur automobile. En effet, les pièces en acier utilisées doivent être capables de résister à des conditions très agressives telles que la pollution atmosphérique en ville ou encore le sel de déneigement sur les routes.

Pour atteindre une protection optimale, la solution généralement adoptée est de créer une « barrière » entre l'acier et le milieu extérieur grâce à l'application de couches multiples parmi lesquelles une couche dite « de conversion », obtenue par phosphatation puis rinçage chromique. Malheureusement, la forte toxicité des bains de chrome VI a conduit les industriels à chercher des procédés de substitution à ces traitements de conversion. Dans cette perspective, le procédé de dépôt d'un polymère par voie électrochimique est apparu extrêmement attrayant et peut s'insérer facilement dans une ligne de production par électrolyse de tôles électrozinguées, sans grandes modifications des lignes de fabrication.

Forts de notre expérience dans le domaine de l'électrodéposition de films organiques polymères du type oxyde de polyphénylène (PPO), les premiers travaux sur la protection des métaux contre la corrosion ont tout naturellement porté sur l'utilisation de la technique d'électropolymérisation des phénols sur des substrats tels que le fer, le cuivre ou le zinc en milieu hydro-alcoolique, acide ou basique [1]. Cependant, le caractère isolant du PPO a conduit à des films relativement poreux et peu épais (épaisseur inférieure à 1 μm), limitant de ce fait l'efficacité de la protection contre la corrosion.

Une nouvelle étape a été franchie lorsque nous avons envisagé de déposer par électropolymérisation des films de polymères conducteurs sur des métaux oxydables, en utilisant comme molécules monomères le pyrrole, le thiophène ou l'aniline. Parmi celles-ci, le pyrrole présente indéniablement de nombreux avantages pour une application industrielle : non-toxicité, potentiel d'oxydation peu élevé ($\sim 0,7$ V), électropolymérisation réalisable en milieu aqueux avec une très bonne solubilité du monomère dans l'eau ($\sim 0,8$ M) et la possibilité d'utilisation d'une large gamme de pH (entre 4 et 8).

En fait, si dans son principe l'électropolymérisation du pyrrole et l'obtention de films polymères de polypyrrole (PPy) ne présentent aucune difficulté sur des électrodes de métaux nobles comme l'or et le platine, il n'en est plus de même avec des métaux oxydables tels que le fer, le zinc, le cuivre ou l'aluminium. Ces métaux présentent en effet un potentiel d'oxydation (correspondant à la dissolution du métal) très inférieur à celui du pyrrole (déterminant pour la formation du polypyrrole). Par conséquent, il devient thermodynamiquement impossible de déposer le polymère, puisque le métal se dissout bien avant que le potentiel d'oxydation du monomère soit atteint. Aussi, pour remédier à cet empêchement, il est nécessaire d'envisager une modification préalable de la

surface métallique, qui inhibe la dissolution du métal, sans altérer la réaction d'électropolymérisation.

La première application des polymères conducteurs pour la protection des métaux oxydables a été réalisée dans le cadre d'une collaboration PSA Peugeot Citroën à la fin des années 80. Plusieurs brevets ont été déposés décrivant un procédé de déposition du polypyrrole sur le fer ou l'acier en deux étapes, impliquant un prétraitement préalable de la surface métallique, suivi du dépôt de polypyrrole par oxydation électrochimique du pyrrole. L'acier ainsi recouvert par un film de PPy, d'environ 2 μm d'épaisseur, présente des propriétés de protection très bonnes, attestées par le test du brouillard salin, pour lequel les performances du métal recouvert d'un film de polypyrrole sont comparables à celles d'une plaque d'acier phosphatée, résultat qui prouve le bien-fondé du procédé [2a].

Une collaboration nouvelle avec Sollac-Usinor nous a ensuite orientés vers l'étude de la protection du zinc, un cas pratique important, mais beaucoup plus difficile à traiter que celui de l'acier, en raison notamment de son caractère beaucoup plus électropositif, et donc encore plus facilement oxydable. Malgré un cahier des charges extrêmement contraignant, nous avons réussi à mettre au point un procédé original [2b,c], breveté par Sollac-Usinor, qui permet de déposer des films de PPy de façon très rapide et en une seule étape (2 μm en 3-4 s), compatible avec les vitesses de déroulement d'une ligne industrielle de « coil-coating ». Le milieu électrolytique à base de salicylate de sodium permet d'obtenir des films de polypyrrole très adhérents à la surface de zinc et qui, après une cuisson à 180 °C à l'air, présentent un effet barrière très important (figure 1).

Le mécanisme d'électropolymérisation du pyrrole sur un métal oxydable est évidemment très différent de celui observé sur un métal noble. L'analyse détaillée des phénomènes se produisant à l'interface métal/polymère a montré que la qualité du film de polypyrrole dépendait fortement de la nature d'une couche de passivation de très faible épaisseur, fortement adhérente au métal, qui minimise l'oxydation parasite du métal sans empêcher l'oxydation du monomère ni la formation du polymère correspondant. Par un choix judicieux d'adjuvants dérivés

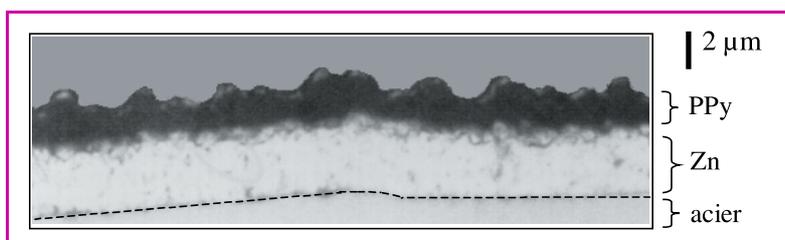


Figure 1 - Coupe micrographique d'un dépôt de PPy/Zn/acier synthétisé en mode galvanostatique à $j = 20 \text{ A/dm}^2$ en 3 s dans un bain aqueux en salicylate de sodium (2 M) et en pyrrole (0,5 M) à pH 5. Vitesse de rotation de l'électrode : 4 000 t/m.



Figure 2 - Exemple de dépôt de polypyrrole parfaitement adhérent sur zinc.

L'éprouvette du bas est une plaque de zinc recouverte de polypyrrole sans traitement spécifique. Après pliage, elle présente une craquelure importante. L'éprouvette du haut est une plaque de zinc recouverte de polypyrrole déposé après un prétraitement avec un promoteur d'adhésion et en présence d'adjuvants qui augmentent la plasticité des films : le dépôt de polypyrrole reste parfaitement adhérent après pliage à 180° de l'éprouvette de zinc.

du pyrrole, ou encore par des modifications structurales de l'électrolyte support, il est possible d'améliorer considérablement la qualité des dépôts électrochimiques de polypyrrole. Ainsi, nous sommes désormais capables de déposer des revêtements de polypyrrole de 2 μm , fortement adhérents et résistant au pliage, grâce à un prétraitement de la surface de zinc par des promoteurs d'adhésion (*figure 2*). Sur le plan pratique, et grâce notamment à un post-traitement thermique, nous parvenons à obtenir avec ces polymères conducteurs une protection vis-à-vis de la corrosion qui est équivalente à celle produite par une couche de zinc sensiblement de même épaisseur.

Références

- [1] Pham M.C., Mourcel P., Lacaze P.-C., Dubois J.-E., valuation des propriétes anti-corrosives des films de poly(oxyde de phnylne) obtenus par lectropolymrisation de phnols sur acier, *Bull. Soc. Chim.*, **1985**, p. 1169.
- [2] a) Ferreira C.A., Aeiyaeh S., Coulaud A., Lacaze P.-C., Appraisal of the polypyrrole cataphoretic paint bilayer system as a protective coating for metals, *J. of Appl. Electrochem.*, **1999**, *29*, p. 259 ; b) Petitjean J., Aeiyaeh S., Lacroix J.-C., Lacaze P.-C., Ultra-fast electropolymerization of pyrrole in aqueous media on oxidable metals in a one-step process, *J. Electroanal. Chem.*, **1999**, *478*, p. 92 ; c) Petitjean J., Tanguy J., Lacroix J.-C., Chane-Ching K.I., Aeiyaeh S., Delamar M., Lacaze P.-C., Interpretation of the ultra-fast electropolymerization of pyrrole in aqueous media on zinc in a one-step process: the specific role of the salicylate salt investigated

by x-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and by electrochemical quartz crystal microbalance (EQCM), *J. Electroanal. Chem.*, **2005**, *581*, p. 111.



P.-C. Lacaze



S. Aeiyaeh

Pierre-Camille Lacaze est professeur émérite, **Jean-Christophe Lacroix** est professeur et **Salah Aeiyaeh** est maître de conférences à l'ITODYS (Université Paris 7)¹. **Kathleen Chane Ching** est chargée de recherche au CNRS au Laboratoire de chimie de coordination de Toulouse².



J.-C. Lacroix



K. Chane Ching

- ¹ ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriels : lacaze@univ-paris-diderot.fr, lacroix@univ-paris-diderot.fr, aeiyaeh@univ-paris-diderot.fr
- ² Laboratoire de Chimie de coordination, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex.
Courriel : kathleen.chane@icc-toulouse.fr

Découvrez la nouvelle gamme de cartouches pour la flash chromatographie



Merck Chimie S.A.S.
PLS Process Separations
Laurence Cervera
201, rue Carnot
94126 Fontenay-sous-Bois Cedex
Tél : +33 1 43 94 54 48 - Fax : +33 1 43 94 54 81
laurence.cervera@merck.fr



Surfaces d'électrodes bioactives

Des polymères conducteurs bifonctionnels pour des biocapteurs enzymatiques et à ADN

Bioactive electrode surfaces: functional conducting polymers for enzymatic biosensors and DNA biosensors

Minh Chau Pham et Benoît Piro

Au cours des deux dernières décennies, les matériaux organiques électroactifs ont fait l'objet de nombreuses recherches pour la mise au point des biocapteurs, avec pour intérêt majeur leur faible coût, leur processabilité, mais surtout leur facilité de fonctionnalisation et de miniaturisation [1].

L'expérience acquise dans les domaines de l'électropolymérisation et des polymères conducteurs nous a conduits à concevoir et élaborer différents systèmes électrochimiques pour des applications biologiques *in vivo*, et en particulier la réalisation de prothèses métalliques recouvertes d'un composite « polymère conducteur/oligonucléotide » permettant le relargage *in vivo* d'oligonucléotides pour le traitement de la resténose* en cardiologie [2].

La réalisation de biocapteurs enzymatiques et à ADN compacts constitue également l'un de nos objectifs principaux. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les propriétés spécifiques d'un polymère conducteur bifonctionnel original, le poly(JUG-co-JUGA), comportant les fonctions quinone (juglone ou JUG) et acide thiocarboxylique [acide poly(5-hydroxy-1,4-naphtoquinone-co-5-hydroxy-3-thioacétique-1,4-naphtoquinone ou JUGA] (figure 1). Le groupe quinone assure la fonction de transduction électronique et la fonction carboxyle permet d'immobiliser l'enzyme ou l'oligonucléotide (ODN), l'ensemble constituant le biocapteur.

Dans les deux applications – capteurs enzymatiques et à ADN –, la présence de la fonction quinonique rattachée à la surface de l'électrode par l'intermédiaire de la matrice polymère évite l'utilisation d'un marqueur électrochimique ou d'un médiateur. De plus, le potentiel particulièrement bas du groupe quinone permet d'éviter l'oxydation parasite des interférents biologiques classiques, ce qui constitue un avantage supplémentaire.

À l'aide de ce système, nous avons élaboré des biocapteurs compacts à lactate (par greffage sur le film de la lactate oxydase LOD [3]) et à pyruvate (greffage sur le film de la pyruvate oxydase

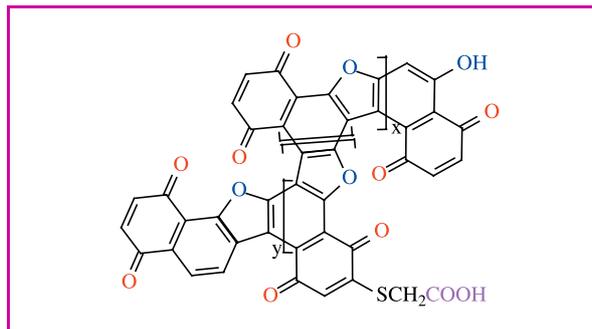


Figure 1 - Le poly(JUG-co-JUGA).

PyOD [4]) qui fonctionnent à des potentiels extrêmement bas : - 0,1 V vs ECS (« électrode calomel saturé ») pour le lactate et + 0,1 V vs ECS pour le pyruvate. À notre connaissance, il s'agit là des valeurs de potentiel les plus faibles de la littérature.

Le même système est également capable de fonctionner en capteur à ADN, après greffage sur le film d'oligonucléotides particuliers. En effet, il reconnaît directement une réaction d'hybridation, à partir du signal d'oxydo-réduction du groupe quinone. On obtient ainsi une détection électrochimique directe de l'hybridation, la transduction étant assurée par le groupe quinone [5]. Le signal du groupe quinone, qui dépend de l'hybridation ou de la non-hybridation entre la molécule sonde et la molécule cible (brin d'ADN) est mesuré très simplement par voltammétrie à impulsion différentielle (DPV, « differential pulse voltammetry ») ou voltammétrie à vague carrée (SWV, « square-wave voltammetry ») (figure 2). Fait extrêmement rare, le signal de la sonde est amplifié après hybridation.

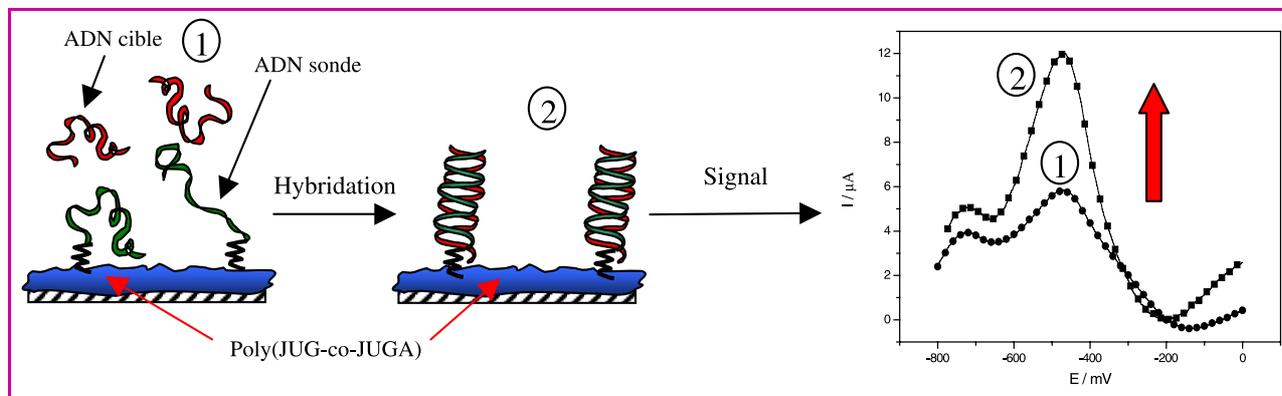


Figure 2 - Principe de détection électrochimique de l'hybridation par voltammétrie à vague carrée (SWV). Mesures réalisées avec des séquences spécifiques du virus HIV.

En conclusion, nous avons mis au point un biocapteur qui présente une excellente sensibilité. Très sélectif, il est capable de discriminer un brin complémentaire présentant un seul désappariement (« mismatch »). Il peut aussi reconnaître un brin complémentaire dans un mélange de plusieurs cibles. Un autre point original est qu'une sonde de 30 bases permet de détecter l'hybridation de plusieurs cibles, par exemple trois cibles différentes de dix bases chacune. *Last but not least*, c'est un des rares biocapteurs qui, contrairement à la plupart des autres systèmes fondés sur la mesure de la perturbation d'un signal électrochimique résultant de l'hybridation, donne une amplification de la réponse et non une atténuation.

Note et références

* *Resténose* : nouveau rétrécissement de l'artère survenant chez certains patients ayant bénéficié d'une angioplastie ou de l'implantation d'un stent.

- [1] Berggren M., Richter-Dahlfors A., Organic bioelectronics, *Adv. Mat.*, **2007**, *19*, 3201.
- [2] Le Doan T., Pham M.C., Dubois-Rande J.L., Piro B., Teiger E., Tenu J.P., Dispositif implantable recouvert d'un polymère capable de libérer des substances biologiquement actives, Brevet CNRS, 97.09001, Licence acquise par la société Cathnet-Science.
- [3] Haccoun J., Piro B., Tran L.D., Dang L.A., Pham M.C., Reagentless amperometric detection of L. lactate on an enzyme-modified

conducting polymer, poly(5-hydroxy-1,4-naphthoquinone-co-5-hydroxy 3 acetic acid 1,4-naphthoquinone), *Biosensors and Bioelectronics*, **2004**, *19*, p. 1325.

- [4] Dang L.A., Haccoun J., Piro B., Pham M.C., Reagentless recycling of pyruvate oxidase on conducting polymer-modified electrode, *Electrochim. Acta*, **2006**, *51*, p. 3934.
- [5] a) Pham M.C., Piro B., Tran L.D., Le doan T., Dao L.H., Direct electrochemical detection of oligonucleotide hybridization on poly(5-hydroxy-1,4-naphthoquinone-co-5-hydroxy-3-thioacetic acid-1,4-naphthoquinone) film, *Anal. Chem.*, **2003**, *75*, p. 6748 ; b) Reisberg S., Piro B., Noël V., Pham M.C., DNA electrochemical sensor based on conducting polymer: dependence of the "signal-on" detection on the probe sequence localization, *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 3351.



M. Chau Pham

Minh Chau Pham est professeur et **Benoît Piro** est maître de conférences à l'ITODYS (Université Paris 7).*



B. Piro

* ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriels :
pham@univ-paris-diderot.fr
piro@univ-paris-diderot.fr



VALAGRO

Recherche, Développement, Innovation

Alternative au carbone fossile et diminution des émissions de gaz à effet de serre



Produits biodégradables issus du carbone renouvelable



Chimie et biochimie des lignocellulosiques



Protection de l'environnement



Chimie des polymères



Valorisation industrielle des produits et coproduits de l'agriculture et de la sylviculture



Chimie des lipides et oléochimie

Du végétal à l'industrie pour un développement durable

valagro@valagro-rd.com - www.valagro-rd.com
40 avenue du Recteur Pineau – 86022 POITIERS cedex - Tél. : 05 49 45 40 28

Croissance de couches ultra-minces de polymères sur des surfaces conductrices modifiées électrochimiquement

Growth of ultra-thin polymer layers on electrochemically modified conducting surfaces

Mohamed Mehdi Chehimi

Les performances des matériaux multicomposants ou multicouches reposent en large partie sur le contrôle à l'échelle nanométrique ou moléculaire de leurs propriétés interfaciales. Ces dernières peuvent être modulées, selon l'application visée, par des atomes, des groupes fonctionnels, des ions, ou encore des segments (oligomères) judicieusement choisis et introduits aux interfaces par voie chimique, électrochimique ou physique. Ce contrôle de la chimie et de la physico-chimie interfaciales permet de moduler et d'optimiser la manifestation à l'échelle macroscopique, souvent perceptible à l'œil nu, des matériaux élaborés.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés ces dernières années à la modification de surface de matériaux par des couches ultra-minces polymères, qui fait l'objet de nombreuses études [1-2]. Ces couches ultra-minces sont constituées de chaînes de polymères attachées à la surface par une extrémité. Elles peuvent être obtenues soit par la méthode « grafting onto », qui consiste à fixer en surface des chaînes de polymères préformées possédant une extrémité réactive, ou par la méthode « grafting from », qui consiste à synthétiser la chaîne de polymère monomère par monomère à partir d'un amorceur greffé en surface. La méthode « grafting from » conduit à de fortes densités de greffage ; quelques dizaines de mg/m^2 , c'est-à-dire au moins deux ordres de grandeur (100 à 1 000 fois) supérieures à celles obtenues avec la méthode « grafting onto ».

Depuis quelques années, les recherches sur les brosses de polymères élaborées par la méthode « grafting from » se sont particulièrement intensifiées grâce au développement des méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée en surface. La polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ou « atom transfer radical polymerization », ATRP) [3] semble maintenant être la voie la plus suivie pour préparer des polymères de poids moléculaires contrôlés et de faibles indices de polydispersité ($< 1,3$) en solution ou en surface de substrats divers et variés (métaux, semi-conducteurs, nanotubes de carbone, nanoparticules métalliques, latex, colloïdes, etc.).

Les brosses de polymères ont des applications potentielles dans la stabilisation des particules colloïdales [4], la fabrication de surfaces microtexturées [5], la dispersion de nanotubes de carbone dans l'eau, les solvants organiques ou les matrices polymères [6], les couches minces polymères à empreintes moléculaires (anticorps plastiques) [7] et les nanocomposites organiques/inorganiques qui répondent aux stimulations externes comme le pH ou la température [8], pour ne citer que ces exemples.

La fabrication de brosses de polymères par ATRP requiert généralement l'utilisation de thiols ou de silanes de couplage, préalablement greffés et porteurs d'une extrémité bromée ou chlorée, qui permet d'amorcer la polymérisation radicalaire [2]. En ce qui nous concerne, nous avons proposé la réduction électrochimique de sels de diazonium bromés pour greffer sur des surfaces conductrices des groupes aryles bromés servant

d'amorceurs d'ATRP. L'épaisseur des couches formées par les groupes aryles est de quelques nanomètres, ce qui suggère que ces derniers sont oligomérisés et forment une couche de conversion de type polyphénylène. En amorçant l'ATRP par les couches de conversion bromées, nous avons préparé des brosses vinyliques très compactes de polystyrène et de poly(méthacrylates) [9]. La figure 1 montre le principe de la préparation de brosses de polymères par ATRP amorcée par des polyphénylènes bromés issus de la réduction électrochimique de sels de diazonium parents.

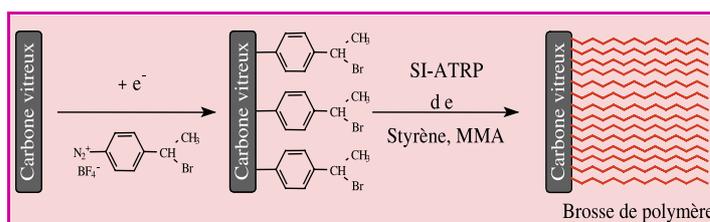


Figure 1 - Principe de l'ATRP (« atom transfer radical polymerization ») amorcée par des groupes aryles greffés en surface par réduction électrochimique de sels de diazonium (BMA : méthacrylate de butyle ; MMA : méthacrylate de méthyle ; S : styrène ; BA : acrylate de butyle ; PGL : polyglycidol).

En optimisant les conditions de croissance des chaînes, on approche une densité voisine de 1 chaîne par nm^2 se traduisant par plus de $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ après seulement 3 à 5 h de polymérisation [10]. Cette densité de greffage obtenue par la méthode « grafting from » est due à la forte densité des groupes aryles bromés, amorceurs de polymérisation radicalaire contrôlée. Cette nouvelle approche mariant les sels de diazonium à l'ATRP a fait l'objet d'un dépôt de brevet en 2004 par l'Université Paris 7 (représentée par l'ITODYS et le Laboratoire d'électrochimie moléculaire), en partenariat avec l'Université Paris 6 et la société Alchimer [11]. La méthode Diazo/ATRP a été appliquée avec succès aux surfaces de fer [9], de carbone vitreux [12] et de films minces de diamant ultra-nanocristallin dopé à l'azote [13]. Nous avons par exemple montré qu'en copolymérisant le styrène avec le macromonomère polyglycidol (styrène modifié par un oligomère hydrophile), il est possible d'obtenir des brosses de copolymères relativement hydrophiles qui limitent l'adsorption non spécifique des protéines [12].

Forts du succès du procédé Diazo/ATRP, nous avons exploré, en collaboration avec le CEA de Saclay, son applicabilité aux « tapis brosses » de nanotubes de carbone (NTC) élaborés sur wafers de silicium [14]. L'enrobage des NTC par des polymères constitue un objectif important. Cela permet en effet de leur conférer de nouvelles propriétés telles que le gainage isolant de nanofils conducteurs en vue d'applications en nanoélectronique, le piégeage de métaux lourds, la solubilisation dans des liquides ou des matrices thermoplastiques pour une meilleure élaboration de composites ou encore la reconnaissance de biomolécules. Un

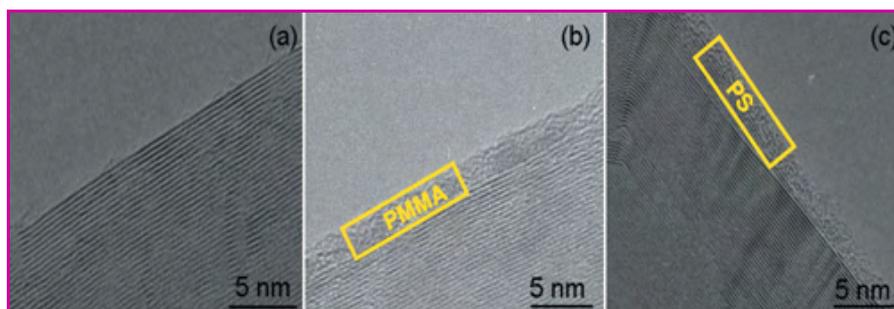


Figure 2 - Clichés à haute résolution de microscopie électronique à transmission d'une coupe longitudinale d'un nanotube de carbone multiparois, obtenus avec : (a) les nanotubes de carbone multiparois (NTCMP) ; (b) NTCMP-PMMA ; (c) NTCMP-PS. Les nanotubes de carbone ont été décollés des wafers de silicium pour pouvoir être imagés par MET (microscopie électronique en transmission).

cliché (figure 2), complété par une analyse spectroscopique de photoélectrons X, confirme très nettement la présence d'une couche ultra-mince amorphe de polystyrène (PS) ou de poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), déposée sur la paroi externe du nanotube.

La méthode Diazo/ATRP constitue ainsi une méthode nouvelle de greffage appliquée à des surfaces conductrices permettant de faire croître de façon contrôlée et ordonnée des couches ultra-minces et compactes de polymères. L'originalité de la méthode repose sur le fait que l'amorceur de polymérisation (un halogénure de type benzylrique) est solidement ancré à la surface. Cet ancrage de surface résulte de la réduction électrochimique du sel de diazonium correspondant qui libère des radicaux halogénoaryles. Ces radicaux se fixent à la surface de l'électrode, et c'est à partir de ces centres réactifs halogénés, immobilisés en surface, que l'on peut alors greffer par des liens de covalence, des chaînes polymères obtenues selon la technique de polymérisation contrôlée ATRP. La grande souplesse d'utilisation de la méthode Diazo/ATRP, avec en particulier la mise au point récente du greffage spontané de groupes aryles [15], ouvre ainsi la voie vers des surfaces modifiées aux propriétés diversifiées allant de la biocompatibilité à des fonctions de reconnaissance moléculaire, particulièrement utiles pour la réalisation de capteurs biologiques [16].

Références

- [1] Advincula R.C., Brittain W.J., Caster K.C., Rùhe J. (eds), *Polymer Brushes. Synthesis, Characterization, Applications*, Wiley, New York, 2004.

- [2] Edmondson S., Osborne V.L., Huck W.T.S., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, p. 14.
 [3] Matyjaszewski K., Xia J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 2921.
 [4] Chen X., Randall D.P., Perruchot C., Watts J.F., Patten T.E., von Werne T., Armes S.P., *Journal of Colloid and Interface Science*, **2003**, *257*, p. 56.
 [5] Xu F.J., Song Y., Cheng Z.P., Zhu X.L., Zhu C.X., Kang E.T., Neoh K.G., *Macromolecules*, 2005, *38*, p. 6254.
 [6] a) Yao Z., Brady N., Botton G.A., Adronov A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, p. 16015 ; b) Hong C.-Y., You Y.-Z., Pan C.-Y., *Chemistry of Materials*, 2005, *17*, p. 2247.
 [7] Wei X., Husson S.M., *Biomacromolecules*, 2005, *6*, p. 113.
 [8] Li D., He Q., Cui Y., Li J., *Chemistry of Materials*, **2007**, *19*, p. 412.
 [9] Matrab T., Chehimi M.M., Perruchot C., Adenier A., Guillez A., Save M., Charleux B., Cabet-Deliry E., Pinson J.,

Langmuir, 2005, *21*, p. 4686.

- [10] a) Matrab T., Thèse de doctorat, Université Paris 7, **2007**; b) Matrab T., Save M., Charleux B., Pinson J., Cabet-Deliry E., Adenier A., Chehimi M.M., Delamar M., *Surface Science*, **2007**, *601*, p. 2357.
 [11] *Matériau de surface modifiée, son procédé de préparation et ses utilisations*, Brevet français n° FR04/05937, demande internationale PCT FR2005/001 355, co-déposé le 2/6/2005 par l'Université Paris 7 et la société Alchimer.
 [12] Matrab T., Chehimi M.M., Pinson J., Slomkowski S., Basinska T., *Surface and Interface Analysis*, **2006**, *38*, p. 565.
 [13] Matrab T., Chehimi M.M., Boudou J.P., Benedic F., Wang J., Naguib N.N., Carlisle J.A., *Diamond and Related Materials*, 2006, *15*, p. 639.
 [14] Matrab T., Chancelon J., Mayne L'Hermite M., Rouzaud J.-N., Deniau G., Boudou J.-P., Chehimi M.M., Delamar M., *Colloids Surf. A*, **2006**, *287*, p. 217. Dans ce travail, les nanotubes de carbone ont été élaborés en pulvérisant des gouttelettes contenant du toluène (composé carboné) et du ferrocène (composé fournissant des nanoparticules catalytiques). Cette méthode permet de faire croître les nanotubes de carbone multiparois parfaitement alignés perpendiculairement à la surface, à l'image d'un tapis brosse.
 [15] Combellas C., Delamar M., Kanoufi F., Pinson J., Podvorica F., *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, p. 3968.
 [16] Nguyen M.N., Dahoumane S.A., Matrab T., Mangeney C., Boudou J.-P., Chehimi M.M. in Shimizu S. (ed), *Diamond and Related Materials Research*, Nova Science Publishers, New York, **2008**, in press.



Mohamed Mehdi Chehimi

est directeur de recherche à l'ITODYS (Université Paris 7)*.

* ITODYS, Université Paris 7
 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
 Courriel : Chehimi@univ-paris-diderot.fr



Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !



Le platine réduit : un puits à électrons

Platinum in reduced state: an electron well

Claire Mangeney, Michel Delamar, Jalal Ghilane, Corinne Lagrost, Philippe Hapiot et Jacques Simonet

Le platine, métal précieux par excellence, est utilisé depuis longtemps comme électrode inerte dans de nombreux processus électrochimiques. En effet, contrairement aux métaux ferreux, fortement susceptibles de se corroder, les métaux nobles sont habituellement considérés comme inaltérables, notamment en présence de réducteurs.

Pourtant, très récemment, il a été montré que la polarisation négative d'électrodes de platine conduisait, dans certaines conditions, à un phénomène de corrosion en masse avec insertion de l'électrolyte au cours d'une réduction électrochimique [1]. De nouvelles phases, analogues aux phases décrites par E. Zintl [2], sont alors formées, dans lesquelles le platine est supposé posséder un fort caractère métalloïde avec une valence négative.

L'analyse de surface par spectroscopie de photoélectrons (XPS, « X-ray photoelectron spectroscopy ») nous a permis non seulement d'apporter une preuve expérimentale de la valence négative du platine dans les phases électrogénérées, mais également de montrer la transformation progressive de ce métal en fonction de la charge injectée dans l'électrode.

Le « platine réduit » est ainsi obtenu en polarisant l'électrode de platine à $-1,8$ V/ECS dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre, en présence d'un sel de fond, tel que l'iodure de césium (CsI). Après des temps de polarisation variables, les échantillons sont ensuite rincés abondamment dans le DMF, puis transférés immédiatement, sous atmosphère ambiante, dans la chambre ultravide du spectromètre XPS.

Les spectres à large balayage de l'échantillon de platine de référence (électrode de Pt trempée dans une solution de CsI dans le DMF) (*figure 1a*) montrent clairement, dans le cas de la surface de référence, un pic très intense centré autour de 72 eV [pic Pt(4f_{7/2}) à $71,2$ eV] correspondant aux électrons de cœur Pt(4f), des pics de plus faible intensité à 730 et 630 eV correspondant respectivement aux ions césium [Cs(3d)] et iodure [I(3d)] adsorbés sur la surface, enfin des pics à 531 et 285 eV dus respectivement à l'oxygène (O1s) et au carbone (C1s) de contamination.

Après polarisation de l'électrode à $-1,8$ V et l'injection d'une charge de 250 mC, des modifications importantes de la surface de platine se produisent, se traduisant simultanément par une atténuation globale du signal du platine et par une augmentation

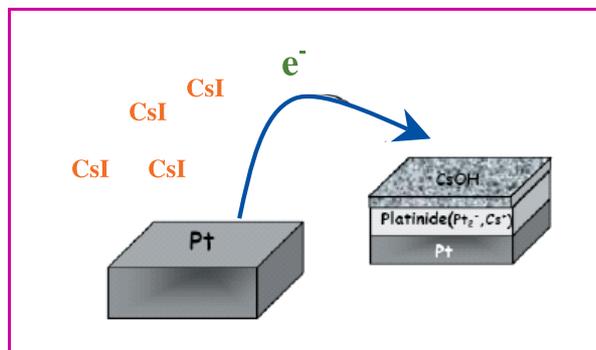


Figure 2 - Modifications de l'électrode de platine au cours du processus de réduction électrochimique dans une solution DMF + CsI. Exemple de la formation d'une phase Pt₂⁻, Cs⁺.

importante des intensités relatives des signaux du césium et de l'oxygène. Les spectres du platine et du césium à haute résolution montrent (*figure 1b*) :

- une augmentation de l'intensité relative du doublet Cs(3d) du césium [Cs(3d_{5/2}) à 75 eV et Cs(3d_{3/2}) à 77 eV] en fonction de la quantité de charge injectée dans l'électrode, en accord avec les résultats des spectres à large balayage ;
- un déplacement progressif du signal du platine vers les faibles énergies de liaison en fonction du temps de polarisation.

On observe un décalage considérable, de l'ordre de $1,7$ eV [3], prouvant de façon indéniable la formation de « platine réduit ». Par comparaison avec d'autres données de la littérature [4], on en déduit un degré d'oxydation du platine dans la phase électrogénérée de l'ordre de $-1,6$.

De cet ensemble de faits expérimentaux, on peut conclure à la formation superficielle de nouvelles phases électrogénérées par réduction du platine et l'insertion d'ions césium dans l'électrode. La proportion importante de césium et d'oxygène détectée par XPS ainsi que l'atténuation du signal du platine suggèrent la formation d'un film d'oxyde ou d'hydroxyde de césium à la surface de l'électrode et une structure probable de cette couche de « platine activé » de la forme Pt⁽⁰⁾/Pt^(x-)xCs⁺/CsOH-Cs₂O conforme au schéma de la *figure 2*.

Fait remarquable, une électrode de « platine réduit » se comporte comme un « puits à électrons », et peut ainsi être utilisée pour amorcer des réactions de transfert d'électrons, en absence de toute polarisation extérieure. Cette électrode est en effet capable de réduire directement des sels de diazonium de type ⁺N≡N-phényl-R, conduisant ainsi à la transformation du platine réduit en une interface organométallique stable et fonctionnalisée par des groupes aryles [5]. L'analyse XPS des échantillons de platine « activés » par réduction électrochimique puis mis en présence de sels de diazonium a permis de montrer non seulement que les phases fortement réductrices

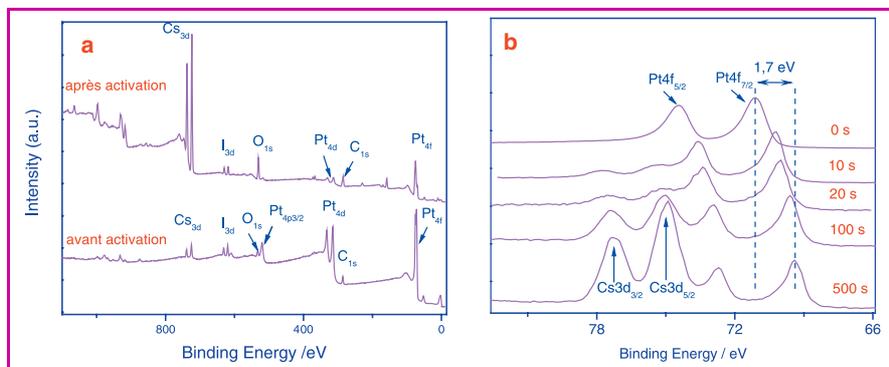


Figure 1 - Spectres XPS des échantillons de platine avant et après activation cathodique. a) Spectre général des différents éléments ; b) Spectre à haute résolution du platine. Les temps indiqués correspondent aux temps de polarisation de l'électrode.

électrogénérées permettent le greffage de sels de diazonium, mais également qu'elles ont tendance à redonner progressivement le matériau métallique, avec expulsion de l'électrolyte hors du métal. Le processus de charge du Pt apparaît donc comme parfaitement réversible.

En conclusion, cette étude XPS apporte pour la première fois la preuve expérimentale directe de la formation d'une phase de platine réduit, électrogénérée à partir d'une électrode métallique polarisée à un potentiel négatif. Sous des conditions expérimentales relativement douces (-1,8 V/ECS dans le DMF anhydre en présence de CsI), des structures Pt^{x-}/xCs^+ sont formées, x pouvant atteindre -1,6. Ce phénomène s'avère parfaitement réversible, le platine réduit retournant à son état métallique après réoxydation directe par les sels de diazonium [6].

Notes et références

- [1] Simonet J., Labaume E., Rault-Berthelot J., *Electrochem. Commun.*, **1999**, *1*, p. 252.
- [2] Zintl E., Harder A.Z., *Phys. Chem. A*, **1931**, *154*, p. 47.
- [3] Le signal du platine est constitué d'un doublet $Pt(4f_{7/2})$ à c.a. 70-71 eV et $Pt(4f_{5/2})$ à c.a. 73-75 eV. Le déplacement en énergie correspond au décalage global du doublet.
- [4] Karpov A., Konuma M., Jansen M., *Chem. Commun.*, **2006**, *8*, p. 838.
- [5] Ghilane J., Delamar M., Guilloux-Viry M., Lagrost C., Mangeney C., Hapiot P., *Langmuir*, **2005**, *21*, p. 6422.
- [6] Ghilane J., Lagrost C., Guilloux-Viry M., Simonet J., Delamar M., Mangeney C., Hapiot P., *J. Phys. Chem. C*, **2007**, *111*, p. 701.



M. Delamar



C. Mangeney



P. Hapiot



J. Simonet



C. Lagrost



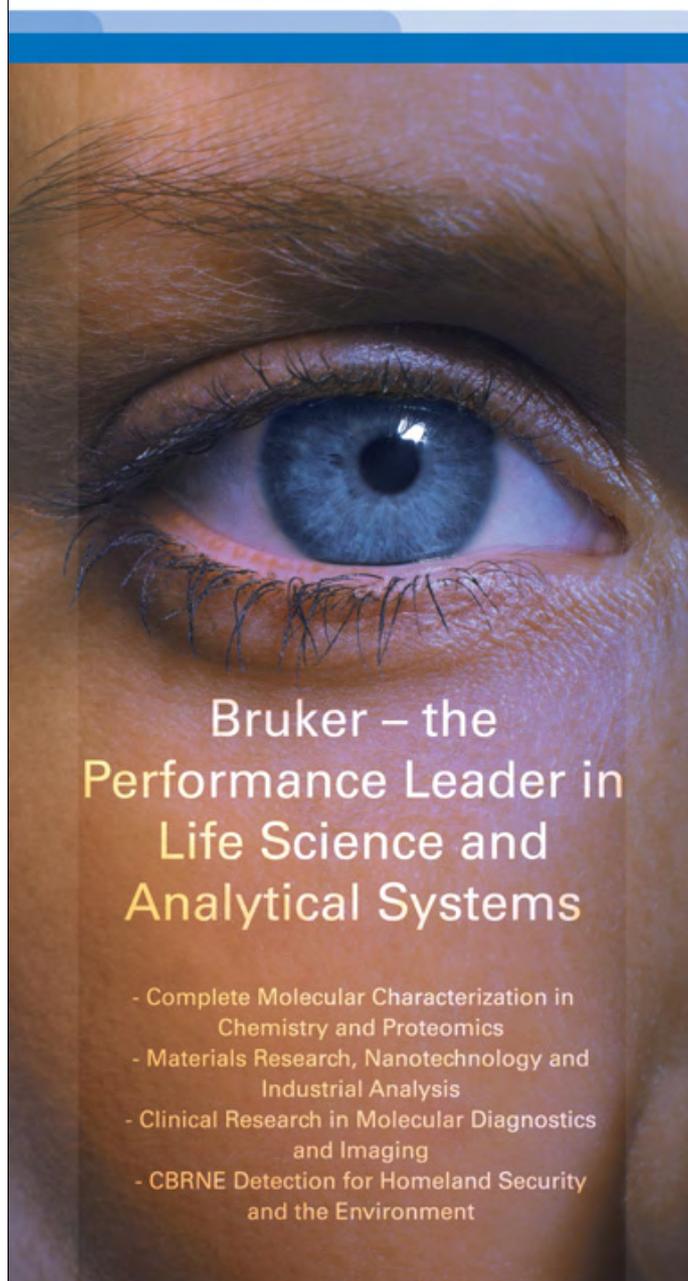
J. Ghilane

Michel Delamar est professeur et directeur de l'ITODYS (Université Paris 7) et **Claire Mangeney** y est maître de conférences ^a.

Philippe Hapiot et **Jacques Simonet** sont directeurs de recherche et **Corinne Lagrost** est chargée de recherche dans l'équipe Matière condensée et systèmes électroactifs (Université de Rennes 1) ^b. **Jalal Ghilane**, post-doctorant dans l'équipe MACSE en 2007, est maintenant chargé de recherche à l'ITODYS.

^a ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.
Courriels : delamar@univ-paris-diderot.fr, mangeney@univ-paris-diderot.fr

^b MaCSE, grande unité sciences chimiques de Rennes, UMR CNRS - Université de Rennes 1, 6226 bât. 10C-pièce 242, campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex.
Courriels : philippe.hapiot@univ-rennes1.fr, jacques.Simonet@univ-rennes1.fr, corinne.lagrost@univ-rennes1.fr, jalal.ghilane@univ-rennes1.fr



Bruker – the
Performance Leader in
Life Science and
Analytical Systems

- Complete Molecular Characterization in Chemistry and Proteomics
- Materials Research, Nanotechnology and Industrial Analysis
- Clinical Research in Molecular Diagnostics and Imaging
- CBRNE Detection for Homeland Security and the Environment

www.bruker.fr

think forward

Organic thin film transistors

Challenging the portable sensor technology

Maria Cristina Tanese, Francesco Marinelli and Luisa Torsi

Résumé **Le pari des transistors organiques en couche mince : application à la technologie des capteurs portables**
La technologie des capteurs portables pour la détection des gaz et vapeurs fait de plus en plus appel aux transistors organiques en couches minces. Ils présentent de nombreux avantages par rapport aux capteurs classiques fondés sur l'utilisation de couches d'oxydes métalliques, qui fonctionnent à température élevée, et pour lesquels la sélectivité reste médiocre. Après avoir décrit le fonctionnement d'un transistor organique en couche mince, et les mécanismes de conduction et de transport de charge dans la couche organique de type polycristallin, il est montré qu'une amélioration considérable de la sélectivité est observée lorsque l'on remplace la couche mince active de nature inorganique par une couche mince organique à base de polymère conducteur. En particulier, lorsque la chaîne carbonée du polymère conducteur a été substituée par des groupes alkoxy, de fortes interactions dipolaires se produisent avec des vapeurs d'alcool, conduisant à un signal relativement intense. Au contraire, si la même chaîne carbonée est modifiée par des groupes alkyles apolaires, l'interaction avec la vapeur d'alcool reste faible et le signal est de faible intensité. Il est d'une plus grande amplitude si l'analyte est lui-même de nature apolaire, ce qui illustre la bonne sélectivité de tels capteurs.

Mots-clés **Transistor organique en couche mince, détecteur de gaz, reconnaissance des odeurs, nez électronique, couches organiques actives, transduction sélective, polymères conducteurs.**

Abstract Organic thin film transistors are increasingly being used for the implementation of a miniaturized portable system for the detection of gases and vapors. They present numerous advantages compared to traditional transistors, whose technology is based on the use of layers of metallic oxides which function at a high temperature and whose selectivity remains mediocre. After describing the way in which an organic thin film transistor functions, with particular focus on the description of methods of conduction and transport of charge in an organic polycrystalline thin film, it is shown that a substantial improvement in selectivity is achieved when one replaces the inorganic thin film with an organic thin film made of conducting polymers (CPs). In particular, when the carbon chain of the conducting polymer has been substituted by alkoxy groups, strong dipolar interactions occur with alcohol vapors and result in a relatively intense reading. Conversely, if the same carbon chain is modified by non-polar alkyl groups, the interaction with the alcohol vapor remains weak and the signal is of low intensity. It achieves even greater amplitude if the analyte is itself non-polar, which clearly illustrates the good selectivity of such transistors.

Keywords **Organic thin film transistor, gas sensors, odor recognition, e-nose, active organic layers, selective transduction, conducting polymers.**

The first demonstration of an OTFT chemical sensor dates back to the late 1980s [1-2], a few years after the first organic thin-film transistor (OTFT) was proposed. Very soon, OTFT sensors showed their great potential in overcoming the commonly used electrical gas sensors such as chemiresistors. In fact, the implementation of a miniaturized portable system for the detection of volatile analytes, performing in terms of sensitivity, selectivity, reliability and costs, is still an open challenge that commercially available sensors are not yet able to satisfy. Currently commercialized electrical gas sensors, such as metal-oxide based chemiresistors, offer great stability but rather poor selectivity. One of the main drawbacks is their high operating temperature that makes their implementation in battery operated portable systems difficult. Even though their selectivity can be greatly enhanced by switching to organic active layers, reliability of organic chemiresistors is still an issue. Aside from this, another need of the sensor industry is to develop portable devices for complex

odor recognition, such as cheeses, beers, olive oil and also explosives or pathogen bacteria. This task is currently addressed by sensor array systems that attempt to mimic the mammalian olfactory system, the so called "e-noses" (electronic noses) [3-4]. The potential of e-noses to fulfill the needs of food and beverage control as well as of medical diagnostic and public security is enormous. Several commercial applications of this new technology have already been achieved [5] but they do not yet perform at the level required by consumers, since miniaturization as well as cost effective production are still issues. Here we show that the implementation of OTFT sensors could be very beneficial in order to overcome chemical sensor limitations. Operated as multi-parameter sensors, OTFTs offer a viable alternative to currently commercially available sensors. They show very high repeatable as well as fast and reversible responses [6], can be operated at room temperature and demonstrate good selectivity towards a broad range of analytes [7].

What's new in OTFT

The novelty of OTFT sensors can be easily understood by comparing OTFT to common electrical gas sensors. Currently commercialized sensing instruments are, indeed, of two main types: metal-oxide resistive sensors and inorganic field-effect sensors. E-noses, on the other hand, are array-based systems that, to date, are manufactured by using conducting polymers (CP)-based sensors in sensing active matrix.

Metal-oxide based chemiresistors are schematically shown in *figure 1a*. There are two-terminal devices employing gas-sensitive metal-oxide active layers such as for example SnO₂ and ZnO [5, 8-10]. When the chemiresistor is in normal air, the oxygen present in the air oxidizes the active layer, removing electrons from the bulk of the metal-oxide semiconductor. The free carrier concentration is then reduced, with a consequent decrease in conductivity. When the metal-oxide film is exposed to a reducing analyte, it removes oxygen at the interface, injecting electrons into the semiconductor and resulting in a conductivity enhancement. The gas analyte is detected by means of a single parameter response, namely the change in the metal-oxide semiconductor active layer bulk resistivity. Chemiresistors present the great advantages of high response stability and good sensitivity, but they also present many drawbacks. Due to the redox nature of the interactions taking place between the analyte molecule and the metal-oxide active layer, such sensors are not very selective towards different odor molecules. At the same time, high operation temperatures are needed in order to release the gas molecules bonded to the metal oxide and restore the original sensor condition after the analyte is removed. Selectivity issues of chemiresistors can be solved by implementing organic active layers such as CPs, instead of metal-oxide films [5, 11]. CP chemiresistors can give sensitivities over a broad range of organic compounds. Moreover, CPs are cost effective and easily synthesized. They also offer fast responses to a large number of volatile analytes with low power consumption. Nevertheless, reliability in CP-based chemiresistors is still an issue, as well as sensitivity to humidity and long-term drift.

Inorganic field-effect gas sensors, also known as chemically sensitive field-effect transistors (CHEMFETs), are schematically shown in *figure 1b*. They are silicon-based MISFET (metal-insulator semiconductor field effect transistor) top gate transistors with their gate contact as sensing element [9, 12-17]. They have been successfully commercialized as highly sensitive hydrogen sensors for many years and are mainly used as leak detectors, showing very reliable responses. The FET (field-effect transistor) channel material is usually made of crystalline silicon underneath the gate contact and the gate dielectric layer; therefore, the charge transport in this region is not directly affected by the exposure

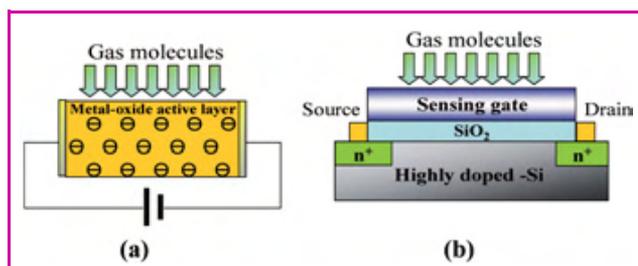


Figure 1 - (a) Schematic overview of a metal-oxide chemiresistor; (b) CHEMFET (chemically sensitive field-effect transistor) typical structure.

to the analyte. The transduction principle is based on the linear relationship existing between the transistor threshold voltage, V_t , and the difference between the gate material and the semiconductor work functions [16]. Upon gas exposure, a change of the work function, in each of these materials or in both, can take place and the response to the odor molecule is given by a single parameter signal, namely the variation of the CHEMFET V_t . Hydrogen detection down to the parts per billion range have been obtained with inorganic CHEMFET. Nevertheless, sensitivity and selectivity of such devices to different organic vapor are not very high and both depend on the gate materials and on the operating temperature (in the 50-200 °C range). As in the case of chemiresistors, the selectivity properties of CHEMFETs were broadened by using different conducting polymers as gate materials [14]. The main advantage of CP based CHEMFET is the ability to detect V_t changes by passing a very low current through the conducting polymer. This makes CHEMFETs more stable than chemiresistors. Detected concentrations are still in the high parts per million range and responses are fairly reversible.

A schematic representation of a sensing OTFT is given in *figure 2*. OTFT sensors are bottom gate field effect transistors employing polycrystalline organic active layer acting at the same time as the sensing membrane. They consist of a conductive silicon substrate covered by a thin dielectric film interfacing with the organic active layer. Source and drain contacts are defined by gold thermal evaporation through a shadow-mask over the organic active layer, while the gate contact is taken on the silicon substrate. As shown in *figure 2*, OTFTs are operated in the common source configuration, connecting the source contact to the ground and biasing the gate and the drain contacts against it. The gate bias, V_g , controls the current, I_d , flowing into the organic active layer between source and drain electrodes under an imposed bias, V_d .

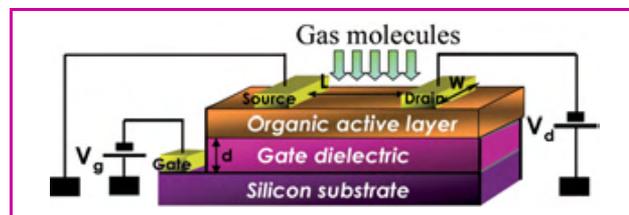


Figure 2 - Sensing OTFT (organic thin film transistor) structure.

When the OTFT is exposed to the analyte to be revealed, the odor molecules interact with the organic active layer, which thus behaves as sensing membrane as well. Such interaction can be revealed by monitoring the variation of current flowing in the OTFT organic channel. OTFT exposure to chemical analytes generally results in fast, room temperature and reversible responses to a wide range of organic molecules [7]. The three-terminal structure of OTFTs is particularly advantageous when they are employed as chemical sensors. As we will discuss, the OTFT structure enables one to operate in two distinct conduction modes depending on the V_d and V_g applied potentials. This makes it possible to operate OTFTs as multi-parameter sensors recording distinct responses in the two different operations modes. In addition, OTFTs have been proven to deliver gate dependent responses. Responses enhancement of even two orders of magnitude can be obtained for different sensor/analyte systems at fixed concentrations by simply increasing the bias applied to the gate electrode. Another advantage of OTFT sensors is that they do not require high working temperatures since they can be reset by a proper biasing of the gate.

OTFT sensors are also highly reproducible, showing a recovery of the signal within 2% over several tens of repeat exposure cycles [7]. Finally, it has quite recently been demonstrated that it is possible to modulate selectivity of TFT (thin film transistor) sensors, by playing with the nature of the organic active layers and with the nature of their substituents [17].

OTFT sensors

Sensing and active layer materials

OTFT active layers are generally made of conducting polymers or oligomers, such as regioregular polythiophenes or pentacene molecules, deposited as films, several tens of nanometers thick. Different techniques are usually employed to deposit the film: solution casting, spin coating, Langmuir-Shäfer or Langmuir-Blodgett techniques for solution processed thin film and thermal evaporation for molecules with a low degree of solubility are the most common ones. *Figure 3* shows the chemical structure of some p and n-type organic semiconductors used as the active layer in OTFTs [18]. These organic active layers are generally polycrystalline in nature, exhibiting a granular morphology where each grain has linear dimensions of at most hundreds of nm and a crystalline-type degree of structural order.

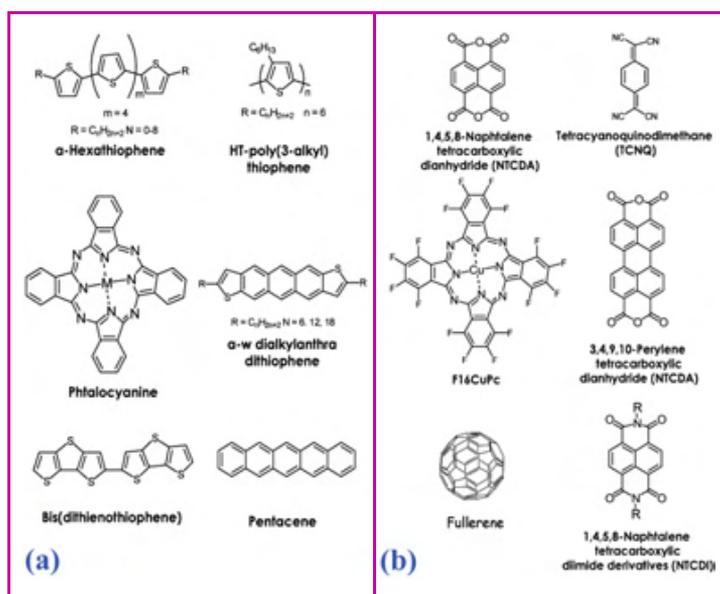


Figure 3 - Chemical structures of different (a) p type and (b) n type organic semiconductors employed as OTFT (organic thin film transistor) active layers [18].

OTFT operation

The electrical behavior OTFTs is characterized by current-voltage (I - V) curves such as those reported in *figure 4*. Each of these curves is measured at a fixed gate bias, V_g , swiping the difference of potential applied between source and drain, V_d . The range of voltages employed depends on the device geometry, namely on its channel length (L , distance between source and drain electrodes), its channel width (W , source and drain pad width) and the thickness of the gate dielectric, d (see *figure 2*). The curves of *figure 4*, like those recorded for inorganic TFT, show a linear region (I_d) at V_d bias much lower than $(V_g - V_t)$ and a saturation region ($I_{d,sat}$) at V_d bias much higher than $(V_g - V_t)$, where V_t is the transistor threshold voltage.

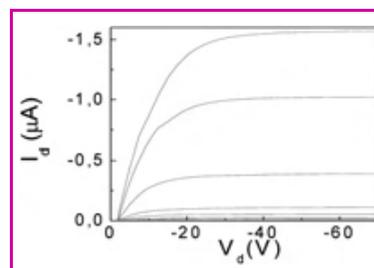


Figure 4 - Current-voltage (I/V) curves at different gate bias for a pentacene based OTFT (organic thin film transistor).

The analytical expression generally used to describe the OTFT I - V curves are the same derived for standard inorganic TFT [19-20]. These are given in the following:

$$I_d = \frac{W}{L} \mu C_i \left(V_g - V_t - \frac{V_d}{2} \right) V_d \quad V_d \ll (V_g - V_t) \quad (1)$$

$$I_{d,sat} = \frac{W}{2L} \mu C_i (V_g - V_t)^2 \quad V_d > (V_g - V_t) \quad (2)$$

$$V_t^{TFT} = \frac{qNd}{C_i} \quad (3)$$

where μ is the field effect mobility of the charge carriers and represents the charge drift velocity in the organic layer per field unit, and C_i is the dielectric capacitance for unit area.

The equations reported above are valid only when the charge carrier FET mobility is a constant, which is not the case for polycrystalline OTFTs where the mobility is gate field dependent. The inorganic TFT equations are then generally used only to give an estimate of important device parameters such as the field effect mobility and the threshold voltage.

Typical values of field effect mobility, μ , for organic materials are in the 10^{-2} - 10^{-1} cm^2/Vs range, but values as high as 1-10 cm^2/Vs can be measured with active materials such as pentacene [18]. These figures are comparable to those reached with inorganic TFT materials such as a-Si:H, characterized by mobilities of 0.1-1 cm^2/Vs . Another figure is the *on/off* ratio, defined as the ratio of the current in the "on" and "off" states. This is indicative of the switching performance of the device from the on to the off state. *On/off* ratios as high as 10^6 have been obtained for OTFT devices. Another important parameter is the threshold voltage, V_t , that is ideally seen as the gate voltage inducing an OTFT channel conductance (at low V_{ds} voltages) equal to that of the bulk organic semiconductor and in fact marks the passage from the "off" to the "on" conductivity regime. It is also related to the organic semiconductor trap density, as it corresponds to the voltage required to fill trap states in the organic material or at the interface with the gate dielectric [21, 22]

OTFT sensing mechanism

The sensing element of an OTFT sensor is its organic active layer. This is generally a polycrystalline film usually described as formed by contiguous grains having a crystalline core and amorphous grain boundaries. In *figure 5* one can see the AFM (atomic force microscope) micrograph of two contiguous grains of a pentacene active layer. The polycrystalline nature of the active layer strongly influences both the conduction and sensing mechanisms of these devices.

The charge transport in organic materials is modeled as the result of the contribution of two phenomena: an inter-grain charge transport and the conduction across grain boundaries both indicated in *figure 5*. In addition, a thermally activated transport mechanism such as the multiple trapping and

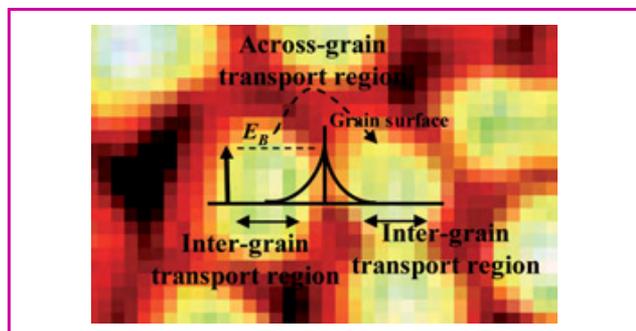


Figure 5 - Schematic diagram of the potential barriers at grain boundaries of the OTFT (organic thin film transistor) sensing layer.

thermal release (MTR) model, widely used to model transport in a-Si:H TFTs, is generally applied to describe polycrystalline OTFTs at room temperature [19]. MTR models the organic films as systems with a narrow delocalized conduction band and a high concentration of localized lower energy electronic states situated in the gap, which act as low mobility trap states. Such traps can be due to impurities as well as to structural defects located in the crystalline grain and at the grain boundaries [23-24]. During the inter-grain transport, while moving from source to drain through the delocalized levels, charges interact with the localized levels, getting trapped and eventually thermally released, due to an activation energy of several tens of milli-electron volts. The mobility generally increases with increasing gate bias, since at low gate bias the induced charges are mostly trapped in low mobility states. As the bias is increased, the Fermi level at the insulator/organic interface reaches the closest band edge. At this point, the lower energy trap states are all filled, and the induced charges are now freer to move. Moving from source to drain, charges are also transported from a grain to another grain through grain boundaries. This transport is limited by the strength of the potential barrier between contiguous grains, as sketched in figure 5. The mobility across two grains separated by a grain boundary has been described as [24]:

$$\frac{1}{\mu} = \frac{1}{\mu_C} + \frac{1}{\mu_{GB}} \quad \text{with} \quad \mu_{GB} \propto \exp\left(\frac{E_B}{kT}\right) \quad \text{and} \quad E_B = \frac{e^2 n_t^2}{8\epsilon_r \epsilon_0 \rho} \quad (4)$$

where μ_C is the single crystal mobility, μ_{GB} is the mobility across the grain boundary, E_B is the potential barrier between the grains, ϵ_r is the dielectric constant of the semiconductor, ϵ_0 is the permittivity of vacuum, n_t is the surface density of charged traps at the grain boundaries, ρ is the carried density, and k and T are the Boltzmann constant and temperature respectively [24].

The conduction mechanism plays a crucial role in determining the sensing mechanism of an OTFT sensor. OTFT V_t and μ depend on the volume density of trapped charges and on the potential barrier between contiguous grains, respectively [24]. When exposed to several reactive species charge trapping-detrapping processes occur at the organic active layer, enhancing or lowering barriers between grains. V_t and μ are influenced by the interaction of the transistor active layer with a chemical species, and this result in a change of the device on-current. Many active layers such as substituted thiophene-based polymers and oligomers, naphthalenes, copper phthalocyanines and pentacene have been investigated in OTFT sensors, and different analytes, such as alcohols, ketones, thiols, nitriles, esters and ring compounds have been sensed with these systems recording on and off responses

[25]. In all of the above situations, the active layer-analyte interaction has been modeled as the analyte molecules being adsorbed at the surface of the grains [26]. Analyte molecules can also reach the interface with the gate dielectric through the voids between grains [27]. This is interesting because the strength of the interaction with the analyte increases with increasing the grain boundaries exposed to the odor molecule, thus demonstrating the crucial role played by the grain boundaries in the OTFT sensing mechanism [28-29]. During this process, the analyte molecules being trapped at the grains boundaries cause a change of the barrier potential height, E_B , changing the film mobility accordingly to equation (4). Besides trapping, a minor doping effect has been observed in specifically designed OTFT sensor/odor systems [27, 29].

OTFT selectivity

The recognition of chemical analytes by OTFT sensors is obtained by exploiting the interactions taking place at the odor molecules/OTFT's active layer interface. CP-based active layers are, indeed, organic films with very weak selectivity toward organic molecules such as alcohols or alkenes. On the other hand it has been recently demonstrated that it is possible to modulate their specificity by substituting the CP backbones with properly chosen functional groups [11]. In presence of the odor molecules, this induces a partitioning of the analyte molecules in the film, comparable to what happens to a stationary phase in a chromatographic column [30]. In this case the OTFT sensing mechanism involves surface-mediated weak interactions between the functionalized polymers and the analyte. The adsorption of the odor molecule on the organic film grains appears to be modulated by the degree of chemical affinity between the odor molecule and the polymer functional groups. A proper chemical functionalization of the organic material forming the active layer can result in a film which, through the surface of its grains, is able to control the partition coefficient of analytes into the active layer, improving OTFT selectivity [26, 31-33].

The interesting approach of using side-chain functional groups to confer broad selectivity to a chemical sensor was proposed for the first time by Hierlemann *et al.* [30] and demonstrated on a set of polysiloxanes. Alkyl-substituted CPs have subsequently been employed in a chemiresistor-type configuration to promote the detection of non polar vapors [11, 34], since such conductive layers are generally much more sensitive to polar substances. Recently different linear chains have been used both as substituents of polythiophene based sensing layers and as analyte molecules to study their influence on the selectivity of CP based sensing devices [26]. Polythiophenes substituted by alkyl and alkoxy side groups have been used as sensing layers in OTFT and quartz crystal microbalance (QCM) devices to sense different organic vapors such as alcohols, alkanes and ketones. Alkyl and alkoxy side chains strongly influence the polar character of the polymers, modifying their associated dipole moments. This is thought to work as a driving force during the interaction with the analytes. This becomes very apparent when looking at the QCM and OTFT responses of some alkyl and alkoxy substituted polythiophenes to controlled concentrations of ethanol and 1-hexanol vapors [26]. Figure 6 reports OTFT responses to ethanol and 1-hexanol alcohol vapors of a poly-didodecyl-terthiophene and a poly-dipentoxo-terthiophene. Similar responses have been reported using QCM sensors with the same active layers [31]. Both QCM and OTFT responses, taken at room temperature, are reversible and very fast,

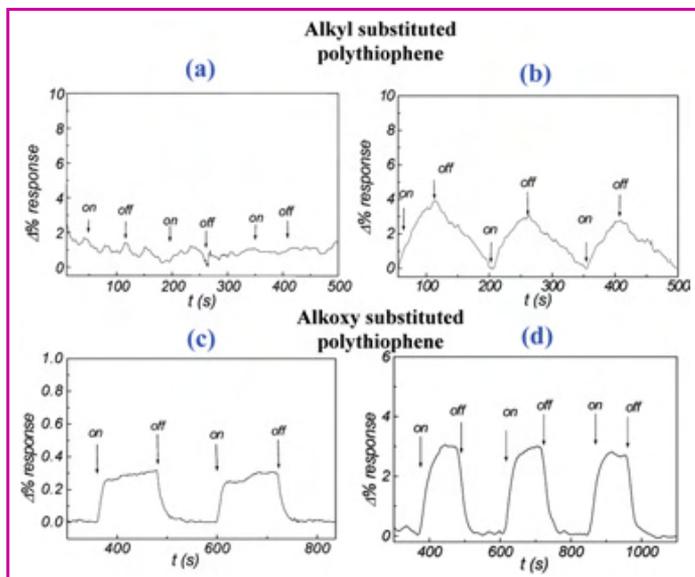


Figure 6 - OTFT (organic thin film transistor) responses to ethanol (a) and (c) and to 1-hexanol (b) and (d) for alkyl polythiophene and alkoxy polythiophene, respectively.

supporting the occurrence of a weak, surface mediated interaction. Exposure to a series of analytes always results in a mass up-take for QCM sensors and a current decrease for OTFT sensors [26]. This occurrence supports the hypothesis that the mass up-take, due to the physisorption of the analytes at the polymer grains, leads to an enhancement of the barriers between the grains, causing the current intensity to decrease. It is interesting, from the point of view of achieving selective behaviour, that no response can be detected with polythiophenes substituted with long alkyl chains exposed to ethanol for both QCM and OTFT sensors. This is probably due to the poor affinity between the strongly polar ethanol and the non polar alkyl chain attached to the polymer [26].

Responses of the same alkyl (non polar) and alkoxy (polar) polythiophenes QCM sensors to six different analytes (*n*-heptane, ethanol, 1-butanol, and 1-hexanol acetone and 2-propanol) have been recently reported versus the analyte dipole moment and the analyte molecular alkyl chain length [26]. The responses correlate linearly very well for the polar substrate. No clear trend is observed for the responses of the non-polar active layer, namely the alkyl polythiophene one, to the same analytes. On the contrary, good linear correlation can be observed between the responses of the alkyl chain-functionalized material and the length of the alkyl chain analytes. No correlation with the alkyl chain length can be seen for the polar active layer in this case. Polar-type interactions dominate in the case of the polar alkoxy polythiophene sensor, making this device more sensitive to such substances, whereas dispersion-type interactions can be better discriminated and recognized using alkyl polythiophene devices that are also more sensitive to long alkyl chain-bearing molecules than to shorter alkyl chain alcohols.

All this bears strong evidence as to the crucial role of functional side groups in driving the organic active layers recognition towards a series of different chemical analytes.

Conclusions

In the last few years, OTFT chemical sensors have been shown to be very promising portable sensors, overcoming the main drawbacks of traditional sensors. Their implementation

in array based sensing systems also seems to be an interesting potential application. OTFTs can indeed be operated as multi-parameter sensors with high reproducibility. At the same time, much evidence have been given as to how it is possible to modulate their specificity by properly choosing CP side groups. In this respect, many interesting recent advances have demonstrated OTFT bio-specificity. Experiments involving glucose and lactic acid detection by an α -6T TFT mediated by no specific receptors have been reported [31], as well as OTFT glucose sensors [33]. Poly(3,4-ethylene dioxythiophene)poly(styrene sulfonic acid) (PDOTPSS) thin-film transistors were also proposed for glucose sensing in a neutral pH buffer solution [32], while carbon nanotube nanoscale transistors have been proposed to detect protein binding via a biotin-streptavidin model system [35].

References

- [1] Laurs H., Heiland G., *Thin Solid Films*, **1987**, 149, p. 129.
- [2] Tsumura A., Koezuka H., Ando T., *Appl. Phys. Lett.*, **1986**, 49, p. 1210.
- [3] Persaud K.C., Dodd G.H., *Nature*, **1982**, 299, p. 352.
- [4] Gardner J.W., Bartlett P.N., *Electronic Noses: Principles and Applications*, Oxford Science Publ., **1999**.
- [5] Persaud K.C., *Materials Today*, April **2005**, 38.
- [6] Torsi L. et al., *Sens. Actuators B*, **2000**, 67, p. 312.
- [7] Torsi L., Dodabalapur A., *Anal. Chem.*, **2005**, 19, A, p. 77.
- [8] Wilson D.M. et al., *IEEE Sens. J.*, **2001**, 1, p. 256.
- [9] Janata J., Josowicz M., *Nat. Mater.*, **2003**, 2, p. 19.
- [10] Gardner J.W., Bartlett P.N., *Electronic noses: Principles and Application*, Oxford Science Publ., **1999**.
- [11] Bissell R.A. et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, 4, p. 3482.
- [12] Bergveld P., *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **1972**, BME-19, p. 342.
- [13] Lloyd Spetz A., Savage S., *Recent Major Advances in SIC*, W.J. Choyke, H. Matsunami, G. Pensl (eds), Springer, Berlin, **2003**, p. 879.
- [14] Janata J., Josowicz M., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, p. 241.
- [15] Bergveld P., Hendrikse J., Olthuis W., *Meas. Sci. Technol.*, **1998**, 9, p. 1801.
- [16] Bergveld P., *Sens. Actuators B*, **2003**, 88, p. 1.
- [17] Torsi L., Tanese M.C., Crone B., Wang L., Dodabalapur A., *Organic Transistor Chemical Sensors in Organic Field Effect Transistors*, Z. Bao & J. Locklin (Ed), CRC Press Taylor & Francis Group, **2007**, Ch. 6.2, p. 507.
- [18] Dimitrakopoulos C.D., Malenfant P.R.L., *Adv. Mater.*, **2002**, 14, p. 99.
- [19] Horowitz G., *Adv. Mater.*, **1998**, 10, p. 365.
- [20] Sze S.M., *Physics of Semiconductor Devices* (2nd ed), Wiley-Interscience, New York, **1981**.
- [21] Torsi L. et al., *J. Appl. Phys.*, **1995**, 78, p. 1088.
- [22] Horowitz G., Delannoy P., *J. Appl. Phys.*, **1991**, 70, p. 469.
- [23] Horowitz G., Hajlaoui M.E., *Synth. Met.*, **2001**, 122, p. 185.
- [24] Powell M.J., *Philos. Mag. A: Phys. Condens. Matter: Struct., Defects, Mech. Prop.*, **1981**, 43, p. 93.
- [25] Crone B. et al., *Appl. Phys. Lett.*, **2001**, 78, p. 2229.
- [26] Torsi L. et al., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107, p. 7589.
- [27] Tanese M.C. et al., *Biosens. Bioelectron.*, **2005**, 21, p. 782.
- [28] Torsi L. et al., *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, p. 12563.
- [29] Wang L., Fine D., Dodabalapur A., *Appl. Phys. Lett.*, **2004**, 85, p. 6386.
- [30] Hierlemann A. et al., *Anal. Chem.*, **2000**, 72, p. 3696.
- [31] Someya T. et al., *Langmuir*, **2002**, 18, p. 5299.
- [32] Zhu Z.-T. et al., *Chem. Commun.*, **2004**, 13, p. 1556.
- [33] Bartic C., Campitelli A., Borghs G., *Appl. Phys. Lett.*, **2003**, 82, p. 475.
- [34] Guernion N. et al., *Synth. Met.*, **2002**, 128, p. 139.
- [35] Star A. et al., *Nano Lett.*, **2003**, 3, p. 459.



M.C. Tanese



F. Marinelli



L. Torsi

Maria Cristina Tanese is Post-doc, **Francesco Marinelli**, PhD student, and **Luisa Torsi** (corresponding author) is Professor, at the Università degli Studi di Bari (Italy)*.

* Università degli Studi di Bari, Dipartimento di Chimica and Centro di Eccellenza T.I.R.E.S., 4 Via Orabona, 70126 - Bari (Italy).
E-mails: marinelli@chimica.uniba.it, tanese@chimica.uniba.it, torsi@chimica.uniba.it

Contrôle des interfaces dans les semi-conducteurs organiques

Interface control in organic semi-conductors

Patrick Marmont, Mohammad Mottaghi, Fernand Rodriguez, Nicolas Battaglini, Philippe Lang, Abderrahim Yassar et Gilles Horowitz

Longtemps cantonnés dans le rôle d'isolant ou de matériau d'enrobage, les matériaux organiques ont vu, voici une vingtaine d'années, leur champ d'application en microélectronique s'étendre à celui de matériau actif, au même titre que les semi-conducteurs minéraux comme le silicium, donnant ainsi naissance à un nouveau domaine de recherche, l'électronique organique ou « électronique plastique ». En font partie les diodes électroluminescentes organiques (OLED) que l'on trouve déjà sur le marché et qui pourraient rapidement concurrencer les écrans plats à cristaux liquides, mais aussi les transistors organiques (OTFT), inventés presque simultanément avec les OLED et dont les premières applications sont annoncées pour bientôt. Notre équipe a été parmi les premières à réaliser, dès 1989, un transistor organique dont l'élément actif, ou semi-conducteur, était constitué d'un oligomère conjugué, le sexithiophène [1]. En pratique, un dispositif électronique organique est constitué de la superposition de couches minces de matériaux de différentes fonctionnalités : conducteurs, semi-conducteurs, isolants. La *figure 1* illustre ce concept dans le cas du transistor organique.

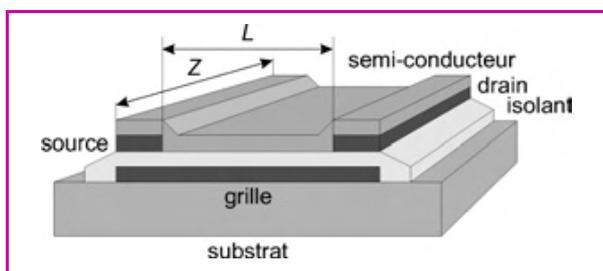


Figure 1 - Schéma de principe du transistor organique.

Le fonctionnement du transistor peut se résumer ainsi : lorsqu'on applique une tension entre la source et la grille, on induit par effet capacitif un canal conducteur à l'interface entre le semi-conducteur et l'isolant ; il devient alors possible de moduler la conductivité entre la source et le drain. Un transistor agit donc comme une résistance variable. Pour améliorer les performances, on peut intervenir à plusieurs niveaux, en particulier à l'interface entre l'isolant et le semi-conducteur, mais aussi à l'interface entre les électrodes et le semi-conducteur, là où s'opère l'injection des charges électriques.

Une façon élégante de contrôler les propriétés interfaciales est la technique des couches auto-assemblées (SAM, « self-assembled monolayers »), qui consiste à greffer sur la surface une couche monomoléculaire d'un composé actif judicieusement choisi. Nous allons illustrer ce concept par deux exemples.

Transistor organique en couche monomoléculaire

C'est la règle avec tous les transistors : plus c'est petit, mieux c'est. Or, peut-on faire plus mince qu'une couche

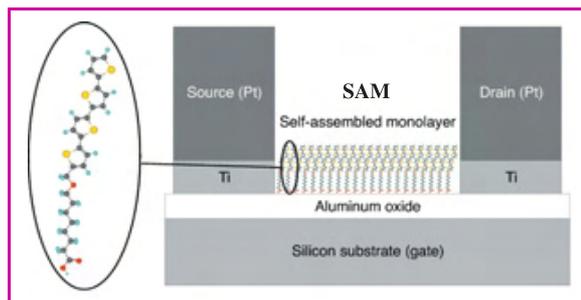


Figure 2 - Schéma du transistor organique en couche mince monomoléculaire.

monomoléculaire ? Une vue générale du transistor en couche monomoléculaire [2] est donnée *figure 2*.

La SAM est constituée d'une molécule bifonctionnelle comprenant un acide carboxylique capable de s'adsorber sur l'isolant de grille en alumine (Al_2O_3) lié à une entité conjuguée (quaterthiophène) qui joue le rôle du semi-conducteur. Pour réduire les autres dimensions du dispositif, en particulier la longueur du canal, nous avons fait appel à la lithographie électronique, qui nous a permis de réduire la distance source-drain à quelques dizaines de nanomètres. La grosse difficulté de ce transistor est d'obtenir une injection efficace entre les électrodes et le canal conducteur, ce qui ne s'est produit que dans un très petit nombre de cas. Nous avons néanmoins pu déterminer la mobilité des porteurs, laquelle est légèrement inférieure à celle d'un film plus épais, ce que nous attribuons à une structure cristalline différente dans la monocouche. Le point remarquable reste néanmoins que ce dispositif peut fonctionner à des tensions très faibles, de l'ordre du volt.

Amélioration de l'injection des porteurs de charge

Comme nous l'avons dit plus haut, la principale limitation à la réduction de taille d'un transistor organique réside dans l'injection des porteurs de charge au niveau des électrodes source et drain. Encore une fois, une issue à ce problème est l'utilisation de SAM. La *figure 3* donne le schéma énergétique de l'interface métal/semi-conducteur.

Pour réduire la barrière, et donc améliorer l'injection des trous, on peut interposer entre le métal et le semi-conducteur une couche présentant une polarisation orientée du semi-conducteur vers le métal. Pour cela, nous avons choisi des SAM à base de thiol, qui se greffent bien sur l'or. Les calculs de chimie quantique montrent que les alcane-thiols ont un moment dipolaire orienté vers l'atome de soufre (donc vers le métal dans la SAM), tandis que le moment se renverse dans les alcanes perfluorés [3]. Pour montrer le bien-fondé du concept illustré par la *figure 3*, nous avons donc comparé les performances de transistors identiques dans lesquels une SAM de décane-thiol (DT) ou de perfluorodécane-thiol (PFDT) est interposée entre les électrodes

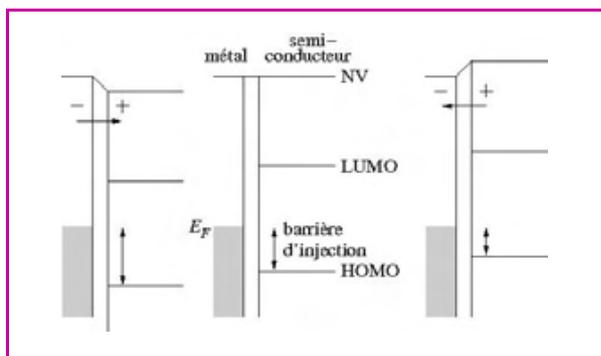


Figure 3 - Schéma énergétique de l'interface métal/semi-conducteur organique.

Au centre : pas de dipôle à l'interface. À gauche : avec un dipôle orienté du métal vers le semi-conducteur, il y a augmentation de la barrière d'injection des trous. À droite : si le dipôle est orienté du semi-conducteur vers le métal, la barrière d'injection des trous est réduite.

et le semi-conducteur organique. Cette comparaison s'appuie sur trois types de mesures :

- La spectroscopie de photoélectrons UV (UPS) nous a donné accès au niveau de Fermi du métal (E_F) avec et sans SAM. Nous avons pu ainsi vérifier que le DT tend à diminuer le travail de sortie, tandis que le PFDT l'augmente.
- Les mesures électriques sur les transistors montrent que le courant augmente lorsque les électrodes sont modifiées avec le PFDT, alors qu'il diminue avec le DT.
- Nous avons enfin voulu vérifier que la variation du courant est bien due à un changement de la résistance des contacts et avons



G. Horowitz



A. Yassar



N. Battaglini



M. Mottaghi



F. Rodriguez

Gilles Horowitz est professeur, **Abderrahim Yassar** est directeur de recherche, **Nicolas Battaglini** est maître de conférences, **Philippe Lang** est chargé de recherche et **Patrick Marmont**, **Mohammad Mottaghi**, **Fernand Rodriguez** sont doctorants à l'ITODYS (Université Paris 7)*.

* ITODYS, Université Paris 7, 1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris. Courriels : horowitz@univ-paris-diderot.fr, yassar@univ-paris-diderot.fr, nicolas.battaglini@univ-paris-diderot.fr, lang@univ-paris-diderot.fr, cerafract@yahoo.fr

pour cela utilisé la méthode de la ligne de transfert (TLM), qui consiste à mesurer les performances de transistors de longueur de canal variable. Là encore, le DT augmente la résistance de contact et le PFDT la diminue.

Le PFDT est cependant loin d'être la solution idéale. En effet, il se compose d'une chaîne alkyle relativement longue (dix carbones), ce qui lui confère une résistance série non négligeable. Nous comptons donc continuer ce travail avec des SAM constituées de molécules conjuguées (comme les biphényles), plus conductrices, la difficulté étant alors de faire des couches bien orientées avec des molécules rigides.

Références

- [1] Horowitz G., Fichou D., Peng X.Z., Xu Z.G., Garnier F., A field-effect transistor based on conjugated α -sexithienyl, *Solid State Commun.*, **1989**, 72, p. 381.
- [2] Mottaghi M., Lang P., Rodriguez F., Rumyantseva A., Yassar A., Horowitz G., Lenfant S., Tondelier D., Guillaume D., *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, 17, p. 597.
- [3] Campbell I.H., Rubin S., Zawodzinski T.A., Kress J.D., Martin R.L., Smith D.L., Barashkov N.N., Ferraris J.P., *Phys. Rev. B*, **1996**, 54, p. 14321.



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

Régisseur exclusif
de la revue *Actualité Chimique*

Votre contact : André BERDAH

Web : www.edif.fr

S'interroger à la lumière du passé sur comment dynamiser la recherche en France

Daniel Laurent

De même que les grands axes scientifiques explorés par Jacques-Émile Dubois se révèlent encore riches de promesses aujourd'hui, on retrouve tout au long de sa vie et de sa carrière des options d'une grande modernité et particulièrement d'actualité à un moment où la France est en plein débat sur l'innovation et la valorisation de la recherche : prise de risque, pluridisciplinarité et fertilisations croisées de toutes sortes, ouverture sur l'international, un enseignement novateur par des chercheurs transférant leurs découvertes, dépôt de brevets très tôt dans sa carrière, et plus tard avec le CEA, pour valoriser la recherche, sans jamais abandonner la recherche fondamentale.

Nous partageons tous un même objectif : faire en sorte que nos découvertes scientifiques, et en particulier celles de la chimie, continuent d'améliorer les conditions de vie de

l'humanité sur la planète. Comment optimiser et accélérer cet impact ? Aussi, à la lumière de cet hommage, nous vous proposons un regard sur le riche potentiel des fertilisations croisées défense-industrie-recherche publique et sur certaines pratiques de valorisation en cours dans des pays à forte innovation, ainsi que dans certaines institutions bien françaises !



Daniel Laurent

est professeur d'informatique et fondateur de l'Université de Marne-la-Vallée*.

* Université de Marne-la-Vallée, Cité Descartes, 5 bd Descartes, Champs-sur-Marne, 77454 Marne-la-Vallée Cedex 2.
Courriel : daniel.laurent@univ-mlv.fr

Recherche et Défense nationale

Une collaboration fructueuse (1961-1995) : la DRME

Jean Carpentier

Résumé

La Direction des Recherches et Moyens d'Essais (DRME) offre au cours des années 60-80 un modèle de collaboration défense-recherche universitaire-industrie très porteur. Multidisciplinaire et interarmes, dirigée par des universitaires de renom, elle a pour vocation de susciter la découverte de produits ou composants nécessaires à la Défense, de maintenir le pays à l'avant-garde du progrès scientifique et d'agir comme un catalyseur sélectif sur l'évolution de l'économie. Le bilan est une remarquable remise à niveau de la France dans des secteurs de pointe comme les lasers, la mécanique des fluides, les matériaux, l'information scientifique et technique (IST), l'espace ou l'aéronautique. Aujourd'hui, après une interruption de dix ans, la France revient à ce modèle porteur avec la création en 2005 de la MRIS (Mission Recherche et Innovation Scientifique) au sein de la Délégation Générale pour l'Armement (DGA).

Mots-clés

Recherche, défense, pluridisciplinarité, coopération université-industrie.

Abstract

Research and national Defense, partnering for success (1961-1995): the DRME

The DRME ("French Defense Agency for research, facilities, and missile testing"), active from the 60s to the 80s, launched a fruitful collaboration between the Defense, Academia and Industry. Cross-discipline, focused on the future needs of the various armed services, and run by renowned scientists, its purpose was all at once to pilot the discovery of products or components for Defense, to maintain the country at the forefront of scientific progress and to act as selective catalyst of the economy. As a result, France became fully competitive in such cutting edge areas as lasers, fluids mechanics, materials, scientific and technical information, aeronautics and space programs. After a ten year hiatus, France's Ministry of Defense resumed this fruitful model with the 2005 creation of the MRIS ("French research and scientific innovation mission").

Keywords

Interdisciplinary research, defense, academia-industry cooperation.

Les années 60 : la France face à l'essor de technologies révolutionnaires

La fin des années 50 et le début des années 60 marquent un tournant technologique à l'échelle mondiale : de nombreuses disciplines scientifiques et techniques y prennent un essor remarquable, notamment avec les satellites du programme soviétique et du programme Apollo de la NASA, la micro-électronique – avec les circuits intégrés –, l'optique – avec le laser et les progrès des détecteurs infrarouge –, et les matériaux composites qui inaugurent une ère nouvelle pour les structures de véhicules et les cellules de missiles.

L'information scientifique et technique (IST) devient aussi un enjeu crucial. Comme l'écrit Michel Salaün dans son analyse des politiques de l'IST [1] : « À cette même époque, les États-Unis, aiguillonnés par la concurrence de l'Union soviétique dans la course à l'espace, mettent en place une organisation nationale de la circulation de l'information scientifique et technique, fondée sur un rapport d'expert (Weinberg, 1963), appuyée par le président Kennedy en personne et coordonnée par une structure fédérale le « Committee on scientific and technical information (COSAT) ». Le traitement automatique de l'information a fait des progrès considérables aux États-Unis. La première base de données publique expérimentale accessible en ligne date de 1964 (MEDLARS). Le premier serveur est fondé l'année suivante (DIALOG). Dans le même temps, IBM assure sa suprématie en lançant la gamme des IBM-360. En 1972, l'ouverture de réseaux de télécommunication spécialisés, Tymnet et Telenet, l'accessibilité directe de banques de données sur les deux grands serveurs américains ou encore la création de la banque juridique en texte intégral, Lexis, confirmeront l'avance considérable prise par les Américains. »

En même temps, les États-Unis mettent en place la DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency), organisme chargé des programmes à haut risque, mais à fort potentiel, au sein du DOD (« Department of Defense »).

Ainsi, dans de très nombreux domaines techniques et d'information, le début des années 60 voyait-il s'opérer des mutations radicales, auxquelles la France était encore largement étrangère. La Défense nationale, dans l'attente d'armements nucléaires dont l'étude avait été entreprise avec vigueur au CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique), y était encore fondée sur des armements conventionnels basés sur des techniques classiques. Nous n'avions pas de programme spatial et notre informatique comme notre électronique étaient peu développées. La question à l'ordre du jour était donc : comment nous mettre à niveau et assurer une veille et un renouvellement technologiques constants ?

Une politique gaullienne volontariste

Certes, dès la Libération, le Général de Gaulle avait, comme le rappelle Pierre Lelong⁽¹⁾ « fait de la Recherche une mission de l'État. Sous le nom de RST (Recherche Scientifique et Technique), il lui donne une structure interministérielle qui couvre tous les domaines scientifiques et techniques... et marque que la Recherche est devenue facteur de puissance et d'indépendance nationale par son rôle croissant au service des productions, de l'économie et de la défense. »

L'après-guerre voit la naissance du CEA (1945) et la réorganisation du CNRS, créé en 1939, auxquels viendra s'ajouter au cours des années 50 la DGRST (Délégation

Générale à la Recherche Scientifique et Technique), laquelle « utilise son statut de Délégation et un Fonds qui lui est accordé pour créer des « Actions concertées de Recherche », aides données à des coopérations entre services publics et privés ». La recherche spatiale fait, quant à elle, ses premiers pas avec la création en 1962 du CNES (Centre National d'Études Spatiales).

Mais il faut faire plus pour assurer la mise à niveau de la Défense nationale, non seulement en tant que telle, mais aussi comme partie intégrante de la richesse nationale. Car l'une des forces du Général de Gaulle est d'avoir très tôt compris l'inter-connectivité entre les découvertes à portée militaire et celles à portée civile et la nature profondément intégrée d'une économie, d'une défense et d'une recherche florissantes.

Aussi est-ce dans ce contexte d'explosion de technologies nouvelles des années 50-60, et pour répondre au souci des plus hautes instances de la République d'associer toutes les forces vives de la recherche française à la rénovation de la Défense nationale, que s'inscrit, en 1961, la création de la DMA (Délégation Ministérielle pour l'Armement), aujourd'hui DGA (Délégation Générale pour l'Armement), et en son sein, celle de la DRME (Direction des Recherches et Moyens d'Essais), qui en est membre à part entière, aux côtés des Directions techniques.

La DRME : une Direction originale

Dès sa création, la DRME se démarque de manière originale et voulue des autres directions de la DMA. Elle est pluridisciplinaire, avec une vocation interarmes unique en France, voire au monde, et dirigée, non uniquement par des ingénieurs de l'Armement ou des officiers, mais également par des universitaires de renom pour faciliter une coopération optimale avec la recherche universitaire.

Des universitaires pour piloter la DRME

Son premier directeur, de 1961 à 1965, en est le professeur Lucien Malavard, avec pour directeur scientifique Pierre Aigrain. Tous deux sont mondialement connus pour leurs travaux, respectivement en mécanique des fluides et en physique des semi-conducteurs. Le professeur Dubois, éminent spécialiste de la cinétique rapide et pionnier mondial de l'informatique chimique, succède au professeur Malavard en 1965. Il pilotera la DRME pendant douze ans, sous la tutelle de cinq ministres successifs, dont Pierre Messmer, Michel Debré et Yvon Bourges. Il aura longtemps pour directeur scientifique le professeur Jean-Loup Delcroix, expert renommé des plasmas.

Le choix de ces personnalités du monde universitaire et le mariage de leurs compétences complémentaires permit à la DRME de jouer le rôle de catalyseur et d'investisseur sur le long terme, que souhaitait le Général de Gaulle.

Un fonctionnement pluridisciplinaire en équipe, fondé sur l'écoute et le partenariat

Dès la création de la DRME, les professeurs Malavard et Aigrain avaient constitué autour d'eux une petite équipe d'officiers, d'ingénieurs militaires, d'ingénieurs civils et de personnels du Service de Santé des Armées, médecins et pharmaciens, ainsi que d'universitaires à temps partiel.



Figure 1 - Lancement de la fusée Diamant A, le 26 novembre 1965, qui mit en orbite le premier satellite exclusivement français à partir du champ de tir d'Hammauguir.

Il s'agit à l'époque d'une double première car la fusée Diamant est également le premier lanceur spatial à être réalisé par un pays autre que les États-Unis ou l'URSS. La France devient la troisième puissance spatiale mondiale.

J.-E. Dubois et J.-L. Delcroix surent, à leur tour, constituer de remarquables équipes de direction, avec une structure en binôme, représentée par deux adjoints, un officier général et un ingénieur général de l'armement, équilibrant ainsi l'opérationnel et la recherche.

Le rôle de l'officier général était de piloter les relations avec les États-Majors pour établir leurs besoins à long terme, d'assumer la supervision du CIRO (Centre Inter-armées de Recherche Opérationnelle) et celle des Moyens d'Essais, dont le CEL (Centre d'Essais des Landes). Le volet Moyens d'Essais de la DRME offrait à la Recherche le complément précieux des Essais d'où sortaient souvent de nouvelles pistes de recherche. Ce fut la grande époque de l'aventure spatiale française (figure 1) qui culmine avec le lancement d'Ariane de Kourou en 1979 (figure 2).



Figure 2 - Premier lancement d'Ariane, le 24 décembre 1979, depuis le Centre spatial guyanais.

L'ingénieur général assurait, pour sa part, le contrôle de l'exécution de tout le volet recherche scientifique et technique de la DRME, tant par les conventions et contrats de recherche passés avec les laboratoires universitaires et les centres de recherche de l'industrie que par le soutien des établissements sous tutelle ONERA (Office National d'Études et de Recherches Aérospatiales) et ISL (Institut franco-allemand de recherches de Saint-Louis).

Ce binôme – officier général et ingénieur général – formait, avec les professeurs Dubois et Delcroix, un petit groupe riche en échanges ouverts et fructueux, aux apports et aux compétences très complémentaires. Ceci assurait la crédibilité de la DRME auprès de ses différents interlocuteurs, états-majors, universitaires ou ingénieurs généraux des autres grandes directions de la DMA. Un des modes de fonctionnement était d'ailleurs le pilotage, par Dubois et Delcroix, de réunions technico-opérationnelles mêlant ingénieurs et officiers, dont certains avaient le souci d'une véritable politique industrielle, indispensable pour garantir le passage de la recherche aux applications.

Se maintenant toujours au fait des plus récentes avancées scientifiques et techniques dans les domaines les plus variés, J.-E. Dubois et J.-L. Delcroix donnaient à leurs collaborateurs les orientations les plus judicieuses. Leur action contribua très largement aux remarquables percées de la recherche de Défense sous la conduite de la DRME, puis sous celle de la DRET, qui succéda à cette dernière en 1977, percées qui permirent de remettre la France en phase avec les États-Unis.

Une vocation amont encore renforcée avec la DRET

La DRME assurait l'amont des développements décidés, avec une composante Recherche plus que Développement. Son implication allait jusqu'aux démonstrateurs, la faisabilité opérationnelle étant ensuite du ressort des Directions techniques. Son action propre en Développement était de nature exploratoire. Deux grands programmes structuraient son action :

- le PPRE (programme pluriannuel de recherches et d'études), dans lequel la DRME jouait un rôle de chef d'orchestre et d'exécution ;
- le PPDE (programme pluriannuel de développement exploratoire), où la DRME était seulement chef d'orchestre de la mise en œuvre.

Avec le départ du professeur Dubois en 1977, la DRME confia la gestion de ses volets plus opérationnels à d'autres Directions de la DGA et devint la DRET (Direction des Recherches, Études et Techniques), nom qui précisait bien sa vocation « amont » en matière de veille et de recherche. Les Moyens d'Essais furent rattachés à la Direction des Engins tandis que l'ETCA (Établissement Technique Central de l'Armement à Arcueil), établissement à vocation de recherche appliquée, abritant entre autres le NBC chargé des recherches ayant trait à la protection contre d'éventuelles attaques de nature nucléaire, biologique ou chimique, réintégra totalement la DRET.

Les recherches de Défense continuèrent à se placer à l'avant-garde des connaissances scientifiques et techniques dans un très vaste domaine, avec des applications militaires, mais aussi avec de nombreuses retombées civiles qui étaient facilitées par l'esprit d'ouverture que les responsables de la DRME avaient su instaurer.

Au programme : imagination et ouverture d'esprit

La vision imaginative du futur et l'ouverture d'esprit figuraient parmi les caractéristiques frappantes de J.-E. Dubois et comptaient parmi les qualités qu'il encourageait le plus chez ses collaborateurs. Elles devaient permettre de déceler les voies les plus prometteuses dans le vaste horizon des recherches susceptibles d'intéresser la Défense et d'accueillir les propositions de chercheurs n'ayant pas toujours une renommée de longue date, mais désireux de défricher des voies hors des sentiers battus.

C'est ainsi que malgré les problèmes apparemment insolubles de sensibilité et de découplage dans les gyroscopes lasers, la DRME encouragea à la SFENA (Société Française d'Équipements pour la Navigation Aérienne, qui fait aujourd'hui partie de Thalès), les efforts de recherche de Georges Bonfils. Ces efforts sur les gyroscopes lasers leur permirent de se généraliser grâce à leurs excellentes performances ainsi qu'à leur miniaturisation (figure 3).



Figure 3 - Gyroscopes lasers Thalès.

La DRME : une vocation et une mission bien déterminées

Dans un article paru dans le *Bulletin de l'Armement* de février 1972, J.-E. Dubois présente ses réflexions sur la DRME et les recherches de Défense. Celles-ci demeurent, selon l'ingénieur en chef Pierre Schanne (l'actuel directeur adjoint de la MRIS, organisme successeur de la DRET), d'une surprenante actualité (voir encadré 1).

Bilan général : une remise à niveau, voire une avance de phase de la France dans des domaines de pointe

Les douze années pendant lesquelles J.-E. Dubois dirigea la DRME furent marquées par d'importants progrès techniques des matériels de Défense dont une part notable était due aux avancées scientifiques résultant des recherches suscitées par la DRME. Avec des moyens relativement modestes, la DRME assura ainsi à la France une position mondiale de premier plan, comme pour le Jaguar, premier avion d'appui tactique à être équipé d'un dispositif de désignation d'objectif et de guidage laser autonome, ou dans le domaine de l'infrarouge par sa coopération avec le LETI (voir encadré 2). Dans le domaine, toujours en expansion, de l'électronique et de l'informatique, aussi bien que dans les secteurs plus proches de ses propres recherches, le professeur Dubois faisait preuve d'une vaste

compétence et d'une ouverture d'esprit doublée d'une appréciation pertinente, voire visionnaire, de l'avenir.

De manière générale, tout au long de son existence, la DRME s'est investie dans tous les domaines de pointe et y apporta un concours déterminant. Citons à titre d'exemples :

- **Les lasers** : ceux de faible énergie trouvèrent très vite de multiples applications (télémétrie, désignation d'objectifs, guidage de grande précision). Pour ceux de moyenne et forte énergie, la DRME lança un vaste programme, notamment aux laboratoires de la CGE à Marcoussis, en partenariat avec le CEA (figure 4). Celui-ci étudiait les sources à très grande puissance crête, la DRME s'intéressant surtout aux sources fournissant une énergie élevée pendant un temps suffisant pour pouvoir détruire les dispositifs de guidage des avions ou des missiles attaquants.



Figure 4 - Laser à gaz carbonique LEDA IV, à haute énergie (CGE).

- **Les progrès en microélectronique numérique**, qui permirent de remplacer de nombreux matériels d'armement par d'autres réalisant les mêmes fonctions, avec une précision et une facilité accrues, dans de bien meilleures conditions d'encombrement et de consommation, et avec des fonctionnalités et des systèmes nouveaux.

- **La mécanique des fluides** qui, avec ses deux composantes majeures, l'aérodynamique et l'hydrodynamique, fut pour la DRME un champ de recherches privilégié. Le rôle de l'ONERA fut essentiel pour résoudre les problèmes du transsonique, du supersonique et de l'ypersonique. Des techniques nouvelles d'instrumentation non intrusives, souvent à base de lasers, furent mises au point, avec des applications aussi bien en aérodynamique qu'en hydrodynamique (figure 5). À cet égard, la DRME était particulièrement bien placée puisqu'elle était pluridisciplinaire et chargée aussi bien du domaine aérospatial que du domaine naval.

- **L'énergétique** : les turboréacteurs et les moteurs-fusées furent grandement améliorés grâce aux progrès en aérodynamique interne et à ceux sur les matériaux, ainsi que sur la combustion des ergols.

Une approche pluridisciplinaire d'une grande souplesse

Ces exemples que l'on pourrait aussi trouver dans de nombreux autres domaines scientifiques et techniques montrent bien la vertu de l'approche pluridisciplinaire et multi-applications qui fut la caractéristique primordiale de la

Encadré 1

**Extraits de l'article « Réflexions sur les recherches de Défense »
(L'Armement, Bulletin d'Information et de liaison n° 19, février 1972)**

La création, en 1961, de la Délégation Ministérielle pour l'Armement (DMA) qui regroupait les différentes Directions Techniques marquait la volonté du gouvernement français de fonder désormais la défense du pays sur le développement d'un armement faisant une large place aux technologies les plus avancées.

Une telle politique ne pouvait se concevoir sans le soutien d'une politique de la recherche scientifique orientée pour satisfaire les besoins de la Défense. La création de la DRME, au sein de la DMA, répondait à cette nécessité. Après dix années d'expérience, il nous paraît opportun de tenter de dégager un corps de pensée cohérent sur le rôle des recherches scientifiques de Défense et de tirer quelques conclusions sur les méthodes mises en place pour la planification et la programmation des recherches et des études au sein des armées.

S'adapter à l'évolution continue de la menace

Depuis quelques années, nous sommes entrés dans une ère d'évolution continue des techniques d'armement qui modifie profondément l'environnement des problèmes de défense. Les performances des nouveaux systèmes d'armes dépassent de très loin celles des matériels de la génération précédente. La supériorité d'un système par rapport aux moyens d'un adversaire éventuel peut toujours être remise en cause, car un retard technique apparemment insurmontable peut être comblé par le hasard d'une découverte heureuse ou d'un raccourci technique, comme la science nous en a fourni quelques exemples.

La marge de sécurité sur laquelle se fonde toute politique de dissuasion reste toujours très étroite, alors qu'elle devrait être d'autant plus large que les conflits risquent d'être plus courts. Jamais n'a été aussi tendu le choix des États-Majors, entre la décision d'engager le développement de systèmes complexes et coûteux, susceptibles d'être rapidement surclassés, et celle de poursuivre les recherches en vue de nouveaux progrès.

En même temps que se poursuit l'escalade des performances des armements, **de nouvelles formes d'agression plus globales ou plus subtiles déplacent les risques jusqu'en temps de paix** et obligent les nations à prendre conscience que leur sécurité dépend de nouvelles contingences techniques, économiques et politiques, qui réclament une vigilance de tous les instants.

Alors même que les grandes puissances hésitent à s'engager directement sur le plan militaire, elles s'affrontent de plus en plus sur le terrain économique. Cette compétition a pour enjeu la conquête des marchés extérieurs pour écouler leur production ou pour assurer leur fourniture en matières premières indispensables, autant que le contrôle des industries-clés des adversaires éventuels.

Du fait des relations d'interdépendance, des contraintes d'approvisionnement en pétrole, gaz, métaux rares, etc. qui les lient aux autres nations, les économies modernes sont relativement plus fragiles que celles qui ont soutenu la Seconde Guerre mondiale. Pour ne citer que deux exemples, il suffit de rappeler les conséquences de la crise de Suez sur l'économie de l'Europe de l'Ouest, ou de mentionner que certains métaux rares peuvent s'avérer indispensables au développement de technologies nouvelles. Ainsi la rareté et le coût des métaux platinoides ont constitué jusqu'à présent un handicap certain à une large exploitation des premières piles à combustible mises au point. D'autres métaux, tels que le tungstène, le molybdène, etc. doivent faire l'objet de stocks stratégiques, dans la mesure où les minerais n'étant pas abondants sur notre sol, ces métaux sont devenus indispensables pour améliorer les alliages spéciaux utilisés pour les turbines d'avions à hautes performances.

Dans cet environnement nouveau, l'ensemble de l'économie est concerné et il convient de repenser en conséquence les missions traditionnelles des armées.

Les missions de la DRME

La DRME doit, d'abord, assurer une **veille scientifique et technique**, de façon à :

- **évaluer, en permanence, la menace** que le progrès technique fait peser sur notre société,
- **éclairer le gouvernement**, tant sur l'évolution de cette menace que sur les moyens de l'endiguer ou sur les contre-mesures éventuelles,
- **déceler, à cette fin, les recherches** pouvant orienter la politique d'armement de la nation.

Mais cette mission de veille et d'information ne saurait suffire. Elle doit être complétée par un **programme de recherches dans les domaines jugés**

importants pour notre politique de défense à long terme. Il convient, notamment :

- **de découvrir les produits, matériaux ou composants** nécessaires au développement de moyens modernes de défense,
- **de vérifier le bien-fondé de nouveaux principes** pouvant conduire à des applications défensives ou à l'amélioration des systèmes d'armes actuels,
- **de maintenir le pays à l'avant-garde du progrès scientifique**, en permettant aux laboratoires de l'Université et de l'Industrie de s'équiper, de former le personnel spécialisé et d'acquérir les connaissances et le savoir-faire pour la maîtrise des techniques avancées indispensables aux armements modernes,
- **d'agir comme un catalyseur sélectif** sur l'évolution de notre économie, de façon que les capacités de défense de notre pays soient toujours à la mesure de sa puissance.

Aux progrès des systèmes d'armes doit correspondre une évolution comparable des moyens d'essais. La DRME a donc reçu une mission de coordination du développement des moyens d'essais à caractère général, tels que le Centre d'Essais des Landes et le Centre d'Essais de Méditerranée. L'ONERA, placé sous la tutelle technique de la DRME, contribue puissamment à cette mission, notamment par l'importance de ses souffleries et de ses bancs d'essais de propulseurs. C'est aussi le cas de l'ISL qui a une importante activité de recherche en métrologie aérodynamique et balistique.

Plus généralement, dans l'ensemble du domaine des mesures de précision, la DRME joue un rôle primordial dans la création du Bureau National de Métrologie (BNM).

Un cadre favorable à la planification des recherches

Bien qu'opérant en étroite symbiose avec l'économie nationale, l'action du ministère de la Défense se distingue de celle des autres départements ministériels par le fait que les crédits de recherche de défense ne sont pas soumis à l'arbitrage général des crédits de « l'enveloppe recherche », mais sont inscrits au budget général des armées, approuvé lors du débat parlementaire sur la loi-programme militaire. Là où, dans le cadre d'une économie libérale, les indicateurs ne permettent qu'une action sectorielle incitative, le choix des programmes de recherche de défense peut s'ordonner en fonction d'un nombre limité de critères, notamment :

- **l'utilité militaire du projet**,
- **la probabilité d'aboutir** à une échéance donnée,
- **la cohérence économique** du projet.

Pour évaluer cette cohérence économique, il convient de préjuger si le projet peut avoir des retombées industrielles dans d'autres secteurs ou de renforcer l'économie nationale. Comment y parvenir et établir des priorités ?

Une approche stratégique de la recherche

L'expérience prouve que l'amélioration des performances ou du rapport coût-efficacité d'un système n'est jamais due à l'intégration d'une innovation technique unique et décisive, mais toujours à la juxtaposition de plusieurs, voire de plusieurs dizaines d'innovations.

Rétrospectivement, si l'on prend un recul suffisant par rapport à un programme de recherche multisectorielle de grande ampleur, l'on peut faire apparaître **une matrice Innovation-Systèmes** (figure a) qui met en évidence l'impact et l'effet cumulatif des recherches sur telle ou telle catégorie de systèmes ou dans un domaine scientifique.

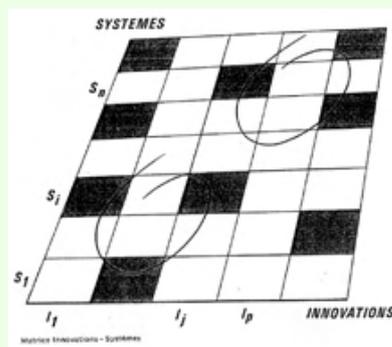


Figure a - Matrice Innovations-Systèmes pour analyser les domaines d'investissement en recherche.

Cette matrice ne peut se concevoir *a priori* et l'on doit s'en remettre à l'intuition des scientifiques ou aux informations fournies par la veille scientifique pour centrer l'effort sur des sujets représentant des créneaux techniques éventuels et susceptibles de servir à notre défense ou au renforcement de notre économie. Faute de pouvoir couvrir tous les domaines de la recherche exploratoire, on est amené à faire des choix.

Sur certains sujets importants mais de nature fondamentale, comme la physique des particules élémentaires par exemple, on adoptera une attitude de veille scientifique en faisant attention que ces thèmes ne soient pas délaissés par les organismes nationaux de recherche exploratoire. Dans d'autres domaines, au contraire, comme celui des lasers, les Armées joueront un rôle de pilote actif en passant des contrats avec des laboratoires de l'Université ou de l'Industrie.

La stratégie de la recherche s'apparente donc à celle d'un joueur d'échecs qui, sur une matrice innovations-systèmes en gestation, s'efforcera de placer ses pièces maîtresses à bon escient pour pouvoir contrôler l'évolution de certains domaines scientifiques et être en mesure de les élargir très rapidement si cela s'avère nécessaire pour couvrir les besoins d'un système engagé.

Une politique de partenariat et de contrats éclairés avec l'Université et l'Industrie

Un souci d'efficacité et d'économie a conduit à développer une politique de recherche sous contrats, passés avec les laboratoires de l'université et des industries de pointe. Pratiquant très largement cette formule pour son propre programme de recherches, la DRME a contribué à faire admettre par tous le bien-fondé de cette politique éclairée de contrats.

Les recherches de défense bénéficient ainsi rapidement des découvertes faites dans les laboratoires de recherche fondamentale, tandis que ceux-ci y trouvent des facilités pour s'équiper sans que pour autant leur fonctionnement soit dépendant de ces contrats. Les chercheurs confient d'autant plus volontiers leurs idées qu'ils savent que la DRME pourra éventuellement les aider à les réaliser, sans les concurrencer dans ses propres laboratoires. Quant aux industries, elles tirent profit d'être associées aux programmes dès le stade des études. Elles y acquièrent un savoir-faire fort appréciable des techniques avancées et, fortes de cette compétence, elles peuvent passer plus rapidement aux stades du développement et de la fabrication quand les décisions en sont arrêtées.

L'industrie française a ainsi pu développer, à partir des centrales de navigation et de guidage par inertie réalisées pour les engins balistiques ou les avions de l'Armée de l'Air, un programme complet d'appareils de navigation pour les avions de transport civil.

Cette aide apportée à l'industrie va dans le sens d'une action des Armées visant à assurer la cohérence de notre économie ou à réduire les insuffisances apparues au cours de sa croissance. Certaines sociétés, parmi les plus importantes dans les secteurs de pointe, ont à ce point compris l'intérêt mutuel de cette coopération qu'elles confrontent régulièrement leurs programmes de recherche à long terme avec celui des Armées. D'où, en permanence, échanges et concertations.

Un rôle d'animation et de concertation

La DRME se trouvant placée, de par sa mission, au point de rencontre des besoins et des idées est amenée à jouer un rôle d'intermédiaire et d'animateur des différentes phases de toute une série de dialogues aux aspects divers, menant aux choix d'incitations et de contrats (figure b).

L'ouverture sur des mondes différents apparaît primordiale pour son action, qui est par essence pluridisciplinaire. Aussi la DRME a-t-elle été conçue dès ses origines comme un carrefour où se rencontreraient des officiers des trois Armées, capables d'apporter l'expérience des utilisateurs sur les théâtres d'opérations et susceptibles aussi d'apprécier les futurs besoins militaires, des ingénieurs ayant acquis la connaissance des problèmes posés par la conception et la mise en œuvre de systèmes d'armes complexes, des scientifiques, des médecins et pharmaciens pouvant discerner les tendances et le sens de l'évolution des recherches (notamment en biologie et en physiologie) et dialoguer avec les chercheurs des laboratoires concernés.

La DRME ouvre encore cet éventail en faisant appel au concours de personnalités de l'Université ou de l'Industrie, à travers un collège d'experts, présidé par le Directeur Scientifique, pour éclairer de leurs conseils les différents groupes du Service des Recherches.

Un tel mode de fonctionnement nécessite une structure de concertation à la fois très organisée et très souple, où chacun est appelé à jouer un rôle de

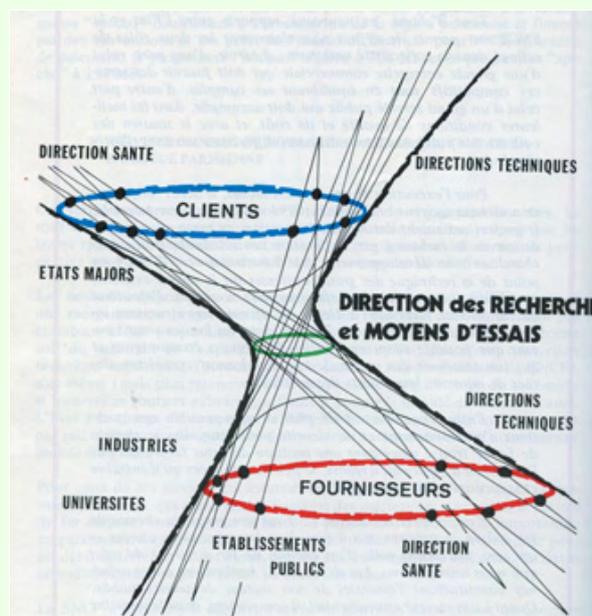


Figure b - Représentation schématique de la position et donc du rôle d'animation de la DRME au confluent des relations entre « fournisseurs » et « clients » en matière de recherche.

pilote dans telle situation et de coopérant dans telle autre.

C'est en outre à la DRME qu'a été confiée l'organisation de la planification des activités de recherche et d'étude, entreprises au sein de la DMA ou sous la conduite des Directions Techniques et du Service des Recherches de la DRME, ainsi que dans les organismes placés sous la tutelle du ministère de la Défense (ONERA et ISL). Chaque Direction Technique conserve toutefois l'entière responsabilité de l'exécution de son programme de recherche dans le cadre de la politique de planification qui, tout en étant centralisée, laisse une grande autonomie à chaque unité opérationnelle.

La méthodologie de planification

La planification des recherches de Défense repose sur une méthodologie des flux de concertation qui a été mise en place en 1968 au sein de la DMA. Cette planification et cette programmation s'appuient sur une très large concertation, sous l'égide de la DRME qui organise, très en amont, des réunions thématiques sur les sujets scientifiques et techniques les plus divers : l'informatique, la microélectronique, la détection sous-marine, les lasers, l'aérodynamique hypersonique, la propulsion avancée, les matériaux composites, les facteurs humains, etc. À ces réunions sont conviés des personnalités extérieures à la DMA, des universitaires, des industriels choisis pour leur compétence, qui sont invités à confronter leur expérience et leurs idées sur le thème traité. Toutes les méthodes de germination de l'invention y sont utilisées. Ce travail de réflexion permet de dégager, peu à peu, des nouveaux sujets de recherches ou des propositions de modifications et d'inflexions des recherches en cours.

En outre, une méthodologie de l'information a été mise en place, avec le Bureau de l'Information Scientifique créé au sein de la DRME, et le Centre de Documentation de l'Armement (CEDOCAR) qui a été rattaché à la DRME.

Conclusion

L'action menée, au sein du ministère de la Défense, par la DRME, en étroite liaison avec les États-Majors, le CPE et les Directions Techniques de la DMA, permet de tirer le meilleur parti du potentiel scientifique et industriel national, avec des moyens financiers limités. La mise en œuvre de ces méthodes a instauré une concertation généralisée qui a tissé des liens entre les utilisateurs et les chercheurs des organismes étatiques, universitaires, industriels et a suscité chez tous ces participants une grande motivation à l'égard des programmes envisagés.

Professeur Jacques-Émile Dubois

Encadré 2**Le domaine de l'optronique**

En optronique, c'est la coopération exemplaire entre la DRME-DRET et le CEA qui permit en 1968 la création, au sein du Centre d'Études Nucléaires de Grenoble (CENG), fondé par le professeur Louis Néel (futur prix Nobel), du LETI (Laboratoire d'Électronique et de Technologie de l'Informatique). Le LETI, dont le premier directeur fut Michel Cordelle, développa des circuits intégrés silicium à grande densité pour mémoires et microprocesseurs et conçut, au sein du LIR (Laboratoire InfraRouge), des matrices de détecteurs dans les bandes de transparence atmosphérique 3 à 5 et 8 à 12 micromètres, avec circuits de lecture CCD (dispositifs à transfert de charges). Cette nouvelle technologie IRCCD fut retenue pour les caméras thermiques utilisées sur les missiles. Un pôle de détection infrarouge fut ainsi créé comprenant le LIR et la société SOFRADIR qui assure l'industrialisation des composants mis au point par le LIR.

L'imagerie infrarouge a apporté un progrès majeur dans l'aviation des systèmes d'armes aéroportés. L'optronique secteur frontal (OSF) de l'avion Rafale a été développée, de 1991 à 1997, par Thomson-CSF et SAT/SAGEM. C'est le seul dispositif au monde à regrouper, dans un faible encombrement, les fonctions de veille infrarouge, d'imagerie infrarouge et TV, avec poursuite et télémétrie laser, en modes air-air, air-sol et air-mer. Ces brillants résultats sont dus à la perspicacité et à la compétence des équipes du CENG/LETI qui ont constamment entretenu des relations très étroites avec la DRME/DRET et les laboratoires universitaires et industriels.

DRME, puis de la DRET qui lui succéda en 1977. Comme souligné par J.-E. Dubois, la DRME ne disposait pas de laboratoires propres et l'effort de recherche animé par la DRME était réalisé par des laboratoires de l'Université ou du CNRS sur la base de conventions, par des centres de recherche de l'État ou de l'industrie avec laquelle des contrats étaient passés. Toutes ces instances pouvaient être forcées de proposition, comme le fut par exemple la CGE (Compagnie Générale d'Électricité) pour les lasers, avec ses laboratoires de Marcoussis.

Les conventions et contrats de recherche passés avec ces laboratoires et centres de recherche étaient sources de moyens et de personnel sous contrat, ce qui procurait une souplesse précieuse aux laboratoires, et permettait la réactivité indispensable pour se lancer dans des voies nouvelles. Ce fonctionnement se retrouve d'ailleurs aux États-Unis, dans le modèle de la US Navy, qui travaille même avec des laboratoires étrangers.

Cette philosophie du « faire faire » au lieu de développer ses propres laboratoires évitait la tentation de pérenniser ses moyens et le risque d'être juge et partie sur des projets, permettant au contraire à la DRME une appréciation de ces derniers en toute indépendance. Enfin, comme l'a souligné le professeur Dubois, cela encourageait la transparence chez les partenaires industriels ou universitaires, qui partageaient d'autant plus volontiers leurs idées qu'on ne les concurrencerait pas dans leur exécution.

Une pépinière de talents : les scientifiques du contingent

Une autre activité de la DRME et de la DRET fut la constitution et la gestion d'un ensemble, dit « des scientifiques du contingent ». Il s'agissait de recruter des thésards ou des jeunes diplômés des écoles d'ingénieurs, choisis pour leurs spécialités. Ceux-ci pouvaient effectuer la majeure partie de leur service militaire dans des laboratoires de recherche, évitant ainsi une rupture de leur cursus. L'intérêt avait ainsi la possibilité d'élargir son domaine de connaissances scientifiques et techniques et de trouver des applications qu'il n'avait pas envisagées. En outre, le laboratoire d'accueil pouvait nouer des relations nouvelles



Figure 5 - Visualisation par liquides colorés, au tunnel hydrodynamique, de l'écoulement sur Concorde à basse vitesse (ONERA).

avec le laboratoire d'origine du chercheur. En effet, la règle était d'affecter le scientifique du contingent à un autre organisme que son laboratoire d'origine. Des tissus de relations très fructueuses furent ainsi créés et des carrières, souvent très brillantes, d'anciens scientifiques du contingent en ont résulté, soit dans le public, soit dans le privé.

À titre d'exemple, le logiciel CATIA (Conception Assistée Tridimensionnelle Interactive) fut élaboré au sein des équipes de la société des Avions Marcel Dassault avec le concours d'un jeune scientifique du contingent, Jacques Perriaux, envoyé par le professeur Maurice Bouix, directeur du CETHEDC (Centre d'Études Théoriques de la Détection et des Télécommunications), relevant du directeur de la DRME. Ce logiciel, initialement développé dès 1975 par Francis Bernard pour les maquettes de soufflerie, fut très vite appliqué au dessin des cellules d'avions et des pièces de structure et à l'implantation des équipements à bord (figure 6). « La France a été pionnière dans l'application de l'électronique à la conception des avions avec le système CATIA mis au point par la société Dassault Systèmes en 1977 », écrit Jacques Mousseau dans *La Conquête du Ciel* [2].

CATIA a depuis connu un développement mondial dans le domaine aérospatial et dans bien d'autres domaines. Par un retour ironique des choses, l'on peut lire dans Wikipédia : « il est à noter que CATIA est maintenant utilisé par Boeing, qui avait pourtant développé CADAM, le principal logiciel concurrent de CAO (Conception Assistée par Ordinateur). »

Quant à l'histoire de la filiale Dassault Systèmes, créée en 1981 pour exploiter le logiciel CATIA, elle n'est plus à écrire. Elle est aujourd'hui leader mondial en matière de conception de produits et d'usines, avec plus d'un milliard d'euros de chiffre d'affaires. Brillant exemple de mise en œuvre du cercle vertueux que préconisait le Général de Gaulle.

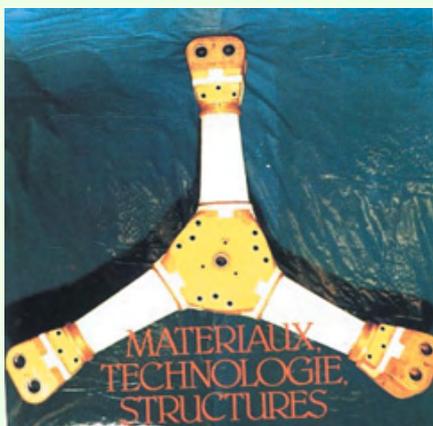


Figure 6 - Cockpits
a) Caravelle (Sud-Aviation) en 1955 ; b) Falcon 900 B Primus (Dassault) en 2003.

Encadré 3**Le domaine des matériaux**

Dans le domaine des matériaux, on peut mentionner les matériaux composites thermostructuraux en carbone-carbone ultra-légers, créés en 1958 dans un laboratoire américain. En France, dès la fin des années 1960, la DRME et la DTEN (Direction Technique des Engins) entreprennent avec la Société Européenne de Propulsion (SEP) des recherches sur ces matériaux pour remplacer les métaux réfractaires au feu, trop lourds, dans des pièces de tuyères de moteurs fusée du programme de missile mer-sol balistique stratégique (MSBS) M4. Après les tests de différents procédés de fabrication, les composites thermostructuraux en carbone-carbone deviennent une réalité à la fin des années 1970 pour le M4.

Ces matériaux, comprenant aussi le verre-époxy (figure) sont aussi utilisés pour d'autres éléments comme les freins d'avions militaires. Ainsi en 1979, le Mirage 2000 était équipé de freins en carbone-carbone fabriqués par les sociétés Messier-Bugatti et la SEP. Le Rafale a par la suite bénéficié lui aussi de ces mêmes freins. Dès 1987, des pièces en carbone-carbone de très grande dimension sont réalisées par Snecma Propulsion Solide pour équiper les boosters du lanceur civil Ariane 5. Par la suite, l'introduction du procédé d'aiguilletage, inspiré des textiles non tissés, rendit le procédé compatible avec la production industrielle du freinage civil. Actuellement, l'essentiel des avions passagers de plus de 100 places sont équipés de freins en carbone-carbone, et non plus de freins en acier.



Moyeu Triflex, en verre-époxy, de rotor tripale d'hélicoptère (Aérospatiale).

Un fonctionnement en réseau, ouvert sur le monde

Il convient enfin de souligner l'important effort de coopération internationale que J.-E. Dubois, qui maîtrisait parfaitement l'anglais et l'allemand, sut intensifier, au bénéfice tant des laboratoires universitaires que des centres de recherche de l'État ou de l'industrie. Les relations de la DRME avec les organismes de recherche français et étrangers étaient grandement facilitées par la renommée internationale qu'il s'était acquise par ses travaux sur les banques de données, notamment sur le système DARC qui constituait, comme l'a fait remarquer Pierre Aigrain dans *Simple propos d'un homme de science* [3] « une première mondiale ».

La DRME entretint également des relations suivies avec la DARPA, participa à l'AGARD (Advisory Group for Aeronautical Research and Development) dans le cadre de l'Alliance Atlantique, et avec les centres de recherche militaires des autres pays européens, notamment ceux de Grande-Bretagne et d'Allemagne (figure 7). En outre, elle assura avec l'Allemagne, le financement et le pilotage de l'Institut franco-allemand de recherches de Saint-Louis.

Au bilan : des réussites très concrètes, illustrant le succès de partenariats publics-privés, avec la DRME en chef d'orchestre, et des retombées tant civiles que militaires (voir encadrés 2-4)

Encadré 4**La révolution de l'information scientifique et technique (IST) et des banques de données : une politique pour positionner la France en première ligne**

Jacques-Émile Dubois, assisté du professeur Jean-Loup Delcroix, lui-même engagé dans la constitution d'une vaste banque de données en physique des plasmas, généralisa les applications du système DARC, de façon à faciliter l'exploitation de l'information scientifique et technique dans les domaines de pointe, ce qui projetait la France au premier plan de la révolution de l'IST des années 60-80. En chimie, l'apport d'un logiciel plus évolué et performant que ce qui existait alors aux États-Unis (aux dires du professeur Johann Gasteiger, patron de la chimie informatique à l'Université d'Erlangen et chef de file allemand du domaine : « *The revolution of the DARC system cannot be overstated. Nowadays, as everybody represents chemical structures by connection tables, the structure coding of the DARC system seems quite obvious; at the time of its inception, it was revolutionary!* ») [4], permettant d'interroger et d'exploiter de manière novatrice la base américaine du CAS (Chemical Abstract Society), non encore directement accessible en ligne, fait passer la France du statut de client du CAS à celui de partenaire. Reste à se doter en Europe « d'un serveur et d'un réseau », et « le marché de l'information en chimie, qui paraît l'un des plus prometteurs, est à portée de main » conclut Michel Salaün [1].

Là encore, la DRME a joué un rôle de catalyseur important. Selon Michel Salaün toujours, l'un des accélérateurs en la matière fut « *la rencontre des informaticiens et des scientifiques par la création et l'intermédiaire du BIS (Bureau d'Information Scientifique)* » au sein de la DRME. Le BIS, ajoute-t-il « *permettra à bien des acteurs clés de la période de prendre conscience des problèmes et de tester certaines techniques ou organisations. C'est au BIS que se forgent les arguments pour une politique nationale.* » Une des premières réalisations importantes françaises, THERMODATA, date de cette époque. Dans la foulée, l'INRIA (Institut de Recherche d'Informatique et d'Automatique) et l'ANVAR (Association Nationale pour la Valorisation de la Recherche) verront aussi le jour dans les années 60.

Salaün poursuit : « *Un petit groupe d'hommes sera le fer de lance de cette politique. Ceux-ci passent successivement d'un poste de responsabilité à l'autre, marquant de leur empreinte les décisions, directement ou indirectement, pendant plus d'une dizaine d'années. Ils ont en commun d'être de bons connaisseurs de la situation américaine, d'avoir transité pour la plupart par la DRME au ministère des armées, d'être des scientifiques, physiciens et surtout chimistes... et enfin d'avoir une forte personnalité. Les plus célèbres s'appellent Pierre Aigrain, physicien nucléaire, Jacques-Émile Dubois, chimiste, ou Jacques Michel, chimiste.* »

Quels enseignements tirer de l'aventure de la DRME pour une stratégie de recherche ?

Une première dimension essentielle : le mariage de recherches multi-domaines et d'approches expérimentales et numériques pour une innovation de fond

Dans bien des domaines, les innovations résultent de l'association de résultats de recherches dans des disciplines



Figure 7 - Le professeur Dubois avec le ministre de la Défense allemand Herr von Hassel en mars 1966, suite à une rencontre au sommet du Général de Gaulle et du Chancelier Erhard.

différentes. C'est ainsi que sont nés de nombreux systèmes « hybrides », comme le système Inertie-GPS en navigation par exemple, qui associe deux dispositifs parfaitement complémentaires, le GPS permettant de recalculer l'indication de position fournie par la centrale inertielle, qui donne aussi l'information de vitesse du véhicule, ce qui améliore la précision de position élaborée par le GPS.

Plus généralement, la « révolution du numérique » a conduit à associer des capteurs variés et à optimiser le traitement des données en temps réel en fonction des besoins des utilisateurs. Un véritable dialogue homme/système est ainsi possible dans de multiples applications, civiles ou militaires. Le succès commercial des Airbus A 320 et des avions d'affaires Falcon les plus récents est dû, en grande partie, à l'interactivité entre l'équipage et le système de commande de l'ensemble de l'avion pour le pilotage, la navigation, le contrôle des moteurs et des autres équipements. Ce sont bien les résultats des recherches en microélectronique, en informatique et en optronique qui ont rendu possible cette conception des avions modernes. Ceux-ci ont beaucoup gagné en fiabilité, en économie de carburant, et en réduction des nuisances, tout en allégeant la charge de travail des équipages (voir encadré 5).

Deuxième élément clé à intégrer : l'évolution, à la fois continue et discontinue, de la recherche

Ces exemples montrent que l'évolution de la recherche procède à la fois de façon continue, ce qui exige de la part

Encadré 5

Le choc novateur de l'interaction entre le numérique et l'expérimental : exemple de l'aérodynamique

En aérodynamique, la réduction de la traînée est un objectif permanent, aussi bien pour les avions que pour les hélicoptères, militaires ou civils. Les recherches en vue de réduire le Cx n'ont cessé de porter sur la réduction de la traînée de frottement qui constituait une part importante de la traînée : 30 % pour le Concorde, 45 % pour un avion type Airbus, 70 à 80 % pour un avion d'affaires type Falcon. Les efforts pour réduire la traînée de frottement ont été orientés dans deux voies : l'extension du domaine d'écoulement laminaire, la diminution du frottement turbulent.

L'aérodynamique à grande incidence a aussi fait l'objet d'importantes recherches, en vue :

- d'accroître la supériorité en combat aérien, pour les avions militaires ;
 - de garantir la sécurité des avions civils lors de situations extrêmes dues soit aux phénomènes météorologiques (rafales, cisaillements de vent), soit aux manœuvres volontaires (évitement de justesse d'autres avions ou d'obstacles fixes) ou dangereuses (effectuées par des pilotes inexpérimentés).
- La maîtrise du vol à grande incidence résulte d'une parfaite connaissance de l'aérodynamique de l'avion et de l'efficacité des gouvernes, dans des conditions d'écoulement très différentes de celles du vol normal (vol de croisière nominal).

Pour toutes ces recherches, c'est l'association étroite et interactive entre le calcul numérique, les essais en soufflerie (figure) et les essais en vol qui permet d'accélérer l'étude et la mise au point de nouveaux prototypes, tout en améliorant notablement la sécurité des essais.



Maquette d'Airbus A 320 dans la soufflerie S1 MA (ONERA).

des chercheurs patience et persévérance, et par sauts brusques, qui conduisent à rompre avec les habitudes acquises par les utilisateurs. Ces ruptures interviennent lorsque le résultat d'une recherche est suffisamment sûr et important pour qu'il conduise à concevoir un matériel très différent des matériels en service et qu'il puisse les remplacer en offrant à l'utilisateur des performances meilleures et des possibilités nouvelles. À titre d'exemple, le laser a permis de réaliser des télémètres et des dispositifs de guidage entièrement nouveaux et beaucoup plus performants.

La rupture est souvent d'autant plus importante que sont associés les résultats de recherches dans des domaines variés. De véritables innovations naissent alors. Ce fut le cas pour les systèmes d'armes stratégiques associant la propulsion nucléaire et la centrale de navigation par inertie pour concevoir les sous-marins nucléaires lanceurs d'engins, ou encore pour la composante aérienne de la FNS, avec l'association des possibilités d'avions supersoniques et de missiles à propulsion par statoréacteur (ASMP). Un autre exemple d'innovation majeure est celui de l'association de vedettes rapides à des missiles antinavires, tels que l'Exocet. Ce missile mer-mer peut détruire un bâtiment naval important en l'attaquant par surprise, à la fin d'un vol à très basse altitude au-dessus de la mer. Complètement autonome après son lancement, ce missile dispose d'une centrale inertielle pour effectuer un guidage initial suffisamment précis pour que l'autodirecteur ne soit déclenché qu'en phase terminale. Joint à la possibilité de voler à très basse altitude au-dessus de la mer grâce à un radioaltimètre de grande précision, ceci rend le missile quasi invulnérable. C'est grâce à l'association des résultats de recherches sur les propulseurs à poudre, sur les centrales inertielles, les altimètres et les autodirecteurs qu'une telle innovation a pu intervenir conduisant à une véritable rupture dans le combat naval.

Troisième facteur clé : recherche fondamentale et recherche appliquée forment une boucle inséparable

Il est souvent tentant de vouloir délaissier la recherche fondamentale et de se confiner à la recherche appliquée, plus ciblée et axée sur des résultats tangibles. Mais l'une se nourrit de l'autre et l'on ne peut faire l'économie ni de l'une, ni de l'autre. De la recherche fondamentale jaillissent des possibilités que l'on ne pouvait prévoir ; de la recherche appliquée, et même du stade des essais, naissent des questions qui renvoient souvent à la recherche fondamentale ou à la recherche appliquée. Le système fonctionne en boucle (tableau I) : aussi faut-il être ouvert et prêt à investir dans les deux.

Tableau I - L'ONERA : exemple d'une intégration réussie des efforts et du financement.

Type d'approche	Recherche fondamentale	Recherche appliquée	Essais en soufflerie
Durée	10-15 ans	5 ans	Immédiat
Répartition des crédits*	25 %	50 %	25 %

Bouclage permanent grâce au retour d'idées nouvelles provoquées par les essais

* L'ONERA ne réalise que les essais en soufflerie et non ceux en vol, qui représentent la part la plus onéreuse du cycle.

Encadré 6

L'innovation, un investissement sur la durée : exemple de l'énergétique

En énergétique, les recherches ont eu essentiellement pour but d'améliorer les performances des organes propulsifs : turboréacteurs pour les avions, statoréacteurs pour les missiles et moteurs-fusées pour les lanceurs spatiaux.

Les progrès des turboréacteurs reposent sur ceux des compresseurs, des chambres de combustion, des turbines, ainsi que, pour les moteurs des avions de transport, sur les soufflantes de très grand diamètre. Celles-ci donnent accès aux taux de dilution élevés qui sont avantageux, à la fois pour réduire la consommation de carburant et pour diminuer le bruit.

À titre d'exemple, citons les recherches sur les aubes de turbine pour les turboréacteurs d'avions de combat. Ceux-ci doivent avoir une poussée spécifique (rapport poussée sur poids) aussi élevée que possible. Elle est égale à 8 pour le moteur SNECMA M 88 qui équipe le Rafale de Dassault Aviation. Les recherches en cours visent 10 à 15 à l'horizon 2015. Pour atteindre de telles valeurs, il faut des taux élevés de compression par étage, des températures et des pressions de combustion importantes et de hauts taux de détente par étage de turbine. Ceci impose, pour les aubes de turbines, des matériaux ayant une excellente tenue mécanique sous contraintes thermiques élevées. La température d'entrée turbine (TET) du moteur SNECMA M 88 est de 1 850 K (environ 1 580 °C). Ce record mondial a été obtenu grâce aux recherches menées conjointement par l'ONERA, la SNECMA, les laboratoires de l'École des Mines de Paris et la société Imphy. Ces recherches ont permis de réaliser des aubes monocristallines, donc sans joints de grains qui faciliteraient la rupture, en superalliages réfractaires AM 1. Conjointement avec ces progrès sur les matériaux, l'amélioration du refroidissement des aubes de turbine a permis de les faire fonctionner avec

une TET de 1 850 K qui correspond à une température moyenne de sortie de chambre de combustion de 2 000 K, avec une température crête proche de 2 300 K. Dans les turboréacteurs, outre les aubes, les disques de turbines ont à subir des contraintes thermiques et mécaniques élevées. La métallurgie des poudres et le forgeage isotherme ont conduit à mettre au point de nouveaux superalliages base nickel, pour disques de turbines.

Dans ce domaine également, la coopération ONERA-SNECMA-École des Mines-Imphy a abouti à un brillant succès, avec l'alliage N 18 qui offre un excellent compromis entre la résistance mécanique et la sensibilité à la propagation des fissures, dans les conditions de fonctionnement des disques de turbines (650 à 700 °C).

Ces recherches sur les matériaux pour aubes et disques de turbines sont essentielles pour les turboréacteurs militaires ou civils. Elles exigent persévérance et continuité. Il peut s'écouler dix ans avant qu'une recherche sur un nouveau matériau aboutisse au stade du développement. Pour raccourcir ce délai, il est impératif de créer un couplage étroit entre les organismes de recherche et les industriels.

Cet effort de recherche doit s'accompagner de la réalisation de bancs d'essais spécialisés dotés de moyens d'instrumentation fine et non intrusive et conduire à des développements exploratoires et à des moteurs de démonstration. Pour le moteur M 88, des développements exploratoires se sont succédés de 1976 à 1989 et des moteurs de démonstration ont tourné au banc d'essai dès 1984. Ces dates sont à comparer avec celle du premier vol du prototype du Rafale C 01, équipé de deux moteurs M 88-2, le 19 mai 1991. Vingt ans se sont donc écoulés entre le début des recherches sur les matériaux pour le turboréacteur et le premier vol Rafale.

Dernier élément indispensable à la réussite : une vision à long terme

Sous l'égide de J.-E. Dubois, la recherche a constitué pour le ministère de la Défense une activité primordiale. L'aboutissement des travaux de recherche se situant entre cinq et dix, voire quinze ans, son action a continué de produire des fruits sur une très longue période (encadré 6).

Conclusion

Il faut souligner qu'en 1978, l'effort de R & D pour la Défense était de 140 F par habitant en France. La contribution financière de chaque Français était légèrement supérieure à celle de chaque Britannique, le double de celle de chaque Allemand de l'Ouest, mais seulement la moitié de celle de chaque Américain. En valeur globale, comparé à l'effort américain, l'effort français était donc huit à neuf fois plus faible. Néanmoins, grâce à la qualité des travaux de recherche et d'études amont et aux judicieuses orientations qui leur avaient été données, cet effort financier a permis d'aboutir aux remarquables succès des décennies suivantes.

Le partenariat Défense nationale-Recherche fut, comme on l'a vu au travers des exemples cités, une source de richesse et de progrès pour tous les partenaires. Selon Jacques Mousseau, qui ne couvre que le domaine de l'aviation dans son livre [2] : « *L'aviation militaire, outre son importance technologique dont les progrès rejaillissent sur d'autres secteurs.* » Et de constater : « *L'évolution technique de l'aviation a été dominée par la mise au point de nouveaux matériaux, l'ordinateur et l'électronique* », tous trois domaines de recherche privilégiés sous l'égide de la DRME, dont les retombées civiles ne se comptent plus. Sans se lancer dans des listes fastidieuses, si l'on s'en tient au domaine de l'aéronautique, que ce soit avec Airbus Industrie, aujourd'hui seul réel concurrent de Boeing, ou avec SNECMA, qui se place parmi les plus grands motoristes et équipementiers au monde, ou encore avec Dassault Systèmes, leader mondial en logiciels de conception 3D et de gestion de cycle de vie de produits de tous genres, la France a largement récolté les fruits d'un partenariat Recherche-Défense-Industrie ouvert et intelligemment mené.

La préparation de l'avenir exige un effort continu. Elle ne doit jamais être sacrifiée à des objectifs plus immédiats, mais doit être entreprise méthodiquement, sans pour autant s'interdire une large ouverture d'esprit. Il faut donner toutes leurs chances aux équipes les plus innovantes et faire preuve d'un souci permanent de concertation et de coopération. C'est bien de cette manière que Jacques-Émile Dubois œuvra, pendant ses douze années à la tête de la DRME, et qu'il dégagera des perspectives nouvelles, dans un domaine en évolution très rapide, avec de multiples applications, aussi bien civiles que militaires. Le plus bel hommage qu'il soit possible de lui rendre est de poursuivre son œuvre, en associant science et défense, avec le CNRS, l'Université et l'Industrie, de façon à constamment adapter notre pays à un monde en continue mutation.

Pour conclure, l'ouverture d'esprit, qui prévalait chez les responsables de la DRME et de la DRET et de leurs successeurs et qui les a amenés à travailler en étroite liaison avec des équipes pluridisciplinaires de chercheurs et d'ingénieurs, doit perdurer.

À cette exigence d'ordre qualitatif, il faut adjoindre l'impérieuse nécessité d'adapter les moyens budgétaires aux exigences du contexte international, si l'on veut maintenir le niveau, au plan mondial, de la recherche française de Défense.

Note et références

- [1] Pierre Lelong, membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Université Paris 6, ancien conseiller technique au Secrétariat général de la Présidence de la République et ancien président du Comité consultatif de la recherche scientifique.
- [2] Salaün M., La fin de l'IST ? Histoire des politiques publiques françaises en matière d'information scientifique et technique, *Rapport de Recherche*, CERSI, 1991.
- [3] Mousseau J., *La Conquête du Ciel*, Perrin, Paris, 2003.
- [4] Aigrain P., *Simple Propos d'un Homme de Science*, Hermann, Paris, 1983.
- [5] Gasteiger J., *Bulletin 13*, Chemical Structure Association, 2005.

**Jean Carpentier**

est ingénieur général*. Il fut directeur adjoint scientifique et technique de la DRME (1972-77), directeur de la DRET (1977-84), puis de l'ONERA (1984-91).

* 5 avenue de la Porte de Sèvres, 75015 Paris.
Courriel : jean.carpentier@dga.defense.gouv.fr

Défense et recherche aujourd'hui

Un engagement renouvelé

Entretien avec Pierre Schanne

Résumé	De 1995 à 2005, aucun organisme à la Défense ne prend le relais de la Direction des Recherches, Études et Techniques (DRET) et l'on perd de la visibilité et de la transversalité en matière de domaines nouveaux en recherche. En 2005, la Mission pour la Recherche et l'Innovation Scientifique (MRIS) est créée pour servir de poisson pilote, d'interface lisible entre la Délégation Générale à l'Armement (DGA) et la communauté scientifique, et de soutien à cette dernière dans de nombreux domaines. Pour une petite structure, la MRIS mène une politique efficace d'investissements et d'actions de soutien, et dispose d'un arsenal de moyens non négligeable en matière de veille, de soutien financier à des thèses ou des projets, d'animation de réflexions sur des domaines en pleine évolution et de collaboration avec les principales instances de recherche en France et en Europe. Ceci lui procure un effet de levier potentiel important pour l'innovation française.
Mots-clés	Défense, pluridisciplinarité, veille, recherche, financement.
Abstract	Research and National Defense today: a renewed partnering. An interview with Pierre Schanne From 1995 to 2005, no entity in the French Ministry of Defense took over from the French DRET ("Defense Agency for Research, Studies and Techniques") and there was a commensurate loss of visibility and cross-functionality in the matter of breaking new scientific ground. In 2005, the French Mission for Research and Scientific Innovation (MRIS) was founded to act as a pilot fish, to provide a clear interface between Defense and the scientific community of the country, and a support mechanism to the latter where needed. Despite its modest size, the MRIS has an efficient investment policy and a range of impressive means in terms of proactive monitoring, of financial support to doctoral students or projects of interest, of facilitating debate on cutting edge domains and of collaboration with the main research institutions in France and Europe. This should enable it to generate significant leverage in terms of innovation in France.
Keywords	Defense, multidisciplinary, monitoring, research, funding.

1995-2005 : un retour de balancier

La DRET (Direction des Recherches, Études et Techniques) disparaît en 1995, avec les autres grandes directions du ministère de la Défense. La MRIS (Mission pour la Recherche et l'Innovation Scientifique) voit le jour en 2005. Entre les deux, aucune structure relais. Que s'est-il passé ?

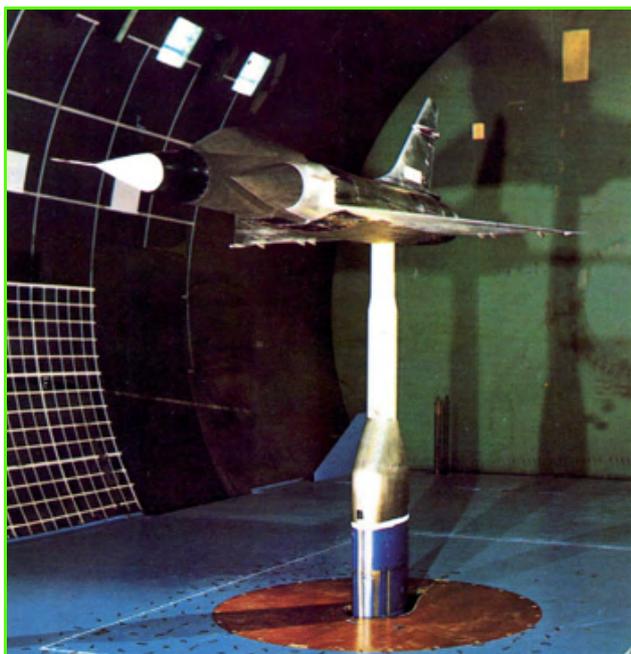
Pierre Schanne : La raison en était sans doute double : une inquiétude quant à la vocation d'une organisation de type DRET à assurer l'exploitation des recherches entreprises, et donc un risque de pistes non abouties, et le pari qu'après 35 ans de soutien par la Défense, vu les passerelles conséquentes jetées entre la recherche universitaire et l'industrie, les industriels prendraient le relais en finançant les recherches universitaires à bon escient.

Le bilan

A posteriori, on peut dire que ce mouvement de balancier a eu des conséquences malheureuses sur la recherche à long terme. Avec la DRET, l'on perdit deux éléments clés du dispositif, à savoir un environnement ouvert, dynamique, dont les résultats étaient éventuellement exploités par l'industrie, et surtout un vivier de personnes éminemment

compétentes qui étaient des interlocuteurs de valeur pour les laboratoires... Et ceci à un moment où l'industrie évoluait justement vers le court terme et les efforts de recherche vers l'appliqué et les gros démonstrateurs. Aussi, mis à part quelques cas particuliers, les industriels ne financèrent-ils pas la recherche à long terme et l'on perdit les petites études qui préservent justement l'avenir.

De plus, dès mi-1995, on assiste au sein de la DGA (Délégation Générale à l'Armement) à un autre changement lourd de conséquences, à savoir le passage d'une orientation collégiale des recherches, caractérisée, comme l'explique le professeur Dubois dans son article, par une concertation avec les scientifiques sur les recherches à mener, à une approche « top down », partant des besoins capacitaires. Dans l'approche « top down », on commence très logiquement par définir le modèle de l'armée à quinze ans par exemple, avec des plans de route pour y parvenir. Ceux-ci dictent à leur tour les besoins en matière de recherche. Approche tout à fait légitime et capitale pour effectuer des arbitrages, mais qui a deux inconvénients : les idées innovantes ne peuvent plus remonter, et les idées transverses, dont chaque direction attend qu'une des autres directions concernées les développe et les finance, disparaissent, ce qui pénalise des domaines comme la micro-électronique ou la micro-informatique par exemple.



Maquette du Mirage 2000 dans la soufflerie S1 MA de l'ONERA, à Modane (Savoie).

2005 : création de la MRIS

En 2005, on assiste à la création de la MRIS. Avec quelles ambitions ?

C'est largement sous l'impulsion du ministre de la Défense, Michèle Alliot-Marie, conseillée par le CSD (Conseil Scientifique de la Défense), que la MRIS a vu le jour, rattachée à la direction de la stratégie de la DGA. Pilotée par le conseiller scientifique du délégué, la MRIS est voulue comme une entité qui reprendrait le meilleur de la DRET, à savoir son côté dynamisant et surtout non cloisonné, et permettrait de structurer et de renforcer les relations de la DGA avec la communauté scientifique académique et industrielle et celle des PME-PMI.

Une mission de veille, de définition, de stimulation et de réseau

La mission de base de la MRIS est de renforcer l'action de recherche de la Défense dans le domaine des sciences et technologies de base en identifiant, en développant et en capitalisant les actions de recherche ; de proposer une politique scientifique de la Défense et d'assurer la lisibilité et la cohérence des actions de la DGA vis-à-vis de la communauté scientifique ; de rénovier les synergies avec le monde de la recherche tant industrielle qu'académique et d'identifier, voire de mobiliser, les ressources nécessaires.

Une structure légère, moderne, travaillant en réseau

Nous sommes peu nombreux. Une quinzaine de personnes seulement composent l'effectif de la MRIS, dont certaines en province, travaillant depuis leurs laboratoires : ainsi le conseiller scientifique du délégué est également le chef de la Mission ; son adjoint et lui-même encadrent les responsables d'un certain nombre de domaines scientifiques (par exemple électronique, optique et photonique, matériaux et chimie,

biologie...) et une petite équipe aux responsabilités transverses, comme les « partenariats nationaux et internationaux » ou « les manifestations scientifiques ». Ce changement d'échelle signifie plus, à l'heure de l'Internet et du travail en réseau, une manière différente de travailler qu'une baisse radicale des investissements de la Défense dans la recherche amont.

En effet, la MRIS soutient en direct des projets de recherche et de formation à hauteur d'une trentaine de millions d'euros (M€) par an, définit l'orientation scientifique des recherches de base (15 % des fonds consacrés par la Défense à la recherche et technologie, soit une centaine de M€), investit dans des programmes d'études amont confiés à l'industrie, aux laboratoires universitaires, au CNRS ou aux PME, et participe à l'orientation scientifique des laboratoires sous tutelle de la DGA (l'ONERA et l'Institut de recherche franco-allemand de Saint-Louis), dont la subvention de recherche se monte à 160 M€, et du programme de recherche duale de la Mission interministérielle pour la recherche et l'enseignement supérieur (200 M€).

Une triple approche : savoir, faire savoir, soutenir

Comment procédez-vous pour identifier et capitaliser des idées de recherche ?

Nous avons adopté une triple approche : savoir, faire savoir, soutenir. Sous l'étiquette « savoir », il s'agit d'**assurer une veille scientifique** pour ne pas passer à côté de technologies émergentes ou de rupture. Aussi importait-il de renouer des liens forts avec la communauté scientifique et universitaire. D'où des initiatives comme une journée annuelle de rencontre avec la communauté scientifique (regroupant plus de 500 participants), l'organisation de conférences scientifiques de haut niveau (avec la présence active d'un Jacques Stern, d'un Mattias Fink, etc.) pour diffuser au sein de la DGA même une culture scientifique qui menaçait de se tarir, l'animation par chaque responsable de domaine scientifique d'un réseau thématique pour son domaine – un exemple en serait le réseau de veille POLOQ pour le domaine optique et photonique.

Vous avez également évoqué le fait de « faire savoir » ? Qu'entendez-vous par là ?

Par « faire savoir », on entend faire connaître les défis que se pose la Défense. Nous publions à cet effet une brochure, intitulée POS (politique et objectifs scientifiques), qui présente les grandes thématiques d'intérêt scientifique pour la Défense, ainsi que toutes les pistes de collaboration permettant de mettre en œuvre des projets de partenariat avec les acteurs de la recherche civile, tant en laboratoire universitaire ou de type CNRS, qu'en PME/PMI. Largement diffusé au sein de la communauté scientifique, le POS se trouve également sur Internet⁽¹⁾ et fait l'objet d'une version en langue anglaise depuis 2007. C'est un document évolutif, dont la réactualisation est prévue tous les deux ans, et qui vise à provoquer une discussion au sein de la DGA et avec la communauté scientifique.

Enfin, les opérations de soutien sont multiples. Citons-en deux :

Un soutien aux thésards

Ceci reprend une initiative de la DRME, puis de la DRET, unique à la France. En finançant des bourses de thèse, des stages post-doctoraux ou de recherche à l'étranger, il s'agit de former, dans des domaines intéressants la Défense, des ingénieurs ou des chercheurs à même d'apporter par la suite

leurs compétences à l'industrie ou à des laboratoires publics. Après appel à candidature, près de la moitié sont retenus. Les critères sont la qualité du candidat, le laboratoire d'accueil et l'intérêt du sujet pour la Défense. Le jury est composé d'experts CNRS, Défense, etc. En 2006-2007, plus de 300 dossiers ont été examinés et 130 nouvelles thèses retenues, ce qui porte à près de 400 le nombre de thèses en cours de financement, sans compter une vingtaine de stages en France ou à l'étranger. Certaines thèses sont cofinancées avec le CNRS. Un indicateur intéressant : on note une forte insertion des thésards soutenus par la DGA en entreprise par la suite (indicateur d'insertion de plus de 50 % contre 17 % à l'échelon national en général). Au-delà de ce soutien financier, **des formations labellisées**, comme les doctoriales et les entrepreneuriales, ont été lancées, offrant un soutien pour créer sa propre entreprise. Les doctoriales préparent les thésards à valoriser leurs recherches pour une insertion professionnelle en fin de thèse. Les entrepreneuriales équipent les candidats, selon des modèles anglo-saxons de type MIT, pour créer leur propre entreprise, avec plan de propriété intellectuelle, de marketing, business plan, etc. à l'appui.

La stimulation des idées de recherche « montantes »

J'ai parlé de la perte des remontées d'information, due à un modèle top down de planification. Pour stimuler l'approche « montante », une procédure baptisée REI (recherche exploratoire et innovation) a été mise en place, ouverte aux projets spontanés de laboratoires de recherche du monde académique ou industriel et aux PME innovantes. Cette procédure a pour objet de maintenir l'effort d'innovation technologique sur des thèmes d'intérêt pour la défense, de stimuler l'ouverture de voies nouvelles de recherches et d'explorer les points durs scientifiques ou techniques en favorisant l'identification de ruptures. Elle permet d'apporter un soutien maximum de 300 000 € TTC par projet avec un objectif de contractualisation inférieur à six mois. En 2006, nous y avons consacré un budget de 12 M€, en nette augmentation par rapport à 2005. Entre sa naissance fin 2004 et la fin 2006, soit en moins de deux ans, 223 dossiers ont été soumis et 120 ont reçu un avis favorable, dont 43 issus de PME.

Un défi : encourager la pluridisciplinarité pour ne pas manquer les technologies de confluence ou de rupture

Vous étiez également soucieux de ne pas perdre de vue les domaines de plus en plus nourris d'apports pluridisciplinaires...

De nombreux axes pluridisciplinaires sont clés aujourd'hui, telles les nanotechnologies et les nanosciences, l'énergie, la modélisation, les biotechnologies, l'information, l'imagerie de pointe, etc. La MRIS a donc établi en 2007 un groupe de veille pluridisciplinaire de haut niveau, réfléchissant aux ruptures pouvant impacter la société et particulièrement la Défense. Ce groupe aura des séances de brainstorming, à l'image de celle de CSD où furent identifiés des sujets novateurs comme l'exploitation du bruit. Provoquer les idées pluridisciplinaires est certainement notre plus grand défi dans un pays où les sciences ont traditionnellement été cloisonnées. Nous n'agissons d'ailleurs pas seuls.

Agir en collaboration avec les grands organes de recherche institutionnels

Il ne s'agit ni de réinventer la roue ni de dupliquer des efforts entrepris par ailleurs, mais de démultiplier les possibilités avec un ciblage particulier. Aussi la MRIS et la DGA travaillent-elles en collaboration avec le ministère de la Recherche (échange sur les orientations et les stratégies), avec des partenaires institutionnels comme l'Agence Nationale de la Recherche (participation à des pilotages de programmes et à des comités interministériels), avec le CEA (accord cadre), le CNES, avec des opérateurs de recherche comme le CNRS et l'INRIA. Cette ouverture vers la communauté civile permet de participer à la dynamique générale des études tirées par le civil, d'optimiser l'efficacité des financements sur des sujets d'intérêt commun et de faire bénéficier d'autres acteurs des compétences de la Défense sur des sujets majeurs comme la sécurité, l'énergie... Cette coopération évite les doublons et favorise les effets de levier. À titre d'exemple de cadre collaboratif, la DGA est chef de file interministériel de sept pôles de compétitivité et correspondant Défense pour huit autres pôles. Elle contribue financièrement, à hauteur de 45 M€ de crédits de recherche sur trois ans, au fonds interministériel commun mis en place pour soutenir le développement des pôles. Il faudrait enfin mentionner les partenaires européens, comme l'Agence Européenne de Défense, au sein de laquelle la DGA cherche à promouvoir un programme de recherche sur les concepts innovants et les technologies émergentes.

Pensez-vous avoir trouvé la taille critique et le bon mode de fonctionnement pour stimuler l'innovation ?

Le propre de l'innovation, c'est de tâtonner un peu. Il n'y a donc pas de réponse définitive possible à votre question. Mais je pense que nous sommes en bonne voie et ce qui est intéressant c'est que, par le biais d'une structure allégée que permettent les technologies et les modes de travail d'aujourd'hui, nous renouons tout à fait avec la vocation de la DRME et de la DRET, à savoir veiller sur et promouvoir le développement en France d'une recherche de pointe à la fois dans des domaines pré-identifiés comme étant d'un intérêt majeur pour la Défense, mais aussi dans des domaines encore inconnus, voire parfois de rupture, et que l'on ne peut se permettre d'ignorer. **La MRIS joue un double rôle précieux de radar et de catalyseur** et tente de le faire de concert avec les autres instances de recherche en France et dans le monde. Cette collaboration, ces passerelles multiples entre la Défense, le privé et le monde universitaire, en luttant contre un cloisonnement appauvrissant, ne peuvent, comme on le voit dans d'autres pays, qu'être bénéficiaires à la recherche, à l'innovation et à leur valorisation en France.

(1) www.ixarm.com et www.recherche.dga.defense.gouv.fr



Pierre Schanne

est ingénieur en chef de l'Armement et auditeur au Centre des Hautes Études Militaires*. Il fut adjoint au chef de la MRIS jusqu'en août 2007.

* CHEM, 21 place Joffre, BP 63, 00445 Armées.
Courriel : pierre.schanne@dga.defense.gouv.fr

L'AUDIST de Jacques-Émile Dubois

Histoire de l'Agence Universitaire de Documentation et d'Information Scientifique et Technique

Bernard Marx

Résumé	Les années 1970-80 voient la création de l'Agence Universitaire de Documentation et d'Information Scientifique et Technique (AUDIST). L'agence et son cahier des charges illustrent les ambitions de la France dans le contexte d'une politique de maîtrise de l'information scientifique et technique engagée sur plusieurs fronts. Elle se heurtera au conservatisme d'un univers différent, celui des bibliothèques, et ne survivra pas en tant que telle, mais reverra le jour sous une forme différente plus tard.
Mots-clés	Information scientifique et technique, documentation, bibliothèque, banque de données.
Abstract	Jacques-Émile Dubois's AUDIST: the history of the French Academic Agency of Science and Technology Documentation and Information The French Academic Agency of Science and Technology Documentation and Information (AUDIST) was created in the late seventies. Its mission was indicative of France's ambitions in the realm of scientific and technological information. It came into collision with the more conservative library establishment and while it did not survive as such, its mission was pursued in another form a few years later.
Keywords	Scientific and technological information, documentation, library, data bank.

Le contexte

La création de l'Agence Universitaire de Documentation et d'Information Scientifique et Technique (AUDIST) se situe dans un processus de reconnaissance de l'importance de l'information scientifique et technique (IST) qui débute aux États-Unis avec la publication du rapport Weinberg en 1963 [1], réaction au défi technologique qu'a constitué le lancement du premier satellite artificiel par l'URSS le 4 octobre 1957. La création rapide des premières banques de données et serveurs américains après la publication du rapport s'inscrit dans cette démarche [2].

En France, la Direction de la Recherche et des Moyens d'Essais (DRME) du ministère de la Défense nationale, dont Jacques-Émile Dubois est directeur de 1965 à 1977, est l'initiateur de la politique française dans le domaine [3], qui se traduit par la création d'un groupe de travail au Commissariat général au plan en 1969, puis du Bureau National de l'Information Scientifique et Technique (BNIST), dirigé par Jacques Michel, le 7 février 1973. Le BNIST définit une politique nationale dynamique de développement des actions sectorielles, de sensibilisation des utilisateurs et de recherche sur banques de données et logiciels.

En 1978, le rapport Aigrain-Dejou [4] dénonce le danger de la dépendance de la France vis-à-vis des États-Unis dans le domaine de l'IST, en particulier en chimie étant donné le monopole de Chemical Abstracts Service, et recommande la constitution de banques de données et la mise en place d'un centre serveur. La même année, le rapport au président de la République rédigé par Simon Nora et Alain Minc, « *L'informatisation de la société* » [5], situe les banques de données dans une vision sociétale de développement de l'informatique et des télécommunications. Le rôle moteur de l'État, qui doit assurer son indépendance par la maîtrise de l'information, est confirmé.

La création

C'est dans cette mise en œuvre d'une politique nationale de l'IST que l'AUDIST est créée le 2 octobre 1978 par arrêté signé par Alice Saunier-Seïté, ministre des Universités, et publié au Journal Officiel du 14 octobre 1978 [6]. L'AUDIST est responsable de l'élaboration et de la mise en œuvre de la politique de la documentation et de l'information scientifique et technique au sein des établissements relevant du ministère des Universités, et a pour mission de développer de façon cohérente l'accessibilité de la documentation primaire, la fabrication, l'acquisition, la location et l'utilisation des fichiers de références bibliographiques, la création et l'activité de banques de données fournissant ces données ou des informations calculées automatiquement à partir d'elles.

Pour ce faire, l'AUDIST étudie et met en œuvre toutes mesures pouvant développer l'accessibilité des documents conservés dans l'ensemble des bibliothèques, gère les réseaux automatisés d'accès aux fichiers et références bibliographiques et les réseaux de banques de données, et veille à la formation spécifique des personnels des bibliothèques, des centres bibliographiques, des banques de données et des usagers. L'Agence est administrée par un conseil et dirigée par un directeur, Jacques-Émile Dubois, assisté d'un conseil scientifique et de quatre experts universitaires nommés par lui. Au total, l'AUDIST comprend 35 personnes.

La Bibliothèque nationale est chargée de la gestion de l'Agence. Les moyens nécessaires à l'Agence en personnel, crédits et en locaux sont alloués par le ministre des Universités à la Bibliothèque nationale qui les met à sa disposition.

L'ambition

Le texte de l'arrêté montre très bien l'ambition de l'Agence qui définit et met en œuvre une politique d'ensemble

de la documentation et de l'IST au sein des établissements du ministère des Universités (DIST/MU) [7] : information primaire (Bibliothèque nationale, bibliothèques universitaires et bibliothèques des laboratoires universitaires et du CNRS), information secondaire (bases de données bibliographiques) et banques de données factuelles, qui constituent un facteur innovant sur lequel J.-E. Dubois portera toute son attention.

Mais la faiblesse de cette structure administrative originale et les conflits à venir apparaissent aussi dans le texte même de création puisque la Bibliothèque nationale, dont la politique est définie par l'Agence, est chargée de la gestion de celle-ci : « *je te tiens, tu me tiens...* »

Conçue pour assurer la conception et la réalisation d'une politique cohérente en matière d'information scientifique et technique universitaire, l'AUDIST distingue cinq missions [8] :

- mission générale de conception, de planification et de programmation définie en harmonie avec la politique nationale (Mission interministérielle de l'information scientifique et technique (MIDIST), créée en septembre 1979) ;
- développement du système intégré de documentation et d'information scientifique et technique pour assurer la cohérence de la production et de l'utilisation de la documentation primaire, secondaire et des banques de données ;
- évaluation et contrôle, avec inventaire des besoins et des moyens, évaluation et contrôle des prestations de service ;
- représentation du ministère des Universités vers l'extérieur pour les questions d'information scientifique et technique ;
- formation des personnels et promotion des produits de documentation et d'information scientifique et technique.

Les réalisations

Le premier travail de l'AUDIST est, logiquement, une analyse de l'existant, une description de la situation de la géographie documentaire : analyse quantitative des différentes sources d'information primaire, des circuits de prêt, localisation et reproduction des documents, inventaire de toutes les bases de données bibliographiques relevant du ministère des Universités, du CNRS, d'autres producteurs français et des vingt principales bases étrangères, et inventaire des douze principales formations à la documentation et à l'information scientifique et technique. À partir de cette vision d'ensemble, on étudie l'adéquation des produits existants aux besoins et des actions sont engagées [9].

Documents primaires

Le taux de satisfaction des demandes de documents primaires est fort pour les articles de périodiques étrangers, faible pour les thèses étrangères et les rapports. Ce taux sera aussi calculé en fonction du délai et du coût. L'organisation de l'information primaire aux États-Unis, en Allemagne et au Royaume-Uni a été étudiée. Une nouvelle politique documentaire est recommandée : cohérence et organisation de la couverture documentaire pour l'acquisition de documents, catalogage organisé en coopération avec les différents sites dépositaires des documents primaires, élimination de certains fonds anciens non utilisés, respect des normes nationales dans la collecte concertée des données, diffusion de l'information avec de nouvelles techniques de signalement et de transmission.

Le traitement de la bibliographie de la France, automatisé depuis 1975, est développé et des thèmes prioritaires de

travail sont définis : informatisation intégrée de la chaîne de catalogage, bulletinage des périodiques et automatisation des fichiers d'autorité.

Un travail d'analyse fonctionnelle débute à la bibliothèque de la Sorbonne à partir du service des périodiques. En liaison avec le Service des bibliothèques, un inventaire des fonds documentaires des bibliothèques universitaires est réalisé pour la mise en place des Centres d'Acquisition et de Diffusion de l'Information Scientifique et Technique (CADIST). Des cartes de flux relatives au prêt inter-universitaire sont réalisées. Les trois systèmes de catalogues collectifs de périodiques sont étudiés pour s'entendre sur un format national.

Une étude menée sur le transfert des documents montre l'intérêt d'un réseau universitaire de télécopie.

Bases de données bibliographiques

Les chiffres globaux d'utilisation des principaux serveurs de bases bibliographiques sont analysés. Les principaux problèmes signalés par les utilisateurs sont la qualité et le niveau de l'indexation et le délai de mise en ligne de l'information. La pertinence des réponses est également prise en compte.

La collecte des informations peut être délocalisée sur différents sites. La saisie et le traitement des données peuvent être associés ou traités séparément. Les logiciels de constitution des bases seront unifiés, portables et standards.

Pour mettre à jour et compléter le premier inventaire des bases et banques de données des établissements relevant du ministère des Universités, une analyse de la situation nationale est réalisée sous forme d'enquête par grands secteurs : sciences exactes, lettres et sciences humaines, droit et sciences économiques, sciences de la vie. L'ensemble des réponses indique cinquante bases de données bibliographiques,

Banques de données factuelles

La faiblesse française dans le domaine des banques de données factuelles est liée à la non-reconnaissance de ce travail dans l'évaluation de la recherche, d'où la création d'associations loi 1901 au sein des universités pour l'exploitation de banques de données.

La banque de données doit être considérée comme un outil de prise de décision donnant une plus-value à l'information mémorisée. Les logiciels spécifiques font partie intégrante de la banque et permettent des traitements plus complexes qui s'appuient sur les données de la banque. Le contrôle et la validation des données sont essentiels.

Le questionnaire précédemment cité prend particulièrement en compte le degré de validation des données et le nombre de scientifiques travaillant à la gestion et à la maintenance des fichiers : 92 banques de données factuelles sont identifiées dans les réponses, 24 projets d'informatisation de bases et banques de données sont aussi répertoriés.

L'AUDIST a, entre autres, agi à titre de conseil et de soutien auprès de deux projets de banques de données : catalogue de vente d'œuvres d'art et données thermodynamiques en chimie organique.

Schéma informatique

La mise en œuvre du système général de documentation et d'information scientifique et technique du ministère des

Universités repose essentiellement sur une informatisation adéquate dont les objectifs sont les suivants : fabrication coopérative des produits des fonds primaires des CADIST, support informatique aux universitaires chargés de réaliser les bases et banques de données, sécurité des bases et banques de données françaises, conservation dynamique des bases de données étrangères d'utilité nationale, constitution de fichiers thématiques originaux, compatibilité et portabilité des produits français destinés aux échanges avec l'étranger, acquisition, catalographie et communication des documents primaires. La configuration proposée est organisée autour de deux unités centrales.

Formation

Les formations traditionnelles de personnels engagés dans l'information scientifique et technique n'ont pas vraiment intégré dans leur cursus les concepts liés à l'exploitation des nouveaux produits informatisés. Les formations seront adaptées en vue de la constitution, par les chercheurs, et de l'utilisation, par le personnel des bibliothèques et les chercheurs, des bases et banques de données.

Un important travail de formation du personnel des bibliothèques universitaires à l'utilisation des bases de données commence en mars 1980. Il forme à la consultation des premières bases de données françaises installées depuis juin 1979 sur le nouveau serveur national Télésystèmes-Questel et interrogées par le logiciel Mistral : CANCERNET (Institut Gustave Roussy), PASCAL (CNRS), BIPA (La Documentation Française), Brevets français (INPI). Des documents de formation sont réalisés [10].

L'AUDIST organise aussi la formation d'enseignants d'universités et d'écoles d'ingénieurs qui assurent à la rentrée suivante un enseignement théorique et pratique sur les méthodes de traitement et d'utilisation de l'information automatisée. Des films d'initiation à l'usage des bases de données et des enregistrements d'interrogations de bases et banques de données sont réalisés.



Figure 1 - Malgré sa création en octobre 1978, ce n'est qu'en novembre 1979 que l'AUDIST s'installe enfin sur le site du 3-5 boulevard Pasteur, dans les locaux de l'ancien Institut d'Optique.

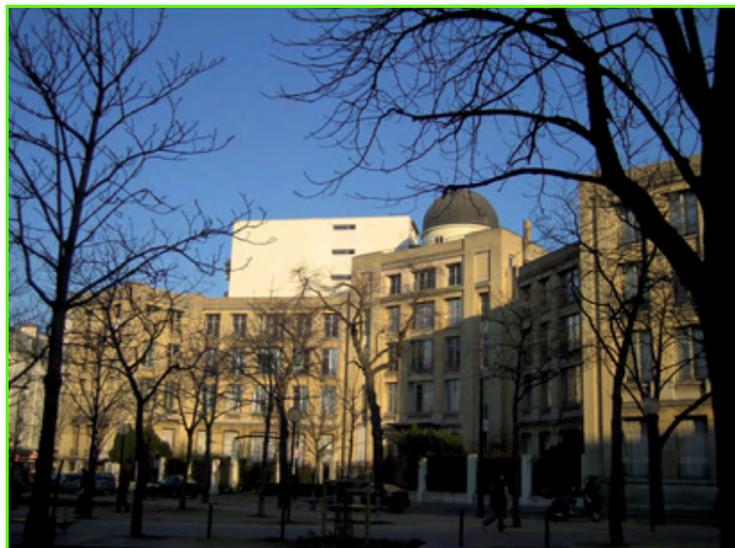


Figure 2 - Photo récente du bâtiment que l'AUDIST occupa en 1979.

Des difficultés matérielles

Le premier problème est celui de l'implantation géographique. À sa création en octobre 1978, l'AUDIST occupe les locaux de la Division de la Coopération et de l'Automatisation (DICA) du Service des bibliothèques créée en 1975 (61 rue de Richelieu, Paris 2^e), structure que l'Agence a remplacée. Un projet de nouveaux locaux à la Faculté de médecine (45 rue des Saints-Pères, Paris 7^e) n'aboutit pas. L'AUDIST ne s'installe dans les locaux de l'ancien Institut d'Optique (3-5 boulevard Pasteur, Paris 15^e) qu'en novembre 1979 (figures 1-2).

Une autre difficulté est celle du personnel disponible. La majorité des conservateurs de bibliothèques, travaillant précédemment à la DICA, demandent leur mutation et sont progressivement remplacés, en particulier par de jeunes conservateurs sortant de l'École nationale supérieure des bibliothèques. L'AUDIST estime aussi que sa gestion est rendue difficile en raison d'un manque de postes de fonctionnaires pour assurer de façon permanente les fonctions de directeur, de secrétaire général et de chef de service, pour les affaires générales et la gestion du personnel.

Le budget, reconduction de celui de la structure précédente, n'est pas adapté aux nouvelles missions de l'Agence qui ne peut que maintenir, à titre conservatoire, les actions engagées à la Bibliothèque nationale et dans les bibliothèques universitaires.

Un désaccord de fond

Mais les difficultés les plus graves proviennent, comme c'était prévisible, des rapports entre l'AUDIST et la Bibliothèque nationale. En mars 1980, cette dernière publie un rapport : « Méthode d'organisation et d'informatisation des services de la Bibliothèque nationale (MOISE) ». Un mois plus tard, en avril 1980, l'AUDIST publie un document très critique sur ce rapport [11] – « *Ce rapport ne peut pas être pris comme une proposition de méthode* » – qui dénonce l'absence de cahier des charges des produits existants, la formation insuffisante des personnels, l'absence d'analyse des besoins et le maintien de produits indépendants, sans

souci de leur cohérence et de leur intégration future. L'AUDIST préconise d'élaborer une étude d'opportunité et un dossier de spécifications, de répartir dans des services différents, la collecte, la saisie et le traitement, d'externaliser certaines tâches, d'organiser en réseau les catalogues locaux et d'informatiser les transactions avec les utilisateurs.

À partir de l'officialisation de ce désaccord fondamental, la gestion assurée par la Bibliothèque nationale rend de plus en plus difficile le travail de l'AUDIST qui reçoit de mars à mai 1980 la visite de l'Inspection générale des Finances. La décision du Premier ministre, Raymond Barre, d'accorder à la Bibliothèque nationale son autonomie en matière informatique le 15 juillet 1980 marque la victoire de celle-ci [12].

La fin et l'accomplissement

À la fin de l'année 1980, cet antagonisme enraie tous les éléments de fonctionnement de l'Agence : budget disponible, mise en œuvre du schéma informatique, formation des personnels, etc. La situation est complètement bloquée. En janvier 1981, le ministre des Universités supprime l'Agence, la remplace par la Direction de l'Information Scientifique et Technique (DIST), dont la responsabilité est confiée à Denis Varloot. Le 5 juin 1981, la Bibliothèque nationale passe de la tutelle du ministère des Universités à celle de la Culture. La page de l'AUDIST est définitivement tournée.

Les difficultés précédemment identifiées peuvent expliquer l'existence éphémère et l'apparent échec de l'AUDIST. Mais quels en sont les facteurs essentiels ? Audace ou imprudence d'une structure administrative (trop) originale ? Efficacité de l'indépendance ou faiblesse de l'isolement de cette structure ? Choix contestable des experts universitaires ? Limites dans la gestion administrative et matérielle ? Initiative visionnaire avant son heure ?

Quels que soient ses manques et ses erreurs, l'AUDIST représente le projet visionnaire de l'intégration complète des moyens de documentation et d'information des établissements de l'enseignement supérieur et de la recherche. Cette

vision voit son accomplissement en mars 1982 avec la création de la Direction des Bibliothèques, des Musées et de l'Information Scientifique et Technique (DBMIST), mais ceci est une autre histoire...

Références

- [1] Des responsabilités de la communauté technique et du Gouvernement dans la transmission de l'information, Rapport du Comité consultatif scientifique de la Présidence des États-Unis, 10 janvier 1963, *La Traduction Automatique*, déc. 1963, n° 4, p. 89.
- [2] Marx B., Banques de données scientifiques et techniques, *Techniques de l'Ingénieur*, déc. 1997, R 120, p. 21.
- [3] Cacaly S., Jacques-Émile Dubois, l'homme-frontière, *Documentaliste Sciences de l'Information*, 2005, 42(2), p. 132.
- [4] Aigrain P., Dejout A., Rapport du président du groupe de travail sur l'information scientifique et technique, sept. 1978.
- [5] Nora S., Minc A., L'informatisation de la société, *La Documentation Française*, Paris, juin 1978, p. 162.
- [6] *Journal Officiel*, 14 oct. 1978, p. 3579.
- [7] Dubois J.-E., Conférence organisée par la Conférence des Grandes Écoles, L'Agence Universitaire de Documentation et d'Information Scientifique et Technique, Paris, 15 nov. 1979, p. 22.
- [8] L'information scientifique et technique au sein du ministère des Universités, *Rapport provisoire du comité scientifique*, AUDIST, juillet 1979, p. 58.
- [9] AUDIST, *Rapport d'activité 1979-1980*, juin 1980, p. 64.
- [10] Présentation générale, *Démonstrations d'applications à l'AUDIST*, 14 janvier 1981, p. 10.
- [11] *Réflexions et propositions, Informatisation de la Bibliothèque Nationale. Plan MOISE*, AUDIST, avril 1980, p. 47.
- [12] Duchemin P.-Y., La Bibliothèque Nationale, *Bulletin des Bibliothèques de France*, Paris, 1992, t. 37, n° 4, p. 59.



Bernard Marx

ancien vice-président du Département Documentation et Information de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)*.

* 49 rue de la Convention, 75015 Paris.
Courriel : bemark@wanadoo.fr

Graine de Chimiste



Créée en 1991, l'association a pour objectifs d'exploiter le potentiel gestuel des enfants dès leur plus jeune âge, de les motiver à recevoir ultérieurement un enseignement scientifique, d'initier tout type de public à une démarche scientifique, de sensibiliser aux valeurs telles que le soin, la sécurité, l'organisation, l'autonomie... et de donner à chacun l'occasion de mieux comprendre le monde qui l'entoure.

La méthodologie est basée sur l'affectif, la mise en confiance et le jeu. Chacun manipule selon un protocole expérimental, il s'approprie la manipulation par les sens.

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

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

Quelques pistes de réflexion pour une recherche pleinement valorisée

Anne Dumas

Résumé Comment mieux valoriser notre recherche et en faire une source de forte compétitivité ? Certains pays régulièrement classés dans le peloton de tête de l'innovation offrent des pistes de réflexion. Que retenir ? Des gouvernements qui tendent à y jouer un rôle de catalyseur ponctuel sans dirigisme afin de créer les conditions d'un écosystème porteur, des brevets enrichissant le chercheur et son institution, des universités indépendantes, une forte sélectivité quant aux projets, des structures de valorisation animées par des professionnels, un financement diversifié, le rôle parfois structurant du capital risque, un mode de fonctionnement pluridisciplinaire, en réseau, entre défense-industrie-recherche publique et des « clusters » vertueux, le tout fluidifié par des cultures pragmatiques, ne pénalisant pas l'échec. Pas de grand débat entre recherche fondamentale et applications, mais plutôt une reconnaissance des deux et le souci de faciliter le passage « de l'arbre à ses fruits ».

Mots-clés Innovation, valorisation de la recherche, brevet, réseau, cluster, université, industrie.

Abstract **The alchemy of innovation: how to leverage research**
How can we better leverage our research and turn innovation into a powerful competitive strength? A few countries consistently ranked among the top innovators offer some ideas. Such as catalytic rather than controlling government interventions, in an attempt to create a virtuous ecosystem, patent royalties that flow to both the inventors and their institutions, independent universities, a rigorous project selection, professionally run transfer structures, access to multiple sources of financing, the sometimes seminal role of venture capital, and overall, an open modus operandi privileging networks, clusters, cross-fertilization between disciplines, defense, the private sector and academic research. All of this made easy by pragmatic cultures valuing risk and easy on failure. Basic research and applied research are both valued, with a focus on facilitating the transfer "from the tree to its fruits".

Keywords Innovation, leveraging research, patent, network, cluster, university, industry.

Quelques pistes de réflexion pour une recherche pleinement valorisée

Les enjeux économiques de l'innovation mettent le sujet à la une de l'actualité. Or qui dit innovation, dit souvent valorisation de la recherche. L'on scrute les modèles et la presse affiche régulièrement des titres choc : « *Le modèle américain enfin démythifié* » ; « *Israël, troisième pôle mondial de hautes technologies* » ; « *Recherche : le modèle Cambridge [R.-U.] essaime* ». Ces pays ne sont pas choisis au hasard, ils figurent depuis des années au peloton de tête du World Innovation Index, dressé chaque année sur un ensemble exhaustif de critères [1].

À l'occasion de ce numéro dédié au professeur Jacques-Émile Dubois, tout à la fois passionné par la recherche fondamentale et activement sensible à l'importance d'en valoriser les fruits, quelles idées tirer de ce que l'on observe en France et dans le monde en matière d'innovation ? Y a-t-il des constantes, des recettes simples ?

Enjeux de politique publique

Le cadre juridique et social aux États-Unis : un catalyseur puissant

Contrairement aux idées reçues sur un financement plus important que le nôtre, le succès américain peut être en grande partie attribué à quelques interventions clés, ainsi

qu'à un cadre favorable à la création et à la vie des entreprises. En 1980, la loi Bayh-Dole a permis aux chercheurs de petites entreprises et d'universités de conserver les brevets de leurs découvertes, même quand celles-ci étaient financées par des fonds fédéraux, et d'accorder des licences aux entreprises. En 1984, la révision de la loi anti-trust permet aux entreprises de mener des recherches en commun avec les universités [2].

L'environnement est de plus favorable aux entreprises. Création légère et peu coûteuse, taux d'imposition marginal modeste, conditions d'emploi fluides. La loi protège la propriété intellectuelle, fait respecter les contrats et offre un arbitrage relativement rapide en cas de conflits [3].

Un rôle de catalyseur ponctuel pour le gouvernement israélien

Dans les années 1990, le gouvernement israélien prend l'initiative Yozma, à savoir la création d'une industrie du capital risque locale. Il investit 100 M\$ répartis sur dix fonds de 20-25 M\$ établis en partenariat avec des grands du capital risque à l'étranger, la part gouvernementale étant limitée à 40 %. Cinq ans plus tard, des privés rachètent la part du gouvernement ; mais dans l'intervalle, c'est une industrie florissante qui s'est créée et finance les découvertes de la recherche. En 2006, 400 start-up ont ainsi pu lever 1,6 milliards de dollars.

Dans le cas des États-Unis comme dans celui d'Israël, l'intervention de l'État a pour objectif de favoriser un écosystème dont on attend qu'il fonctionne ensuite de lui-même.

En France, ouverture et simplification administratives

En 1999, c'est la loi Allègre sur l'innovation et la recherche qui permet aux universités et aux chercheurs de créer une entreprise de type start-up et de déposer des brevets. Fin 2007, le site de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle) fait peau neuve : dépôt de brevets plus rapide et moins coûteux, accès gratuit aux millions de demandes publiées depuis 1978, service de formation en ligne à la propriété industrielle [4]. Les entreprises de moins de mille employés ont de surcroît droit à un prédiagnostic gratuit d'un expert de l'INPI.

Incitation financière et accès au financement

Les brevets : comment motiver chercheurs et institutions ?

Aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni ou en Israël, le principe opératoire est que le brevet reste la propriété de l'institution qui cède la licence d'exploitation ; quant aux royalties, 50-60 % vont généralement à l'institution, voire en partie au laboratoire du chercheur, et 40-50 % à l'inventeur, contre 25 % en moyenne en France. L'institution et le chercheur bénéficient ainsi largement du système. « À l'institut Weizman, les chercheurs sont modestement payés. En revanche, ils ont la satisfaction de travailler pour un des centres de recherche les plus prestigieux du monde. Nous faisons également en sorte qu'ils sachent que si leurs recherches aboutissent à des avancées technologiques, ils pourront devenir riches », souligne le professeur Sheves.

Pour un ensemble de raisons qui tiennent aussi d'une sensibilisation moindre en la matière, on a d'ailleurs moins le « réflexe du brevet » en France que chez nos voisins. Illustration récente, le prix Nobel de physique 2007 : Albert Fert, français, et Peter Grünberg, allemand, découvrent indépendamment en 1988 la magnétorésistance géante (GMR), principe fondamental qui révolutionne le stockage de données en informatique, mais Grünberg a été le premier à déposer un brevet qui a déjà rapporté plusieurs dizaines de millions d'euros à son institution. « C'est symptomatique de la recherche en France » remarque un chercheur français, « nous avons des scientifiques très brillants mais nous avons encore du mal à valoriser leurs travaux » [5] (figure 1).



Figure 1 - Albert Fert (Unité Mixte de Physique CNRS/Thalès, Université de Paris Sud, Orsay, photo de gauche) et Peter Grünberg (Forschungszentrum Jülich) ont indépendamment découvert la magnétorésistance géante, l'une des premières applications de la nanotechnologie.

Une imposition allégée pour les jeunes pousses innovantes

Entre autres dispositifs, citons le CIR en France, le crédit d'impôt recherche le plus puissant de l'OCDE hormis celui de l'Espagne. En 2008, la France exonère aussi de charges et d'impôts les JEU (jeunes entreprises universitaires) si elles ont moins de huit ans, moins de 250 employés, et consacrent plus de 15 % de leurs dépenses à la recherche. 1 600 entreprises en ont bénéficié en 2007.

Subventionner oui, mais en fonction des résultats

À l'Institut de Biotechnologie des Flandres (VIB), les subventions dépendent en partie de l'atteinte d'objectifs de valorisation : en dix ans, plus de 200 familles de brevets ont été déposées et huit start-up, aujourd'hui florissantes, ont vu le jour.

En Belgique toujours, à l'Université de Louvain (figure 2), où travaillent quelque 6 000 chercheurs, le nombre de contractuels de la recherche employés et rémunérés exclusivement grâce aux revenus de la valorisation s'élève aujourd'hui à 900. L'université explique cette réussite par un long travail de sensibilisation des professeurs, dont même les plus récalcitrants ont fini par se laisser convaincre.



Figure 2 - À l'Université de Louvain (trois missions : enseigner, chercher et servir), la recherche est indissociable de l'apprentissage et de l'enseignement. Cette recherche a donné lieu au développement de sociétés dites « spin-off » dans divers domaines, dont Ion Beam Applications (IBA), leader mondial dans la fabrication de petits cyclotrons, aux nombreuses applications médicales et industrielles, Xylowatt, qui produit de l'énergie à partir de la gazéification de déchets de bois, ou encore Alterface, qui crée des outils de communication fondés sur des logiciels de recombinaison d'images vidéo digitales.

En Angleterre, Tony Blair a annoncé un déblocage en 2008 de 300 millions d'euros (M€) pour les universités « qui séduiront des mécènes », la subvention publique étant ainsi conditionnée par le don privé [6].

En Israël, les universités sont privées et reçoivent une subvention d'État dont le montant est fonction de trois critères : les publications des chercheurs, les financements privés recueillis, les diplômes obtenus par les étudiants.

Composantes clés de tous ces systèmes : une grande sélectivité. En Angleterre, « le modèle est soumis à une sélection darwinienne. Tout repose sur le talent et l'ambition des individus » affirme Jeff Solomon, directeur de l'association qui assure la promotion des biotechs de la région [6]. Tous les chercheurs sont notés sur un système d'étoiles et ceux qui ne font pas l'affaire sortent spontanément de la filière. En Israël, certains incubateurs ne retiennent que 5 % des start-up candidates.

Une riche panoplie de sources de financement

Le gouvernement n'est pas seul en jeu. Citons d'abord, pour les pays européens, des programmes de financement et de subventions européens en pleine croissance, auxquels il faut ajouter toute une gamme d'investisseurs privés : fondations, capital risque, forums d'investisseurs, « business angels ».

Les « forums d'investisseurs »

Dans les meilleures universités américaines ou britanniques, ils fonctionnent en réseaux. Ils mettent en présence des représentants du capital risque et cinq ou dix jeunes chercheurs de talent prêts à dévoiler leurs découvertes. Les investisseurs, conscients de la qualité de la recherche des laboratoires en question, acceptent de déboursier des sommes conséquentes ou de figurer sur des listes d'attente pour assister à ces rencontres et avoir ainsi un droit de regard sur les projets en développement, avant même la naissance de start-up ou les premiers tours de table financiers.

Les fondations

Le Wellcome Trust au Royaume Uni, créé en 1936, finance des projets visant à améliorer la santé humaine et animale. Il distribue plus de 800 M\$ par an à des projets en recherche fondamentale biomédicale, comme le séquençage du génome humain, et pose comme condition préalable la publication des résultats. En France, des fondations naissent aussi : ainsi la fondation Pierre-Gilles de Gennes pour la recherche, qui puise dans les 134 équipes de recherche de l'ENS, de l'ESPCI et de l'Institut Curie. Elle dispose de 20 M€ de fonds propres initiaux pour monter des projets de sciences du vivant et les valoriser au travers de partenariats industriels. Fondations de grands groupes industriels comme la nouvelle fondation recherche AXA, avec 100 M€ à investir sur cinq ans, ayant choisi de se limiter à vingt projets par an pour éviter tout effet de saupoudrage.

Le capital risque

Enfin, bien entendu, le capital risque fournit souvent le nerf de la guerre à des projets triés sur le volet. À noter d'ailleurs le regain du capital risque au profit de start-up françaises qui s'est accéléré fin 2007 et soldé par une enveloppe globale de 635 M€ en 2007 pour assurer le financement de 118 entreprises.

Un modèle universitaire différent

On peut voir un élément porteur dans le système américain d'universités indépendantes, en concurrence les unes avec les autres, dans leurs laboratoires avec « obligation de résultats », qui doivent trouver eux-mêmes les fonds nécessaires pour financer chaque projet de recherche ; des équipes jeunes, internationales, tournantes, des campus pluridisciplinaires et des partenariats multiples, favorisent l'échange et la fertilisation croisée. Certains campus ou agglomérations de campus sont d'ailleurs les pierres angulaires de « clusters » comme la célèbre Silicon Valley (figure 3).

Modèle qui a essaimé : « Notre modèle c'est le système américain, avec sa culture de projets et ses universités indépendantes » n'hésite pas à expliquer le directeur de la culture et de l'éducation au ministère des Affaires étrangères

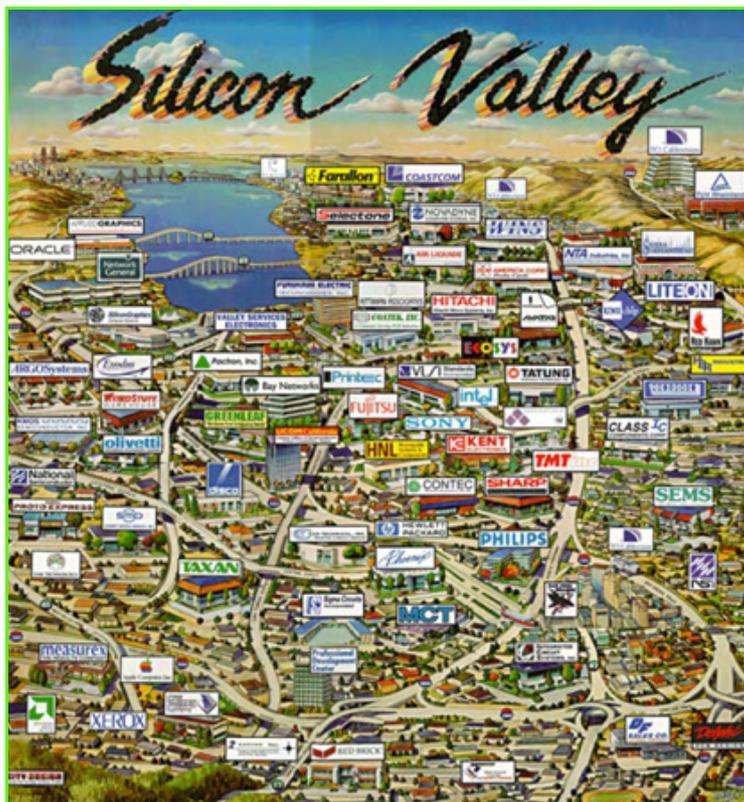


Figure 3 - La célèbre Silicon Valley, cluster originel et mythique de San Francisco (E.-U.).

allemand [7]. Résultat : l'Allemagne, avec de plus une longue et pragmatique tradition de collaboration avec l'industrie, est le premier pays en brevets déposés en Europe. Ce qui ne pénalise pas sa recherche fondamentale : neuf prix Nobel scientifiques au cours des quinze dernières années contre quatre en France.

Des éléments culturels favorables

Valorisation de la prise de risque...

Des éléments intangibles jouent un rôle non négligeable. Le droit culturel à l'échec, d'abord. « *La peur d'échouer réduit l'entrepreneuriat* » affirme William Bygrave, professeur à Babson College et auteur d'un index mondial de l'entrepreneuriat (GEM) en collaboration avec la London School of Economics [3], alors qu'en France, « *la notion d'échec positif manque encore largement* » selon Jacques Prost [8].

...et de l'entrepreneuriat

La considération dont jouissent les entrepreneurs, aussi. En 2007, 70 % de jeunes sondés en France souhaitent devenir fonctionnaires alors que l'année précédente, 70 % de jeunes sondés américains se déclaraient désireux de fonder leur propre entreprise. Éléments qui font dire à Charles Wessner, directeur du programme technologie et innovation à la National Academy of Sciences : « *Les raisons du succès aux États-Unis tiennent plus à des facteurs culturels qu'à des facteurs structurels* » [2].

Cette culture de prise de risque semble se retrouver en Israël. 3 500 start-up en 2006, ce qui les place, en nombre

absolu, au 2^e rang mondial derrière les États-Unis... avec 2 % seulement de sa population !

Pragmatisme

Un exemple frappant : les autorités israéliennes n'ont pas hésité à privatiser la plupart des incubateurs au profit de compagnies de capital risque, considérant que cette démarche aurait un impact favorable sur le professionnalisme des équipes d'encadrement et la qualité des services offerts, et permettrait une croissance plus rapide des entreprises incubées.

Une valorisation de la recherche... qui passe par celle de compétences diverses

1^{er} élément : une formation indispensable pour les chercheurs

Pour être de bons « valorisateurs », les chercheurs doivent être sensibilisés et formés. Au LETI, laboratoire du CEA (figure 4), ils sont systématiquement formés aux bases de la propriété intellectuelle. À l'université de Cambridge au Royaume-Uni, c'est en amont que l'on sensibilise les étudiants de 3^e cycle aux enjeux de la valorisation : ils suivent un cursus particulier en ce domaine.



Figure 4 - Le LETI (Laboratoire Électronique et Technique de l'Informatique du CEA), dont la devise est « l'innovation au service de l'industrie », a suscité la création de près de trente start-up de haute technologie, y compris Soitec, leader mondial du silicium sur isolant. Il dépose quelque 180 brevets par an et gère un portefeuille de mille inventions protégées par des brevets.

2^e élément : des structures de valorisation animées par de vrais professionnels

À chacun son métier. En Grande-Bretagne, aux États-Unis ou en Israël, les chercheurs cherchent et les grandes universités se sont dotées de structures de valorisation performantes, dirigées et animées par des entrepreneurs de talent, des experts scientifiques ou des spécialistes de la propriété intellectuelle. Ces filiales, privées pour la plupart, s'autofinancent et génèrent souvent des bénéfices, qui sont distribués aux chercheurs les plus créatifs ou réinvestis dans la recherche académique. Ce sont de véritables entreprises en charge de l'identification et du transfert technologique. « Si l'on veut obtenir de bons résultats, il faut choisir les meilleurs, de vrais professionnels capables de faire face à toutes les situations » note la directrice du Yissum, filiale de valorisation de l'Université de Jérusalem. Cécile Tharaud, de l'INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et Automatique), lui fait écho : « C'est un vrai métier. En cas d'urgence nous sommes équipés pour déposer un brevet en une nuit. »

Certaines structures de valorisation vont plus loin. Celle d'Imperial College de Londres (ICL), Imperial Innovations, est capable de mener un projet de sa conception jusqu'à son entrée en bourse en passant par la levée de capital d'amorçage et de capital risque. Elle vient d'ailleurs d'entrer en bourse elle-même. Modèle qui essaime puisqu'en France, l'INRIA a une filiale, INRIA-Transfert, spécialisée dans le développement des start-up s'appuyant sur les découvertes théoriques des chercheurs de l'INRIA. Elle constitue des équipes de dirigeants-fondateurs, les conseille, prend des participations et recycle l'argent gagné avec des succès industriels comme Ilog. En quatre ans, près de 40 start-up y ont vu le jour.

3^e élément, clé de voûte de l'ensemble : fertilisation croisée et fonctionnement en réseaux de toutes sortes

La pluridisciplinarité, pierre angulaire du système

Aujourd'hui, les problèmes qui se posent aux scientifiques bénéficient d'apports de domaines multiples. Ainsi à Jérusalem, c'est un centre interdisciplinaire réunissant des chercheurs en physique, en informatique, en mathématiques et en biologie qui a permis une nouvelle approche du cerveau humain. À Stanford, un bâtiment symbolise et facilite l'interdisciplinarité (figure 5). En France, en 1882, le fondateur de l'ESPCI (École Supérieure de Chimie et de Physique Industrielles de la Ville de Paris) « a eu l'intelligence de concevoir une institution pluridisciplinaire dont la physique et la chimie sont les piliers et pour laquelle les applications industrielles sont aussi importantes que les aspects académiques » [8]. Bilan ? Avec vingt laboratoires de taille modeste, l'école aligne cinq prix Nobel, des apports historiques comme le sonar (Paul Langevin), l'air liquide (Air Liquide) et voit le jour en 1902, les premières « boîtes noires » de l'aéronautique, conçues en collaboration avec des start-up locales, une trentaine de brevets par an (soit deux par unité de recherche), et une dizaine de start-up (imagerie médicale, chimie de synthèse, bioanalyse etc.) sur les dix dernières années. Naturellement, d'autres facteurs que la présence



Figure 5 - Le nouveau Centre James H. Clark Center à Stanford (E.-U.) a été conçu pour faciliter les programmes de recherche multidisciplinaires pour lesquels l'Université est renommée. La Faculté de Stanford compte aujourd'hui seize prix Nobel, quatre prix Pulitzer et vingt-quatre MacArthur Fellows.

d'équipes pluridisciplinaires entrent en jeu : racines mulhousiennes, culture, pragmatisme, inspiration de modèles allemands et anglais (pour le préceptorat par exemple), etc.

Localiser les compétences

Encore faut-il savoir localiser les compétences. Au Royaume-Uni, le London Technology Network (LTN), structure publique chargée de créer des liens entre recherche universitaire et entreprises, a mis en place une base de données pour permettre de localiser à la fois les compétences, les nouvelles tendances de la science ainsi que les technologies émergentes. Grâce à une cartographie précise, université par université, département par département, la structure fournit des contacts aux entreprises désireuses de s'engager dans une recherche partenariale ou en quête de consultants spécialisés.

Irrigation croisée : Défense-industrie-laboratoires public

Sujet tabou pour certains, mais source fructueuse de fertilisations croisées. Aux États-Unis, la DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) fait depuis quelques années appel à des compétitions d'universitaires pour faire progresser les technologies les plus en amont (mini-drones, etc.). En France, l'ONERA (Office National d'Études et de Recherche Aérospatiale) évalue de manière continue des projets de laboratoires ou de PME innovantes. La MRIS (Mission Recherche et Innovation Scientifique) (cf. article de P. Schanne dans ce numéro) joue un rôle d'animateur et de veille sur les technologies de rupture, avec une attention particulière aux domaines nécessitant des apports pluridisciplinaires.

Israël a multiplié les passerelles, non seulement entre l'université et l'industrie, mais aussi entre les laboratoires de recherche militaires et les centres de recherche civils. C'est ainsi que sont nés, entre autres, le firewall informatique, les premières « caméra-pilules » (figure 6), avancée significative dans le domaine de l'imagerie médicale, ou encore, ironie du sort, l'impression digitale sur grands placards qu'utilise l'Iran dans ses lieux publics pour fustiger l'Occident et particulièrement Israël !

La magie du cluster, réseau de proximité

Un « cluster » n'est pas autre chose que la concentration dans un même lieu d'acteurs de la recherche publique et privée, de « clients » avec des attentes pointues, de spécialistes du financement, etc. Les célèbres « clusters » américains, dont Silicon Valley est le plus mythique, constitués de manière spontanée sur plusieurs dizaines d'années, ont servi de modèle à d'autres, dont les pôles de compétitivité français. L'un des plus connus en Europe est celui de Cambridge. Lancé dans les années 60, il rassemble aujourd'hui la plus forte concentration d'Europe des sciences

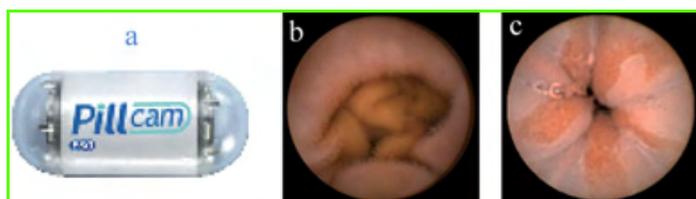


Figure 6 - Grâce à la capsule endoscopique PillCam de Given Imaging, les médecins peuvent déterminer les causes de divers symptômes gastro-intestinaux.

La vidéo-capsule Pillcam (a) est une caméra vidéo miniature jetable, contenue dans une capsule que le patient peut ingérer. Se déplaçant dans le corps, la caméra enregistre les images du passage gastro-intestinal (b-c) et transmet à un ordinateur ces photos couleur de l'intestin grêle et de l'œsophage pour examen et diagnostic.

du vivant avec plus de 600 entreprises et centres du recherche en ce domaine (entre autres huit universités, huit centres de recherche médicaux, six instituts de biologie, des multinationales pharmaceutiques, et pas loin de 300 PMI) [9].

La valorisation de l'innovation se fait-elle aux dépens de la recherche fondamentale ?

Tous les modèles décrits ont en commun de favoriser les rapprochements entre la recherche universitaire et l'industrie, la défense ou les capitaux privés. La recherche y perd-elle son âme et ne risque-t-on pas de compromettre la recherche fondamentale au profit des applications, tuant à la fois le progrès scientifique et la poule aux œufs d'or, puisque c'est de la recherche fondamentale que naissent des voies vraiment nouvelles ? Vrai ou faux débat ?

Il faut certes demeurer vigilant face à des dérives potentielles dangereuses. Ainsi, l'Office parlementaire britannique pour la science et la technologie craint-il que la valorisation de la recherche ne devienne un critère favorisant les sciences appliquées et ne renforce la dichotomie entre grandes et petites universités [10]. Et deux effets pervers de la loi anti-trust de 1984 aux États-Unis commencent à être dénoncés dans ce pays : un infléchissement des thèmes de recherche vers les centres d'intérêt des investisseurs et, plus grave encore, l'impact potentiel de ce financement sur l'intégrité des résultats, s'ils ne vont pas dans le sens souhaité.

En revanche, bien gérée, il peut y avoir une continuité enrichissante. Pour Daniel Laurent, ancien président de l'Université de Marne-la-Vallée et conseiller scientifique chez AXA, Israël a su marier les deux. Le pays « occupe la 4^e place mondiale pour les cellules souches et la biotechnologie derrière les États-Unis, le Japon et le Royaume-Uni ; même prestation en mathématiques, en cryptographie, en sciences des matériaux, en chimie... Ces recherches fondamentales diffusent « naturellement » dans l'économie du pays et sont à l'origine de la création d'entreprises ex-nihilo ou du développement d'entreprises existantes, dans de nombreux domaines. Pas de recette miracle mais une vision, du pragmatisme, du professionnalisme. La vision : **priorité absolue au développement d'une recherche fondamentale d'excellence selon les standards internationaux** ; « our aim is to excell in the sciences, not to develop technologies ». Ainsi, au Weizmann et au Technion, le recrutement et l'évaluation des professeurs, doctorants et post-docs, se fait sur la base exclusive de l'excellence de la recherche fondamentale. **Une image forte : l'arbre de la recherche fondamentale ; ses fruits : les retombées technologiques.** Pour faire fructifier ces derniers, une entité distincte au sein de l'université pour libérer les chercheurs » [11].

Et pour ceux qui craignent que la recherche ne devienne trop dépendante de « l'aval », donc des industriels, l'Institut Weizmann offre une solution simple : ce centre de recherche fondamentale refuse que la part de recherche financée par les industriels dépasse les 15 %.

Conclusion

Nombre de ces pratiques – la multidisciplinarité, les passerelles entre la défense, la recherche et l'industrie, le dépôt rapide de brevets, l'enrichissement potentiel du chercheur, l'arbre de la recherche fondamentale donnant des fruits que des experts font fructifier – n'ont rien de nouveau. Recettes

simples, on a envie de dire de bon sens, que Jacques-Émile Dubois mettait en pratique dès 1948 en Sarre en se battant pour créer un laboratoire pluridisciplinaire, ou avec des dépôts de brevets comme celui du Titraivit, puis en 1963 au ministère de l'Enseignement supérieur en créant des maîtrises pluridisciplinaires, et plus tard encore pour valoriser l'invention du système DARC ou en favorisant des collaborations fructueuses entre l'université, la Défense et l'industrie.

Le défi est sans doute de s'assurer que ces pratiques deviennent la norme. En effet, malgré de beaux succès et une incontestable prise de conscience de son importance, malgré aussi des efforts de tous – pouvoirs publics, chercheurs, entreprises –, la pleine valorisation de la recherche reste un échec partiel du système français. Au-delà de la myriade de dispositifs français et étrangers dont l'on peut s'inspirer, et dont cet article présente des exemples, le défi majeur est peut-être pour nous d'ordre culturel, comme par exemple d'accepter la nécessité de la sélection à tous niveaux : chercheurs, équipes, projets. Ce qui sous-entend la nécessité d'accepter qu'il y ait des laissés-pour-compte et des soutiens renforcés. Ou d'apprendre à tolérer le risque, et donc l'échec potentiel. Ou encore d'accepter l'enrichissement du chercheur. Concepts encore iconoclastes pour beaucoup.

Sommes-nous prêts à relever le défi pour valoriser pleinement une recherche nationale riche d'atouts ?

Références

- [1] *Pro-Inno Europe Innometrics : Global Innovation Scoreboard 2007 (GIS) et European Innovation Scoreboard 2007 (EIS)*.
- [2] Vanlerberghe C., Innovation : le modèle américain enfin démythifié, *Le Figaro*, 2 mars 2005.
- [3] Lewis G., Who in the world is entrepreneurial? *Fortune Small Business Magazine*, juin 2007.
- [4] Des consultations de brevets gratuites sur le portail de l'INPI, *Les Échos*, 30 oct. 2007.
- [5] Vanlerberghe C., Albert Fert, un Nobel fondamental et très appliqué, *Le Figaro*, 10 oct. 2007.
- [6] Perez A., Recherche : le Royaume-Uni domine l'Europe, *Les Échos*, 21 mars 2007.
- [7] Perez A., L'Allemagne championne européenne de la R & D, *Les Échos*, 13 nov. 2007.
- [8] Prost J., L'École aux cinq prix Nobel, *Comment fait la France quand elle gagne*, Institut Montaigne, Plon, 2006, p. 21.
- [9] Perez A., Recherche : le modèle Cambridge essaime, *Les Échos*, 22 mars 2007.
- [10] Dupont J.-L., Valorisation de la recherche universitaire : le modèle britannique, *Les Échos*, 30 août 2006.
- [11] Laurent D., Israël : transfert de technologie, *Note interne Institut Montaigne*, 6 février 2007.



Anne Dumas

est conseil en management de l'innovation et chercheur associée à l'INSEAD et à l'Institut Montaigne*.

* 38 rue Jean Mermoz, 75008 Paris.
Courriel : adumas3@hotmail.com



Depuis 1988
Les Editions D'Ile de France

Expérience,
la différence

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

Régisseur exclusif
de la revue *Actualité Chimique*

Web : www.edif.fr

Votre contact : André BERDAH

Jacques-Émile Dubois, un grand esprit

Claude Allègre

Jacques-Émile Dubois fut l'une des grandes figures de la chimie française de l'après guerre, mais plus largement de la science française. Il fut aussi un universitaire dont l'activité, l'enseignement et le rayonnement ont fait honneur à la France.

Sur le plan scientifique, il fut l'un des pionniers mondiaux de l'étude de la cinétique chimique rapide, un domaine qui verra un développement extraordinaire à partir des années 1995 grâce à l'utilisation des lasers. Divers prix Nobel ont récompensé ces recherches dont le plus récent est celui d'Ahmed Zewail. Mais qui commença avec celui de George Porter, Ronald Norrish et Manfred Eigen. Les travaux de J.-E. Dubois appartiennent à cette première période, dite de la milliseconde.

Directeur de la recherche militaire, il fut l'un des artisans de cette collaboration entre recherche militaire et université, imitée du modèle américain, qui donna un coup de fouet à la recherche scientifique fondamentale au moment où les crédits étaient maigres. Il avait compris bien avant d'autres

qu'entre recherche fondamentale et application, il n'y a pas de frontière et que l'innovation procède de l'inattendu.

Il était aussi très attaché à l'université, à son rôle dans le pays, tant en diffusant le savoir qu'en le créant. Il fut l'un des fondateurs de l'Université Paris 7. Responsable du Conseil scientifique, nous avons travaillé ensemble et j'ai pu apprécier ses qualités intellectuelles exceptionnelles. J'en garde le souvenir d'un collègue enthousiaste, entreprenant, dynamique et plein de cette éthique intransigeante qui est la marque des grands universitaires.

Jacques-Émile Dubois était un grand esprit, qui a fait honneur à l'université française.



Claude Allègre

est professeur émérite à l'Institut Universitaire de France, membre de l'Institut et Prix Crafoord 1986.



Méchoui, Tananarive (1964). Visite officielle en tant que directeur adjoint de l'Enseignement Supérieur, représentant Christian Fouchet.



Alpe d'Huez (1963), chalet des Weil. Avec le Doyen Louis Weil de la Faculté des Sciences de l'Université de Grenoble.



Venise (1963). Réunion du Rockefeller Institute.



Université de Mexico, Août 1964.

Distinctions

Prix Rhodia/P.-G. de Gennes

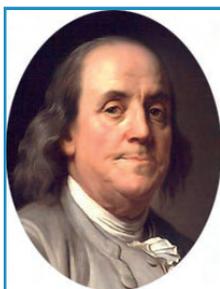


De gauche à droite : Paul Chaikin, président du jury, Jean-Pierre Clamadieu, PDG de Rhodia, et Sir Richard Friend lors de la cérémonie de remise du prix le 16 mai dernier (photo Xavier Renaud).

Le prix Rhodia Pierre-Gilles de Gennes pour la science et l'industrie a été remis pour la première fois au professeur **Sir Richard Friend**, pour ses travaux dans le domaine de l'électroluminescence des polymères semi-conducteurs. Cet éminent chercheur, titulaire de la Chaire Cavendish à l'Université de Cambridge (R.-U.) est l'un des pionniers du développement de l'électronique plastique qui a permis la création d'écrans électroniques souples, une technologie déjà exploitée industriellement. Les systèmes polymères qu'il a développés pourront être utilisés comme transistors, briques élémentaires des circuits électroniques, comme diodes luminescentes pour l'affichage et l'éclairage, ou encore comme capteurs photovoltaïques pour les panneaux solaires flexibles : des matériaux qui constituent des alternatives prometteuses pour l'avenir.

Prix Franklin-Lavoisier

Appel à candidature



Créé en 2007 par la Fondation de la Maison de la Chimie et la Chemical Heritage Foundation et décerné tous les deux ans, ce prix, d'un montant de 15 000 €, récompense une personnalité, un groupe de personnes ou un organisme ayant contribué par leur action ou leurs publications à : préserver et mettre en valeur le

patrimoine scientifique et industriel en France et aux États-Unis (voire mondial) dans le domaine de la chimie et de ses applications, à promouvoir une meilleure connaissance de l'histoire des sciences et industries chimiques et moléculaires, ou à favoriser le resserrement des liens franco-américains et la promotion d'actions marquantes dans le domaine des sciences et industries chimiques.

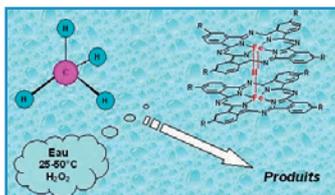
Il sera décerné pour la première fois le 28 janvier 2009 à la Maison de la Chimie, à l'occasion du colloque « Chimie et Art ».

Date limite de dépôt des dossiers : 31 août 2008.

- www.maisondelachimie.asso.fr/les-prix-de-la-fondation/prix-franklin-lavoisier/view

Recherche et développement

Vers une valorisation bio-inspirée du méthane ?



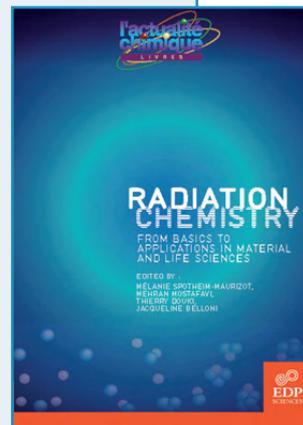
Tous les chimistes rêveraient de pouvoir oxyder, dans des conditions douces (basse température, sans solvant organique) le méthane en méthanol, composé très utilisé dans l'industrie. Ce rêve pourrait devenir bientôt réalité grâce aux travaux menés par l'équipe d'Alexander Sorokin à l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (IRCELYON, CNRS/Univ. Lyon 1). Ces chimistes ont en effet réussi à réaliser pour la première fois l'oxydation du méthane dans de l'eau à 25-50 °C en utilisant de nouveaux catalyseurs [1].

Le méthane est le principal composant du gaz naturel. Cette molécule organique très simple est cependant très difficilement oxydable. Actuellement, les conditions de conversion du méthane en méthanol sont très lourdes (haute température et haute pression). Seules les méthanes monoxygénases (MMO), des enzymes naturelles, sont capables d'oxyder le méthane dans des conditions douces, c'est-à-dire dans l'eau et à température ambiante.

Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont développé différents modèles chimiques des MMO qui permettaient de mimer l'organisation structurale et les propriétés spectroscopiques des MMO mais n'étaient pas utilisés comme catalyseurs car

Le premier livre de l'AC vient de paraître !

Radiation Chemistry - From basics to applications in material and life sciences vient de paraître aux Éditions EDP Sciences. Annoncé dans le dossier consacré à ce thème dans notre numéro de février dernier, ce livre est le premier de la nouvelle



collection « L'Actualité Chimique – Livres » ; il sera suivi par un ouvrage consacré à la chimie et la mer, qui devrait voir le jour fin 2008.

- 324 p., 59 € (prix membre SFC : 41,30 €).

incapables d'oxyder le méthane. Les chimistes de l'IRCELYON ont mis au point un nouveau concept : l'utilisation de complexes bioinspirés des MMO comme catalyseurs de la réaction d'oxydation du méthane. Cette approche s'est avérée très fructueuse car le complexe dimère à base de phtalocyanine du fer possède des propriétés catalytiques remarquables. Il est en effet capable d'activer l'eau oxygénée pour former une espèce oxydante très forte pouvant ensuite réagir avec le méthane. Cette forme oxydante a pu être détectée à l'aide de différentes techniques spectroscopiques. Pour la première fois, l'oxydation efficace du méthane en méthanol, formaldéhyde et acide formique, dans l'eau oxygénée et à température ambiante a été obtenue. Actuellement, le produit majoritaire de l'oxydation bioinspirée du méthane est l'acide formique. L'objectif des chimistes serait de s'arrêter au stade méthanol, ce qui constituerait une avancée considérable dans sa production industrielle. Quoi qu'il en soit, cette découverte constitue une percée significative dans le domaine de l'oxydation en conditions douces et représente une véritable avancée d'un point de vue fondamental. Outre la production de méthanol, ces catalyseurs pourraient servir à oxyder d'autres composés inertes chimiquement dans des conditions douces respectant l'environnement.

[1] Sorokin A.B., Kudrik E.V., Bouchu D., Bio-inspired oxidation of methane in water catalysed by N-bridged diiron phtalocyanine complex, *Chem. Commun.*, 2008, p. 2562.

- Source : CNRS, 03/06/2008.

Enseignement et formation

40^e Olympiades internationales de chimie

Le quatuor lauréat des épreuves de sélection qui représentera la France à Budapest.

La France participe aux Olympiades internationales de chimie depuis 1981, et y rencontre une certaine réussite puisque notre délégation revient régulièrement avec des médailles de bronze et d'argent. L'an dernier, nous avons obtenu l'un de nos meilleurs résultats puisque Simon Gourdin-Bertin, élève

de PCSI du lycée Descartes de Tours, s'est classé 9^e au concours international (Moscou) et a ainsi remporté une médaille d'or que nous attendions depuis plus de quinze ans.

Les Olympiades s'adressent à des étudiants scolarisés dans l'enseignement secondaire, âgés de moins de vingt ans, non spécialisés en chimie. En accord avec les instances internationales, la délégation française a été historiquement composée d'élèves de première année de classes préparatoires aux grandes écoles. Mais l'an dernier et pour la première fois, deux élèves de Terminale S ont terminé respectivement première et second de la sélection française et ont très honorablement tenu leur rang au concours international puisque Élise Duboué-Dijon est revenue avec une magnifique médaille de bronze.

La préparation du concours se déroule en trois grandes phases. Entre fin décembre et fin mars, une préparation théorique est organisée en région, à laquelle participent environ 200 étudiants dans une vingtaine de centres. À l'issue de cette formation, une épreuve nationale théorique, organisée le 2 avril dernier, discrimine les 22 meilleurs étudiants et ceux-ci sont accueillis à Paris, pendant une semaine, pour un stage

pratique qui a eu lieu du 12 au 18 mai. Notons que *L'Actualité Chimique* leur offrira à tous, comme les années précédentes, un abonnement d'un an. Une seconde épreuve théorique ainsi qu'une épreuve pratique complètent l'épreuve théorique initiale et permettent de sélectionner les quatre membres de la délégation française⁽¹⁾. Enfin, pour ces quatre étudiants, une semaine intensive de formation sera organisée début juillet, juste avant le départ pour Budapest, où se tiendra la 40^e Olympiade internationale de chimie (IChO) du 12 au 21 juillet⁽²⁾.

Les quatre sélectionnés pour 2008 sont, par ordre de mérite : **Élise Duboué-Dijon** (lycée René Cassin, Bayonne), **Irénée Frerot** (lycée Henri IV, Paris), **Benjamin Bousquet** (lycée René Cassin, Bayonne) et **Sammy El Ghazzal** (lycée du Parc, Lyon). Ils sont issus des classes de première année de CPGE scientifiques (PCSI, BCPST). Notons qu'Élise et Benjamin faisaient déjà partie de la délégation 2007 (ils étaient en terminale et ont donc pu se représenter cette année) et, d'autre part, qu'un élève de Terminale S figurait en excellente place parmi les 22 sélectionnés.

Les Olympiades internationales de chimie, comme les Olympiades inter-

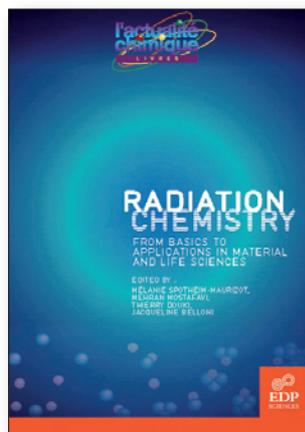


RADIATION CHEMISTRY

From basics to applications in material and life sciences



Mélanie Spothem-Maurizot, Mehran Mostafavi, Thierry Douki et Jacqueline Belloni



Livre en anglais - Mai 2008
ISBN : 978-2-7598-0024-7
324 pages couleur
59 € TTC
(Prix Membre SFC : 41, 30 €)

Ce livre fait le point sur les apports nombreux et originaux de la chimie sous rayonnement à la connaissance fondamentale du domaine très vaste de la réaction chimique et de ses applications. Ses techniques permettent en effet d'élucider les mécanismes physico-chimiques intimes en chimie inorganique, organique (y compris dans l'espace...) ou en biochimie. Cette compréhension est appliquée en outre, en science des matériaux, pour contrôler précisément des synthèses par le rayonnement, comme la radiopolymérisation, le radiogreffage, le traitement spécifique des surfaces (textiles, peintures, encres,...), la synthèse de nanomatériaux complexes, la dégradation de polluants de l'environnement ou la radiorésistance de matériaux pour le nucléaire. En sciences de la vie, l'étude des effets du rayonnement sur les macromolécules du vivant (ADN, protéines, lipides) permet non seulement de comprendre les mécanismes biologiques sains ou pathogènes mais aussi d'améliorer notre santé. Notamment, des avancées majeures dans la radiothérapie anti-cancéreuse, dans la radioprotection des travailleurs du nucléaire et de la population en général, ainsi que dans le traitement des aliments ou la radiostérilisation des médicaments ont pu être obtenus grâce à ces recherches.

Abondamment illustré et rédigé en anglais par les meilleurs spécialistes internationaux qui ont fait l'effort de se rendre accessibles, cet ouvrage intéressera tant les curieux d'un domaine scientifique nouveau pour eux que les étudiants séduits par le côté original et pluridisciplinaire du domaine. À l'heure où les recherches en chimie sous rayonnement connaissent dans beaucoup de pays un développement spectaculaire, ce livre devrait attirer de nombreux nouveaux-venus dans le domaine.

www.edpsciences.org / / / www.lactualitechimique.org

nationales de physique et de biologie, sont organisées sous l'égide de *Sciences à l'école*⁽³⁾. Le comité d'organisation est présidé par Daniel Secrétan, Inspecteur général de l'éducation nationale.

Pour le comité d'organisation,
Julien Lalande, délégué national
(jlalande@nordnet.fr)

(1) Toutes les informations sont disponibles sur le site www.olympiades-de-chimie.org (localisation des centres, points réglementaires, sujets, classements...).

(2) www.icho.hu

(3) www.sciencesalecole.org

Amélioration de l'emploi chez les jeunes diplômés

Pour la 16^e année consécutive, la Fédération Gay-Lussac a enquêté sur l'insertion professionnelle des jeunes diplômés en chimie et génie chimique. Avec un **taux net d'emploi de 81 %**, les jeunes diplômés des 18 écoles de la Fédération continuent de voir leur situation s'améliorer : 73 % de la promotion 2007 ont trouvé un emploi en moins de deux mois après obtention du diplôme ; à noter que la moitié des diplômés 2007 ont signé leur contrat de travail avant diplôme.

74 % travaillent dans des secteurs industriels dont la moitié dans les industries chimiques, parachimiques, pharmaceutiques et l'énergie ; 45 % ont des fonctions liées à la R & D et 20 % dans la production ; suivent les fonctions de technico-commercial, d'études et conseils, etc. 60 % travaillent dans une grande entreprise. Côté situation, 50 % travaillent en région, 30 % à Paris et région parisienne, et le reste à l'international (74 % en Europe hors France, 11 % en Amérique et 8 % en Asie). Les moyens privilégiés pour trouver un emploi demeurent les stages (34 %) et les candidatures sur Internet (30 %). Le nombre de diplômés effectuant une thèse ou une formation complémentaire est stable (30 %). Les diplômés 2007 sont satisfaits de leur emploi à 97 % (90 % d'entre eux estimant que l'adéquation entre leur poste et leur formation est bonne).

• www.gaylussac.net



Joël Moreau, nouveau président de la FGL

Les 18 écoles d'ingénieurs de chimie et de génie chimique qui composent la Fédération Gay-Lussac (FGL) ont désigné Joël Moreau, directeur de l'École Nationale de Chimie de Montpellier, comme nouveau président. Il succède à Daniel Plusquellec. La FGL est une instance de réflexion stratégique pour un meilleur développement de la complémentarité des écoles et une instance de mutualisation pour la mise en œuvre de projets ambitieux. En prenant la présidence, Joël Moreau souhaite notamment conforter et développer les points forts de la collaboration inter-écoles.

• www.gaylussac.net

La chimie au quotidien

Cet été sur France Inter...

Dans le cadre de l'émission « Tout s'explique » animée par Fabienne Chauvière, Hervé This, spécialiste de gastronomie moléculaire, animera au mois d'août une émission quotidienne sur le thème des nouvelles applications de la chimie en cuisine. À écouter à 14 h pour se régaler de chimie cet été !

N'oubliez pas de consulter le site (www.lactualitechimie.org) pour retrouver d'autres actualités à la une.

UPMC
PARIS UNIVERSITÉS

NOTRE MÉTIER :
ACCÉLÉRATEUR
DE COMPÉTENCES

FORMATIONS CHIMIE 2008-2009

Stages

- Initiation à la pratique de la chimie quantique pour non théoriciens.....1, 8, 15 et 22 octobre 2008
- Nouvelles techniques d'étude de l'interface électrochimique 1^{er} au 5 décembre 2008
- Spectrochimie organique- Introduction à la spectrométrie de masse organique et bioorganique.....26 au 30 janvier 2009

Contact :
formation continue, secteur sciences
01 53 10 43 20

Remises à niveau - Formation à distance

- Chimie structure de la matière
- Thermodynamique chimique
- Travaux expérimentaux en chimie générale
janvier-février 2009
Contact : malika.necir@upmc.fr

Diplômes

- Licence professionnelle : les métiers de la chimie et de la biotechnologie
- Master : chimie fondamentale et appliquée
- Master : chimie spécialité matériaux et polymères
- Master : chimie, spécialité chimie physique, parcours spectroscopies
- Master : chimie, spécialité sciences des matériaux et des nano-objets
- Master : chimie, filière systèmes complexes et génie des milieux divisés
- Dipôme d'ingénieur : spécialité matériaux
septembre 2008 - juillet 2009
Contact : monique.bonifassy@upmc.fr

Services personnalisés d'accompagnement à la reprise d'études et à la VAE

Contact : fc.reva@upmc.fr

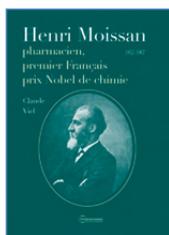
www.fc.upmc.fr



Formation continue

Contact
01 53 10 43 20

Livres



Henri Moissan (1852-1907) Pharmacien, premier Français prix Nobel de chimie

C. Viel

158 p., 39 €

Pharmathèmes, Paris, 2006

Éditée à l'occasion de la célébration du centenaire du premier prix Nobel français de chimie, cette biographie très précise, venant après une dizaine de publications de son auteur sur Moissan, est fort bien présentée et illustrée. Elle est le fruit de recherches originales et prolongées, et comprend deux parties équilibrées : « l'homme » et « l'œuvre scientifique », chacune des rubriques étant suivie de références et notes. L'ouvrage est préfacé par le doyen Jean Flahaut, héritier du laboratoire Moissan à la Faculté de pharmacie de l'université Paris 5.

Nous suivons d'abord le jeune Moissan, depuis sa naissance à Paris, son adolescence à Meaux, marquée d'une grande amitié avec les frères Plicque qui nous vaut une correspondance originale et suivie, ses débuts comme stagiaire à la pharmacie Baudry, au 9 rue Saint-Martin à Paris, ses premières expérimentations de physiologie végétale dans le laboratoire de Dehérain, puis de chimie inorganique, à Lille pendant son service militaire volontaire, poursuivies dans un laboratoire d'analyses qu'il a dirigé à Paris, sans doute conquis à cette science par les cours d'Alfred Riche à l'École de Pharmacie. En 1880, il

soutenait une thèse de doctorat ès sciences sur les oxydes de la famille du fer sous l'impulsion d'Henri Debray, grâce à qui il put jouir d'un local de recherche à la Sorbonne tandis qu'il commençait une carrière à l'École de Pharmacie. En 1900, il remplaçait Louis Troost à la Sorbonne. L'isolement du fluor en 1886 lui valait rapidement son élection à l'Académie de médecine, puis à la succession d'Auguste Cahours à l'Académie des sciences. En 1892, il décrivait un four électrique à arc de son invention qui ouvrit la voie à la chimie des hautes températures. Ses travaux étaient couronnés en 1906 par le prix Nobel de chimie, avant sa disparition brutale le 20 février 1907. L'auteur souligne la réputation de patriote d'Henri Moissan, son peu d'affinité avec Edouard Grimaux sans pouvoir conclure sur le sujet de leur éloignement, et la grande culture qu'il avait acquise en littérature et en peinture. C. Viel a pu reconstituer avec précision la généalogie de la famille Moissan et celle de son épouse, Marie-Léonie Lugan, ainsi que la biographie de leur fils, Louis, tué lors des premiers combats en 1914 après avoir fait don de la collection de tableaux d'Henri Moissan à la ville de Meaux.

Deux poèmes et une dissertation de jeunesse permettent d'appréhender la sensibilité attachante d'Henri Moissan, corroborée par sa correspondance avec Théodore et Jules Plicque. Les données réunies par C. Viel sur Jules Plicque et sa famille nous introduisent dans les sujets scientifiques qui passionnaient les jeunes chimistes contemporains de Moissan. L'auteur décrit enfin les importantes collections de tableaux et d'autographes réunies par Moissan dont il a eu la bonne fortune de retrouver la trace.

Dans la seconde partie de l'ouvrage, nous entrons dans le détail des recherches de Moissan : oxydes de fer, cobalt, nickel, chrome, découverte du

fluor dans son laboratoire de la Sorbonne et, grâce à son four électrique, chimie du bore, production artificielle du diamant, préparation du calcium et de son carbure (matière première de l'acétylène). L'auteur a rassemblé d'intéressantes informations sur les laboratoires fréquentés par Moissan, sur ceux qu'il a dirigés, sur ses maîtres et ses collaborateurs, sans omettre les témoignages sur son talent d'enseignant et la réputation qu'il avait acquise à l'étranger.

Par cet ouvrage, qui dévoile les qualités de Moissan sans jamais verser dans l'hagiographie, Claude Viel nous fait pénétrer dans le paysage scientifique de la fin du XIX^e siècle en évoquant d'autres recherches, d'autres chimistes, amis et adversaires de Moissan ; il nous offre véritablement une tranche d'histoire et une leçon de vie scientifique qui devraient intéresser autant les chimistes que les pharmaciens, les chercheurs que les enseignants à la recherche de modèles pouvant susciter des vocations scientifiques.

Josette Fournier



Les combustibles nucléaires

e-den (Direction de l'énergie nucléaire du CEA)

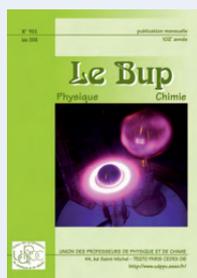
149 p., 18 €

CEA Éditeur, 2008

La situation mondiale (démographique, économique, climatique) place l'énergie nucléaire parmi les technologies envisagées pour relever les défis des siècles à venir. Pour être viable, elle devra alors optimiser sa consommation de matière première, en développant de nouveaux combustibles pour de nouveaux réacteurs, en optimisant la gestion du combustible, et en continuant à faire démonstration d'une maîtrise des risques encore améliorée, reposant sur la connaissance de multiples phénomènes. La sortie de cet ouvrage s'inscrit dans ce contexte. Le pluriel du titre annonce d'emblée l'approche choisie : le combustible sera passé au crible des différentes filières de réacteurs ; la lecture de l'ouvrage amènera le lecteur à comprendre qu'il aurait été vain de tenter une approche par domaine technique tant le combustible

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° 905 (juin 2008)

- Expliquer l'arrêt de l'évolution d'un système chimique en terminale S - I : analyse du programme ; II : explications d'élèves, par I. Kermen, M. Meheut.
- Détermination expérimentale de volumes molaires partiels, par I. Hallery.
- Photocatalyse de l'éthanol : étude cinétique en réacteur ouvert et chimométrie, par E. Gauthier, P.X. Thivel, V. Jacob, F. Delpech.

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

et ses conditions d'utilisation, donc les contraintes à surmonter, différent dans chaque filière.

Les multiples domaines d'expertise (fabrication, vieillissement, accidents, gestion du cycle, corrosion, cristallographie...) sont développés pour chaque filière, une place plus importante étant apportée à la filière à eau, la plus répandue. S'il est impossible d'avoir un œil expert sur tous les domaines techniques abordés, le lecteur est impressionné par la rigueur et la justesse du propos des chapitres qui traitent de sujets qui lui sont familiers, ainsi que par l'approche structurante et complète (à aucun moment le lecteur n'est tenté de rajouter un sibyllin et érudit « sauf dans tel cas précis... »). Les courbes sont non seulement rigoureuses mais commentées, comme une invitation à mettre en pratique le propos du texte ; idem pour les photographies. De ceci naît un sentiment de confiance dans l'ouvrage, de quasi-familiarité.

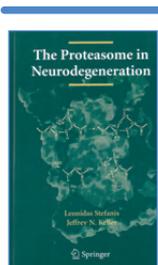
Chaque chapitre met souvent en avant une discipline (métallurgie industrielle, chimie des procédés, modélisation/expérimentation, mécanique, corrosion...), et c'est ce qui apporte l'équilibre à cet ouvrage : le lecteur « scientifique » s'y retrouve entouré par des « confrères » aux compétences variées, l'ouvrage lui apportant les clés de compréhension des travaux de ces derniers. C'est pourquoi ce livre est un bon outil pour qui veut élargir sa connaissance d'un des domaines, et troquer sa « culture générale » contre les fondements d'une connaissance structurée et imagée, dans les domaines connexes au sien. Le scientifique qui n'exerce pas dans l'industrie nucléaire sera enchanté de découvrir des technologies et recherches similaires à celles qu'il développe (mentionnons ici l'intéressant chapitre traitant de la fabrication des combustibles à particules, qui liste des technologies industrielles partagées avec d'autres secteurs de pointe).

Enfin, abordons la « forme » de l'ouvrage : une taille adaptée, un livre souple, un papier de qualité, des reproductions agréables, nombreuses et bien choisies, intelligemment placées au cœur du texte qui les appelle en appui. Le chroniqueur confesse ici qu'il a retrouvé en compulsant cet ouvrage le plaisir qu'il avait à parcourir ses livres neufs de chimie au lycée au sortir de quelque grande librairie estudiantine.

Que dire en conclusion ? C'est un excellent ouvrage de partage de connaissances, qui fait un point complet sur les expertises du domaine,

ouvrant sur les perspectives à venir (par le biais notamment du futur réacteur Jules Horowitz). Seul le retour d'expérience de certaines technologies évoquées entraînera peut-être à terme une mise à jour minime, mais pas avant quelques années, durant lesquelles ce livre deviendra probablement une référence.

Gabriel Etman



The proteasome in neurodegeneration

L. Stefanis, J.N. Keller
306 p., 121,27 €
Springer, 2006

La protéolyse intracellulaire est un phénomène d'autophagie qui permet à la cellule de se régénérer en recyclant les protéines altérées ou surnuméraires. Le dérèglement touchant ce processus de turnover peut être à l'origine de certaines maladies dégénératives comme par exemple la maladie d'Alzheimer ou le syndrome de Parkinson. Or dans la cellule, l'un des acteurs majeurs de la protéolyse est représenté par le système ubiquitine/protéase (UPS) qui est un complexe multi-enzymatique. Schématiquement, le fonctionnement de ce système fait appel à deux principales étapes : ubiquitinylation ou marquage des substrats (protéines à dégrader) par des chaînes d'ubiquitine, et hydrolyse de ces protéines ubiquitinyliées en petits oligopeptides par le protéosome 26S.

La recherche dans le domaine pharmacologique visant la modulation de la protéolyse est en plein essor. Des inhibiteurs du protéosome sont en cours de développement ou en expertises chez l'animal. En effet, des études précliniques (chez l'animal) concernant certains inhibiteurs du protéosome ont montré des résultats très prometteurs car doués de propriétés inflammatoires et antitumorales. Dans ce contexte, les auteurs de ce livre nous apportent les éléments essentiels pour comprendre

IJ CAMBRIA
SCIENTIFIC

Leaders in electrochemical instrumentation:

Potentionstats/bipotentiostats

Galvanostats

EQCM

Multichannel Potentiostats

SECM

ECDs

and a very large range of accessories

More info at:

www.ijcambria.com

Contact:

IJ Cambria Scientific Ltd , 11
Gwscwm Road, Burry Port,
Carms, SA16 OBS, UK

Phone: 01554 835050

Fax: 01554 835060

ce phénomène complexe de la protéolyse couplée au système ubiquitine/protéase.

L'ouvrage comporte six chapitres : Aspects basiques de la protéolyse, Mécanismes d'action du système, UPS et le stress oxydatif, Protéosome dans la mort et la survie des neurones, Modèles de dysfonctionnement de UPS et du protéosome, UPS dans les maladies dégénératives et le vieillissement. Facile à lire, ce livre donne au lecteur un éclairage nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques en passant en revue les cibles thérapeutiques potentielles permettant de mieux cerner les enjeux actuels de recherche et de développement pharmaceutiques.

Avec plus de 1 375 références récentes, 109 illustrations et un index riche renvoyant le lecteur à des paragraphes précis, cet ouvrage représente une véritable encyclopédie dans ce domaine. Il est donc à recommander aux étudiants et aux enseignants de biologie ainsi qu'aux chercheurs à l'interface entre la neurobiologie, la biochimie et les sciences pharmaceutiques.

Hafid Belhadj-Tahar

L'Union des professeurs de physique et de chimie et la Société Française de Chimie

Un pont entre l'enseignement et la recherche

Pour connaître nos activités,
le bulletin, le forum...

<http://www.udppc.asso.fr/>
secretariat.national@udppc.asso.fr

Rejoignez l'association

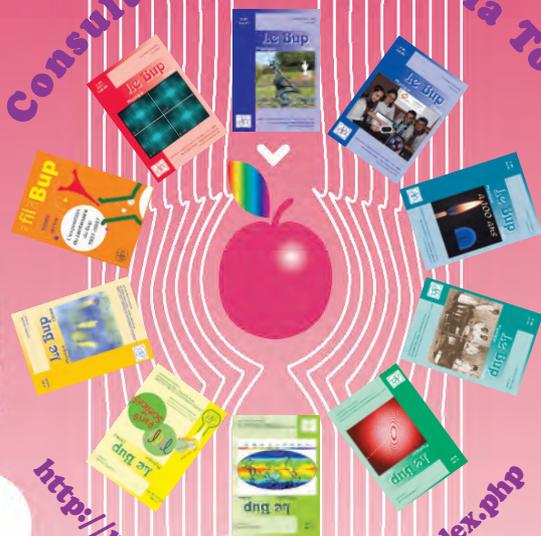
ADHÉREZ

ENVOYEZ DES ARTICLES
lebup.secretaire@udppc.asso.fr

ABONNEZ-VOUS AU BUP

PARTICIPEZ AU CONGRÈS
Rouen : 27-30 octobre 2008

Consultez BupDoc sur la Toile



<http://udppc.asso.fr/bupdoc/index.php>

Siège social et courrier

44, boulevard Saint-Michel - 75270 PARIS CEDEX 06

Le site de l'Udppc (adhésion et abonnement à partir du site)

<http://www.udppc.asso.fr/>

Secrétariat administratif (adhésion et abonnement)

☎ 01 43 25 61 53 ☎ 01 43 25 28 83



3-8 août 2008

ICCT 2008

20th International conference
on chemical thermodynamics

Varsovie (Pologne)

• <http://www.icct2008.org>

24-29 août 2008

NRC 7

7th International conference
on nuclear and radiochemistry

Budapest (Hongrie)

• <http://www.nrc7.mke.org.hu>

27-29 août 2008

Orgagec'08

Matériaux organiques
pour la construction

Marne-la-Vallée

• <http://heberge.lcpc.fr/orgagec08>

31 août-4 septembre 2008

ECTP 2008

18th European conference
on thermophysical properties

Pau

• <http://ectp.univ-pau.fr>

31 août-4 septembre 2008

ISMC 08

XXth International symposium
on medicinal chemistry

Vienne (Autriche)

• <http://www.ldorganisation.com>

31 août-5 septembre 2008

JESIUM 2008

Joint European Stable Isotope Users
Group meeting

Giens

• <http://www.jesium.org>

2-6 septembre 2008

Praha 2008

20th International conference on high
resolution molecular spectroscopy

Prague (Rép. Tchèque)

• <http://www.chem.uni-wuppertal.de/conference>

4-6 septembre 2008

Congrès de la Société Française d'Histoire des Sciences et des Techniques

Paris

• <http://www.sfhst.org>

4-6 septembre 2008

XVI International conference on bioencapsulation

Dublin (Irlande)

• http://impascience.eu/bioencapsulation/XVI_ICB/index510.html

7-11 septembre 2008

ISEO 2008

International symposium
on essential oils

Quedlinburg (Allemagne)

• <http://www.gdch.de/iseo2008>

7-12 septembre 2008

59th Annual meeting of the International Society of Electrochemistry

Séville (Espagne)

• <http://event08.ise-online.org>

9-13 septembre 2008

ECHC 08

23rd European colloquium
on heterocyclic chemistry

Anvers (Belgique)

• <http://www.ldorganisation.com>

11-15 septembre 2008

CC7

7th European conference
on computational chemistry

Venise (Italie)

• <http://www.chimica.unipd.it/cc7>

14-19 septembre 2008

WATOC 2008

Congress of the World Association
of Theoretical and Computational
Chemists

Sydney (Australie)

• <http://www.watoc2008.com>

14-20 septembre 2008

IHSS-14

14th Meeting of the International
Humic Substances Society

Moscou (Russie)

• <http://www.ihss-14.humus.ru>

16-20 septembre 2008

2nd EuCheMS Chemistry Congress

Turin (Italie)

• <http://www.euchems-torino2008.it>

21-24 septembre 2008

ICMM 2008

11th International conference
on molecule-based magnets

Florence (Italie)

• <http://www.icmm2008.org>

21-24 septembre 2008

Metal in health and environment

Autrans

• <http://imbg.ujf-grenoble.fr>

21-24 septembre 2008

SyCOCAL VI

Symposium de chimie organique en
Centre-Auvergne-Limousin

La Bourboule

• <http://seesib.univ-bpclermont.fr/sycocal/pages/accueil.htm>

22-24 septembre 2008

Criblage moléculaire École thématique CNRS- Département Chimie

Roscoff

• <http://www.sb-roscoff.fr/ETCriblage2008>

23-25 septembre 2008

IFAT China 2008

Global environmental solutions

Shanghai (Rép. Pop. de Chine)

• <http://www.ifat-china.com>

28 septembre-1^{er} octobre 2008

SPICA 2008

Symposium on preparative
and industrial chromatography
and allied techniques

Zurich (Suisse)

• <http://www.spica2008.ethz.ch>

22-25 octobre 2008

Pesticides 2008

5th European conference on pesti-
cides and related organic micro-
pollutants in the environment
and 11th Symposium on chemistry
and fate of modern pesticides

Marseille

Date limite de soumission : 31 août 2008

• http://www.univ-provence.fr/document.php?project=pesticides_2008

29-31 octobre 2008

CSA 2008

2^e Congrès des sciences analytiques

Casablanca (Maroc)

Date limite de soumission : 19 sept. 2008

• <http://www.biocap.ma>

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

Pourquoi l'Inde?

Dr Hubert Plantefève, Dishman Europe



Ces dernières années ont vu les pays dits "émergents" connaître un engouement et un essor jamais vu jusqu'ici... Chose encore plus flagrante dans les secteurs tels que la chimie et la pharmacie. La Chine et l'Inde semblent prendre un irrémédiable ascendant mais pour des raisons et sur des marchés différents...

En effet, la Chine se place avant tout comme un champion de la réduction des prix. Ceci n'est cependant pas sans contreparties... Main d'œuvre bon marché, considérations environnementales parfois peu scrupuleuses, système politique dictatorial...

Les sociétés européennes s'y retrouvent pourtant aujourd'hui, poussées notamment par les besoins de réductions de coûts imposés aux services achats... L'augmentation brutale et unilatérale des taxes douanières à l'exportation l'an passé est cependant restée comme un coup de semonce sérieux dans toutes les mémoires!

L'Inde quant à elle s'est développée suivant un autre concept.

En effet, historiquement ce pays a rapidement cherché à être autosuffisant quant à ses besoins en produits pharmaceutiques. Les sociétés du pays y oeuvrant ont vécu en circuit fermé profitant des molécules enregistrées en occident. Cette situation perdurait tout simplement car l'Inde reconnaissait la propriété intellectuelle des process mais pas celle des molécules!

Rien de bien réjouissant donc jusqu'au moment où le pays a ratifié le système international des brevets.

Depuis, l'Inde est devenue LA solution intermédiaire entre l'Europe et la Chine offrant des services plus développés pour des coûts mesurés, Cette dernière est toujours à ce jour majoritairement cantonnée à des chimies dites de base.

Même si cette constatation n'est qu'un instantané de la situation... Cela permet à certaines sociétés indiennes comme Dishman de tirer d'autant plus leur épingle du jeu en se positionnant totalement différemment ... Vis-à-vis de l'Europe.



Historiquement, Dishman est l'œuvre d'un homme, Jay Vyas, qui a créé, à partir de rien, un laboratoire de recherches dans les années 80...

Son concept fut alors de se faire connaître en Europe, chose simple dans le principe aujourd'hui mais plus difficile à mettre en œuvre à l'époque.

C'est cette idée, différente des autres, qui lui a permis quelques années plus tard de construire un premier site dédié aux ammoniums quaternaires puis un second, fleuron du façonnage chimique en Inde dédié à plus de 70% à la chimie européenne.

Aujourd'hui, Dishman est devenu l'un des acteurs clés de ce que l'on appelle le « CRAMS » (Custom Research And Manufacturing Services) ou autrement dit la synthèse sous contrat et/ou production à façon. Cette appellation regroupe l'ensemble des services proposés aux R&D et Production dont peut avoir besoin tout chimiste un jour...

Pour se faire, 120 chimistes oeuvrent dans les 8 laboratoires de R&D indépendants les uns des autres... Dans l'attente de la construction d'un second bâtiment de recherche de même capacité! Cette force de frappe permet de développer de nouvelles molécules « clients » deux fois plus vite grâce à une organisation en 2/8.

Un support bibliographique et d'ingénierie est un support permanent et usuel pour l'ensemble des chimistes.



5 pilotes sont aujourd'hui à disposition pour produire les premiers lots (10-50kgs)
9 ateliers de production (dont 1,5 dédiés à un client pharma européen) sont en service... Les deux derniers étant en fonction depuis quelques semaines avec une capacité totale de 500M3.

Le département analytique quant à lui dispose de toutes les techniques modernes: HPLC, CPG, RMN, Masse, étuves pour étude de stabilité et d'un laboratoire d'analyses bactériologiques

Pour en revenir à l'Inde, aucune chimie n'est valable aujourd'hui sans un bon système qualité... Peu nombreuses sont les sociétés capables de comprendre et répondre aux besoins européens. Là encore Dishman se distingue par un département analytique/qualité/réglementaire de plus de 40 personnes (et accessoirement dirigé par un ancien de GSK, pilotant les projet directement depuis les sites en Inde).

Tout ceci a permis à la société de passer avec succès un audit FDA sur l'un de ses actifs en mai 2006 et aujourd'hui de déposer chaque année entre 10 et 20 dossiers pharmaceutiques en son nom propre ou pour ses clients auprès des autorités européennes et/ou américaines.



Voilà ce qui fait le « Dishman d'aujourd'hui »: capable de travailler en support aux R&D de nos clients sur quelques grammes d'intermédiaires de synthèse comme de réaliser des transferts techniques pour lancer des productions de molécules clés à l'échelle de centaines de tonnes.

Dishman travaille essentiellement sous accord de secret avec ses clients, il est donc délicat de donner une liste exhaustive de réactions dont nous avons la maîtrise... En voici cependant ci-après quelques exemples: basses températures, réactions catalytiques et organométalliques, réductions, époxydations, certaines biotechnologies, cyanurations.....

... Le mieux étant encore de nous consulter au travers de notre site internet pour plus de détails:
www.dishman-europe.com

A bientôt !

Hubert Plantefève

DISHMAN EUROPE LTD

Sourcing, Developments & Sales

Tél. : (0033/0) 6.07.51.33.62

Hubert.plantefeve@dishman-europe.com

AcondaNatura. Le premier papier couché sans émissions.



Que signifie la certification **CarbonNeutral**® ?

AcondaNatura est un papier certifié **CarbonNeutral**® parce que son procédé de fabrication est soumis à contrôle rigoureux et permanent et d'amélioration visant à la réduction des émissions de CO₂ d'autant que notre entreprise compense les excès d'émissions par des projets d'énergie renouvelable et de gestion forestière durable.

Choisissez **AcondaNatura** comme support de vos actions de communication et de marketing sans pour autant renoncer à la meilleure qualité.

Ensemble, nous protégerons la planète.

Bénéfique pour vos clients,
c'est également bénéfique pour tous.



ACONDA PAPER S.A.
Alcalde Barnils, 64-68
08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain
Tel. (+34) 93 581 66 00
Fax (+34) 93 581 66 30
marketing@aconda.com

Aconda Paper France
107, quai du Docteur Derveaux
92600 Asnières, France
TEL 01 55 02 13 00
Fax 01 47 93 33 91

Aconda Paper North America
15 Benton Drive
East Longmeadow
01028, MA
USA
Phone 888-977-5050
Fax. 888-770-5060



2013 00012-2000
ISO 14001:2004

Les centres
de Saint Cigot et de Flaça
sont des centres certifiés.



Le papier qui se fait avec
une gestion forestière responsable.

50% CO₂-free

AcondaNatura
ENVIRONMENTALLY FRIENDLY COATED PAPERS

CarbonNeutral
protecting our climate